

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ВЕСТНИК ИВАНОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 1996 г.

Том 22

№ 1

2017

Редакционная коллегия

Главный редактор – Е. В. БОРЗОВ, доктор медицинских наук, профессор
Зам. главного редактора – В. В. ЧЕМОДАНОВ, доктор медицинских наук, профессор
Отв. секретарь – О. А. НАЗАРОВА, доктор медицинских наук, профессор

Е. К. БАКЛУШИНА, доктор медицинских наук, профессор
Т. Р. ГРИШИНА, доктор медицинских наук, профессор
Л. А. ЖДАНОВА, доктор медицинских наук, профессор
С. И. КАТАЕВ, доктор медицинских наук, профессор
Е. А. КОНКИНА, доктор медицинских наук, профессор
А. И. МАЛЫШКИНА, доктор медицинских наук, доцент
И. Е. МИШИНА, доктор медицинских наук, профессор
А. Е. НОВИКОВ, доктор медицинских наук, профессор
С. Н. ОРЛОВА, доктор медицинских наук, доцент
Е. Ж. ПОКРОВСКИЙ, доктор медицинских наук, доцент
А. И. РЫВКИН, доктор медицинских наук, профессор
Б. Г. САФРОНОВ, доктор медицинских наук, доцент
А. И. СТРЕЛЬНИКОВ, доктор медицинских наук, профессор

Редакционный совет

Г. АЛИЕВ, д-р мед. наук, профессор (США)	А. А. МИРОНОВ, д-р мед. наук, профессор (Италия)
А. А. БАРАНОВ, академик РАН и РАМН, д-р мед. наук, профессор (Москва)	Ю. В. НОВИКОВ, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор (Ярославль)
С. А. БОЙЦОВ, д-р мед. наук, профессор (Москва)	В. Н. РАКИТСКИЙ, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор
Ю. Е. ВЫРЕНКОВ, заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор (Москва)	И. Е. ЧАЗОВА, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва)
Е. И. ГУСЕВ, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (г. Москва)	Е. И. ЧАЗОВ, академик РАН и РАМН, д-р мед. наук, профессор (Москва)
Т. И. КАДУРИНА, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург)	
А. И. МАРТЫНОВ, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва)	

Учредитель: федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Решением президиума Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки РФ
журнал «Вестник Ивановской медицинской академии»
рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций
на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук
<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования
<http://elibrary.ru>

Сайт журнала в сети Интернет:
vestnik-ivgma.ru

Адрес редакции и издателя журнала:
153012, Иваново, Шереметевский просп., 8
ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России
Тел.: (4932) 32-95-74
E-mail: vestnik-ivgma@isma.ivanovo.ru, rioivgma@mail.ru

Зав. редакцией *С. Г. Малытина*

Свидетельство о регистрации № 013806 от 13 июня 1995 г.
выдано Комитетом Российской Федерации по печати

Подписной индекс Объединенного каталога «Пресса России»: 42143

Редакторы *С. Г. Малытина, Е. Г. Бабаскина*
Компьютерная верстка *ИПК «ПресСто»*

Дата выхода в свет: 2017. Формат 60×84^{1/8}.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 6,9.
Тираж 500 экз. Заказ № 1184. Цена договорная

Отпечатано в ООО «ПресСто»
153025, г. Иваново, ул. Дзержинского, 39, строение 8
Тел.: 8-930-330-26-70

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Редакционная статья	Editorial
<p>Орлова С. Н., Машин С. А., Копышева Е. Н., Басханова М. В. Противовирусная терапия у больных хроническим гепатитом С и предикторы её эффективности 5</p>	<p>Orlova S. N., Mashin S. A., Kopysheva E. N., Baskhanova M. V. Antiviral therapy in patients with chronic hepatitis type C and predictors of its effectiveness</p>
Организация здравоохранения	Health care organization
<p>Леванов В. М., Камаев И. А., Перевезенцев Е. А., Грицай М. Ю. Телемедицина в эпидемиологической практике: состояние и перспективы 13</p>	<p>Levanov V. M., Kamaev I. A., Perevezentsev E. A., Gritsay M. Yu. Telemedicine in epidemiological practice: current state and perspectives</p>
Вопросы общей патологии	Problems of general pathology
<p>Иванова А. С., Назаров С. Б. Зависимость концентрации эндотелиального фактора роста (vegf-с) от уровня оксида азота и активности свободнорадикальных процессов при нормальной беременности у белых крыс 17</p>	<p>Ivanova A. S., Nazarov S. B. Correlation of vascular endothelial growth factor concentration, nitrogen oxide level and free radical processes activity in physiological pregnancy in white rats</p>
<p>Степанова Н. А., Галимзянов Х. М., Кантемирова Б. И., Попова Н. А. Полиморфизм гена HLA-DRB1 у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Астраханском регионе 21</p>	<p>Stepanova N. A., Galimzianov H. M., Kantemirova B. I., Popova N. A. HLA-DRB1 gene polymorphism in patients with pulmonary tuberculosis revealed for the first time in Astrakhan region</p>
Клиническая медицина	Clinical medicine
<p>Зорин Р. А., Жаднов В. А., Лапкин М. М. Физиологические механизмы, определяющие эффективность деятельности у больных эпилепсией, и их связь с клиническими особенностями заболевания 25</p>	<p>Zorin R. A., Zhadnov V. A., Lapkin M. M. Physiologic mechanisms which determine the activity efficacy in patients with epilepsy and their association with the disease clinical peculiarities</p>
<p>Выхованец Ю. Г., Тетюра С. М., Черняк А. Н., Алёшечкин П. А. Сравнительная характеристика изменений показателей гемодинамики в разных возрастных группах при воздействии экстремально низкой температуры 30</p>	<p>Vykhovanets Yu. G., Tetyura S. M., Chernyak A. N., Alyoshechkin P. A. Comparative characteristics of hemodynamics indices alterations in various age groups under conditions of extremely low temperature</p>
<p>Макерова В. В., Дьяконова Е. Н., Воробьева Н. В., Котлярова К. В., Короленко Л. Б. Особенности микроциркуляции и церебральной гемодинамики у пациентов молодого возраста с венозной дисгемией в сочетании артериальной гипертензией 34</p>	<p>Makerova V. V., Diakonova E. N., Vorobiova N. V., Kotlyarova K. V., Korolenko L. B. The peculiarities of microcirculation and cerebral hemodynamics in young patients with venous dyshemia in combination with arterial hypertension</p>
<p>Геворкян А. Р. Факторы риска, современные особенности заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в г. Москве 40</p>	<p>A. R. Gevorkyan The risk factors, modern features of morbidity, mortality of prostate cancer among the inhabitants of the megalopolis (in the example of Moscow)</p>
Случай из практики	Case reports
<p>Орлов Р. Б., Лебенко И. А., Шутемова Е. А. Редкая врожденная аномалия коронарных сосудов – множественные коронарорезолевелудочковые фистулы 47</p>	<p>Orlov R. B., Lebenko I. A., Shutemova E. A. Rare congenital abnormality of coronary vessels – multiple coronary left ventricle fistulae</p>

Слизовский Г. В., Кужеливский И. И.

Применение криотуннелизации в лечении асептического некроза головки бедренной кости у детей (клинический пример) 51

Slizovsky G. V., Kuzhelivsky I. I.

Cryotunnelization in treatment for aseptic necrosis of head of the femur in children (a clinical case)

В помощь практическому врачу

Guidelines for practitioners

Верушкин Ю. И., Терехов А. Н., Фокин А. М.

Осложненные грыжи в практике хирурга отделения экстренной и планово-консультативной помощи (санитарной авиации) 54

Verushkin Yu. I., Terekhov A. N., Fokin A. M.

Complicated hernia in surgical practice of emergency, elective and consultative aid unit (air ambulance)

Краткие сообщения

Brief reports

Э. В. Шигарева, Н. Ю. Семенова

Профилактические мероприятия, клиническая характеристика и исходы туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией 57

Shigareva E. V., Semyonova N. Yu.

Preventive measures, clinical characteristics and outcomes of tuberculosis in children with HLV infection

Шевырин А. А., Стрельников А. И., Смирнова И. Б.

Взаимосвязь денситометрической плотности мочевых конкрементов и их химического состава 60

Shevyrin A. A., Strelnikov A. I., Smirnova I. B.

Densitometry parameters of urinary concrements as prognostic factors of their disintegration efficacy in treatment for urolithiasis

Редакционная статья

УДК: 616.36-002.2-08+615.281.8

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И ПРЕДИКТОРЫ ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТИ

С. Н. Орлова, доктор медицинских наук,
С. А. Машин, кандидат медицинских наук,
Е. Н. Копышева, кандидат медицинских наук,
М. В. Басханова*

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ

Представлена характеристика различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С, а также результаты научных исследований их безопасности и эффективности, в том числе в разных группах пациентов. Приведены предикторы эффективности противовирусной терапии, к числу которых относятся также индивидуальные особенности организма пациента, способствующие элиминации вируса, ответ на лечение, вероятность побочных эффектов терапии и возможности их коррекции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, побочные эффекты, предикторы эффективности.

* Ответственный за переписку (corresponding author): marh.74@mail.ru

В настоящее время хронический гепатит С (ХГС) представляет актуальную проблему в связи с широким его распространением, преобладанием больных молодого трудоспособного возраста, возможностью развития осложнений и неблагоприятных исходов, значительным медико-социальным и экономическим ущербом.

По данным ВОЗ, около 3% населения РФ инфицированы вирусом гепатита С (ВГС). По данным популяционных исследований, проведенных в США, 25% больных с HCV-инфекцией имеют цирроз печени, и их число к 2020 г. может увеличиться до 37% [25]. Единственным методом, способным остановить прогрессирование заболевания, развитие гепатоцеллюлярной карциномы и смерть, считается противовирусная терапия (ПВТ).

Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С (2014) предписывают рассматривать в качестве кандидатов на проведение ПВТ всех пациентов с хроническим заболеванием печени (при компенсированной ее функции), этиологически связанным с ВГС, вне зависимости от исходной биохимической активности (уровень АлАТ, АсАТ), если эти больные ранее не получали лечения. Сроки начала ПВТ современные рекомендации

устанавливают в зависимости от степени морфологических изменений в ткани печени (стадия фиброза): при выраженном фиброзе (METAVIR F3–F4) показано незамедлительное начало ПВТ, при умеренном (METAVIR F2) – начало лечения очень желательно, при менее выраженной степени фиброза показания к ПВТ определяются индивидуально [8].

Существует множество схем терапии, учитывающих этиологию вирусного гепатита, генотип возбудителя, стадию патологического процесса (степень фиброза печени или цирроза печени), возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, требующих приема определенных медикаментов, и множество других факторов. Эффективность предлагаемых схем ПВТ, соответственно, разная. Изучение ранней вирусной кинетики в последние годы привело к изменению терапевтической парадигмы ХГС: больных с 1-м и 4-м генотипом следует лечить дольше, чем больных, инфицированных 2-м или 3-м генотипами. Оказалось, что скорость уменьшения вирусемии в первые 12 недель терапии является более важным прогностическим фактором ее эффективности, чем даже генотип вируса. На смену терапии «в зависимости от генотипа» пришла терапия «в зависимости от ответа» [6].

В настоящее время доказано, что достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) в ходе ПВТ в 99% случаев ассоциировано с возможностью полной элиминации вируса и является конечной точкой терапии ХГС [36]. Под быстрым вирусологическим ответом (БВО) понимают снижение уровня РНК HCV в сыворотке крови в конце 4-й недели лечения до значений, которые ниже порога чувствительности метода (как правило, менее 15–50 МЕ/мл). Термином «ранний вирусологический ответ» (РВО) обозначают уменьшение вирусной нагрузки в 100 раз и более ($\geq 2 \log_{10}$) к 12-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем. «Медленный вирусологический ответ» (МВО) – это уменьшение вирусной нагрузки в 100 раз и более ($\geq 2 \log_{10}$) к 12-й неделе лечения по сравнению с исходным уровнем (неполный РВО) и дальнейшее полное ее исчезновение к 24-й неделе [3, 16, 17, 19]. Таким образом, HCV-инфекция излечивается у 99% пациентов после завершения курса ПВТ при наличии УВО [4], который считается достигнутым, если РНК ВГС в организме пациента отсутствует через 12 (УВО-12) или 24 (УВО-24) недели после завершения курса лечения [34, 37].

Интерфероны являются практически единственной группой препаратов, предназначенной для этиотропного лечения хронического вирусного гепатита и имеющей доказанную эффективность. Из трех групп интерферонов лучше всего в качестве противовирусного препарата при хроническом вирусном гепатите изучен ИФН- α . В группе рекомбинантных интерферонов созданы ИФН- α -2a (роферон-А, Швейцария); ИФН- α -2b (интрон А, США); ИФН- α -2c (бероферон), человеческий лейкоцитарный ИФН- α (реаферон, Россия) [14].

В России проведено лишь одно исследование терапевтической эффективности ИФН- α в соответствии с правилами GCP: В. Т. Ивашкин, В. В. Горбаков, А. П. Васильев при лечении 71 больного ХГС рофероном-А добились первичной ремиссии в 72% случаев, а стабильной ремиссии – в 33%. [7, 9]. В начале XXI в. в качестве стандартного препарата для лечения ХГС ВОЗ рекомендовала роферон-А, первый из полученных рекомбинантным методом интерферонов [12, 23], в настоящее время используются и другие интерфероны.

При использовании интерферонов в режиме монотерапии ХГС удалось достигнуть УВО лишь у 15–16% больных, а при комбинации с рибавирином – уже у 40–55% [33]. Важно, что свой антивирусный эффект рибавирин оказывает только в присутствии интерферона (монотерапия рибавирином неэффективна) [10, 25, 34].

При анализе данных 72 протоколов клинических исследований (выборка включала 9991 пациента) специалисты Кокрановской группы заключили, что применение интерферона в комбинации с рибавирином вызывает гистологический и вирусологический ответ у 40% больных [16, 26]. При этом отмечено множество нежелательных реакций (гематологического, дерматологического, гастроэнтерологического типов), возникших на фоне терапии и негативно отразившихся на качестве жизни пациентов. На выраженные побочные эффекты с отменой препаратов указывают и другие исследователи [27, 29, 40, 43, 47, 49].

С 2001 г. в России широко используются пролонгированные (пегилированные) ИНФ, которые более удобны в применении, а по эффективности превосходят короткоживущие аналоги [11].

С 2008 г. золотым стандартом ПВТ является комбинация пегилированных интерферонов (пег-ИНФ) и рибавирина [29]. К сожалению, эффективность такой терапии тоже не всегда соответствует ожиданиям врача и пациента. При 2-м и 3-м генотипах ВГС УВО достигается в среднем в 85–90% случаев. Однако выявление 1-го генотипа вируса является фактором неблагоприятного прогноза ПВТ: УВО наблюдается не более чем у 45–50% пациентов, а у остальных в последующем происходят рецидивы [40]. Так, у пациентов, инфицированных ВГС 1-го генотипа, УВО достигается немногим более чем в 40% случаев. Вне зависимости от генотипа вируса и предыдущей терапии только 7–22% пациентов, у которых ранее не был получен ответ на терапию, достигают УВО при повторной терапии. Чуть лучше на повторную терапию отвечают пациенты с рецидивом – в 34–43% случаев [12, 28, 52].

С целью совершенствования терапии у больных ХГС с 1b генотипом А. Tsubota et al. апробировали применение интерферонов в высоких дозах и получили биохимический ответ у 81% больных, ранний вирусологический – в 66% случаев, но УВО сохранился лишь у 19% больных. Лечение высокими дозами ИФН обуславливает риск развития плохо переносимых побочных эффектов. До 60% пациентов вынуждены отказываться от такой схемы в связи с развитием тяжелого гриппоподобного синдрома [44, 48]. В то же время, несмотря на отсутствие элиминации возбудителя, терапия ИФН- α приводит к статистически значимому улучшению состояния печени по данным гистологических методов, в том числе в случаях, когда на фоне лечения полной нормализации уровня АлАТ достичь не удается. Даже у больных без какого-либо улучшения показателей активности трансаминаз иногда наблюдается регресс лимфоцитарной инфильтрации ткани печени.

Представляют также интерес сообщения о возможности регенерации гепатоцитов при лечении ХГС: в гепатоцитах больных, получавших интерфероны, определяется экспрессия ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) [39].

На территории РФ наиболее распространенным субтипом вируса гепатита С является именно 1b субтип, выявляющийся примерно в 50% случаев. Получение БВО в ряде случаев дает основание редуцировать курс терапии. В свою очередь, отсутствие БВО может быть основанием для рекомендации продлить стандартный курс ПВТ. Коррекция длительности курса ПВТ в зависимости от БВО иногда позволяет добиться эффективной терапии при уменьшении затрат на лечение [9].

Тщательное изучение структуры вируса гепатита С позволило выделить несколько белков, участвующих в репликации потенциальных мишеней для воздействия новых противовирусных препаратов [30]. Наибольшее внимание исследователей привлекла протеаза NS3/4A, расщепляющая и инактивирующая белки, ответственные за формирование реакции организма на интерферон [53]. Участвуя во множестве реакций в процессе репликации вируса, протеаза NS3/4A представляется одной из самых привлекательных для терапевтического воздействия [5].

В настоящее время наиболее изучены два лекарственных препарата, являющихся ингибиторами протеазы вируса гепатита С: теллапревир и боцепревир [5]. В клинических исследованиях определены их безопасность, эффективность и переносимость. Эти препараты не рекомендованы для монотерапии в связи с быстрым развитием мутаций и резистентности вируса гепатита С к ним. Теллапревир представляет собой пептидомиметический ингибитор сериновой протеазы NS3/4A. Механизм действия препарата заключается в связывании с NS3/4A протеазой и предотвращении дальнейшего созревания NS полипротеина ВГС из-за ингибирования расщепления вирусного полипротеина на структурные и неструктурные компоненты, необходимые для функционирования вируса. Результатом действия препарата является ингибирование репликации вируса гепатита С. В исследованиях показано, что теллапревир эффективен в отношении пациентов с 1-м генотипом. Максимальная длительность приема препарата составляет 12 недель, назначается только в составе комбинированной терапии [5].

В исследовании I. M. Jacobson, J. G. McHutchison, G. M. Dusheiko et al. участвовали 1088 пациентов с 1-м генотипом ХГС, набранных в 123 международных центрах и ранее не получавших лечение. Больные были рандомизированы в три группы:

первая – принимавшие теллапревир в комбинации с пег-ИФН-а2а и рибавирином в течение 12 недель, после чего в случае достижения БВО и РВО лечение продолжалось пег-ИФН-а2а и рибавирином в течение еще 12 недель. Если БВО и РВО не были достигнуты, лечение продолжалось в течение 36 недель. Вторую группу составили пациенты, получавшие теллапревир в комбинации с пег-ИФН-а2а и рибавирином в течение 8 недель, после чего лечение пег-ИФН и рибавирином продолжалось 12 или 36 недель в зависимости от наличия или отсутствия БВО и РВО, как в первой группе. Третья группа получала плацебо в комбинации с пег-ИФН-а2а и рибавирином в течение 12 недель, после чего лечение продолжалось в течение 36 недель пег-ИФН и рибавирином. Результаты исследования свидетельствуют о значительном увеличении эффективности ПВТ при применении теллапревира. Так, в первой и второй группах УВО был достигнут у значительно большего числа больных (79 и 72% соответственно) в сравнении с третьей группой (46%, $p < 0,001$) [54].

Как и ожидалось, частота развития побочных эффектов (анемия, диспепсические явления, кожный зуд, кожная сыпь) выше у больных, получавших теллапревир, чем у пациентов, не получавших данный препарат. В 10% случаев ПВТ прекращается из-за развития побочных эффектов вследствие приема теллапревира (среди больных, не получавших теллапревир, – в 7%) [8].

С внедрением в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения ХГС, вызванного ВГС 2-го генотипа, в Европе начиная с 2014 г. широкое применение получили так называемые безинтерфероновые схемы. Для лечения пациентов, инфицированных генотипом 2-м ВГС, одобрены для применения следующие ПППД: софосбувир – пангенотипный нуклеотидный аналог, ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B ВГС (одобрен в январе 2014 г.), даклатасвир – пангенотипный ингибитор белка NS5A ВГС (одобрен в августе 2014 г.). Применение комбинации софосбувира и рибавирина рекомендовано больным ХГС при наличии инфицирования 2-м генотипом ВГС (12 недель) или 3-м генотипом ВГС (24 недели). Данная комбинация обеспечивает УВО в 80–95% случаев даже при неудаче предшествующего лечения пег-ИФН и рибавирином [15].

В 2013 г. две группы ученых – I. M. Jacobson et al. [50] и E. Lawitz et al. [51] опубликовали результаты четырех клинических исследований ингибитора полимеразы – софосбувира у пациентов с ХГС. В трех рандомизированных исследованиях – FISSION, POSITRON и FUSION исследователи провели анализ эффективности

лечения пациентов со 2-м или 3-м генотипами, не получавших до этого другой терапии, или отказавшихся от терапии интерферонами вследствие тяжелых побочных реакций, или не реагировавших на предыдущую терапию. Все исследования имели сходные конечные точки: УВО через 12 недель после окончания терапии. А в исследовании NEUTRINO открытого типа E. J. Gane et al. изучили эффективность применения софосбувира у пациентов с 1-м, 4-м, 5-м или 6-м генотипами [46]. Проведенные исследования показали низкую частоту развития побочных эффектов, относительно короткий период лечения, высокий уровень достижения УВО у лиц с различными генотипами ВГС при использовании схемы софосбувир + рибавирин и, возможно, меньшие затраченные усилия врачей и пациентов в лечении.

В 2014 г. EASL утвердила новые схемы ПВТ для лечения больных с 1-м генотипом ХГС. Указанным пациентам рекомендуются 6 вариантов ПВТ, в том числе с комбинацией пег-ИНФ- α , рибавирин и безинтерфероновые схемы. Независимо от соответствующих экономических расходов, сочетание пег-ИНФ- α , рибавирин и софосбувира (вариант 1) является наиболее эффективной и простой интерфероновой схемой. Частота УВО при ее использовании составляет 80% у пациентов с циррозом печени и 92% у пациентов без цирроза. Сочетание ПЭГ-ИНФ- α , рибавирин и симепревира (вариант 2) позволяет достигнуть излечения в 93% случаев, включая больных с циррозом и лиц с предыдущим опытом ПВТ, в том числе с применением теллапревира. Комбинация ПЭГ-ИНФ- α , рибавирин с даклатасвиром (вариант 3) малоэффективна при 1a генотипе, а при 1b генотипе эффективность данной схемы достигает 90% [34].

Наиболее привлекательными безинтерфероновыми схемами в апреле 2014 г. стали сочетания софосбувира и симепревира с включением или без включения рибавирин (вариант 5) и комбинации софосбувира и даклатасвира с включением или без включения рибавирин (вариант 6). Эффективность данных схем достигает 100% даже у пациентов с циррозом печени. Также данные схемы применяются после трансплантации печени. Сочетание софосбувира и рибавирин (вариант 4) также возможно, однако данный вариант не является оптимальным (эффективность не превышает 60%) и может применяться только тогда, когда другие варианты невозможны. В условиях, когда ни один из этих вариантов не доступен, допустимой остается тройная комбинация пег-ИНФ- α , рибавирин и либо теллапревира, либо боцепревира [34, 35].

На Международном конгрессе по изучению болезни печени (ILC 2014) 12 апреля 2014 г.

в Лондоне были доложены новые результаты III фазы исследования TURQUOISE-II, в котором изучалась эффективность и безопасность оральных схем лечения без применения интерферона у больных с компенсированным циррозом печени и 1-м генотипом ХГС [16]. TURQUOISE-II представляет собой глобальное мультицентровое рандомизированное открытое исследование, оценивающее эффективность и безопасность 12- или 24-недельного лечения с использованием определенного режима назначения комбинации препаратов с рибавирином у взрослых пациентов. В исследование включены 380 пациентов с ХГС и диагностированным циррозом печени (класс A по Child-Pugh), которые были рандомизированы в 2 группы: первая получала терапию АВТ-450/г-омбитасвир: 150 мг АВТ-450 (ингибитор HCV неструктурной 3/4A (NS3/4A) протеазы) 1 раз в день, 100 мг ритонавира, 25 мг омбитасвира, 250 мг дасабувира 2 раза в день и рибавирин (дозирование соответственно массе тела) в течение 12 недель, вторая – те же препараты в течение 24 недель. Первичной конечной точкой исследования являлся УВО через 12 недель после окончания лечения. Из 208 пациентов в первой группе 191 имел УВО после 12-недельного курса терапии (91,8% (97,5% CI, 87,6 до 96,1)). Во второй группе такие результаты наблюдались у 165 из 172 больных (95,9% (97,5% CI, 92,6 до 99,3)) [24].

На сегодняшний день самые большие надежды исследователей возлагаются на новый комбинированный препарат «Викейра Пак» (Viekira Pak), в состав которого входит омбитасвир (ombitasvir), паритепревир (paritaprevir) и дасабувир (dasabuvir), ингибирующие рост вирусного агента, и ритонавир, увеличивающий общую экспозицию препарата. «Викейра Пак» является уже четвертым лекарственным препаратом для лечения ХГС, одобренным FDA за последние годы. Его эффективность была подтверждена в шести клинических исследованиях при участии 2308 пациентов с ХГС, с циррозом печени или без. После 12-недельного курса лечения вирус не был обнаружен в крови у 91–100% пациентов, принимающих данный препарат. «Викейра Пак» был утвержден в рамках программы приоритетного рассмотрения, которая обеспечивает ускоренное одобрение новых препаратов [24].

Однако применение даже этих дорогих и эффективных препаратов в ряде случаев не позволяет добиться полной элиминации возбудителя из организма, а иногда сопровождается формированием нежелательных побочных реакций. В целом около 5% больных вынуждены отказываться от специфического противовирусного ле-

чения в начале курса из-за многочисленных побочных эффектов, а 20% пациентов не доводят его до конца [1].

Побочные эффекты ИФН и рибавирина иногда вынуждают временно или постоянно снижать их дозы или вообще отменять препараты. M. W. Fried показано, что для достижения УВО необходимо получение не менее 2/3 дозы интерферона и рибавирина, поэтому эффективность комбинированной ПБТ напрямую зависит от наличия побочных эффектов и возможности их коррекции [38, 49].

Некоторые побочные эффекты не требуют медикаментозной терапии, так как носят легкий или среднетяжелый характер, другие – тяжелый и угрожающий жизни характер, при этом необходима специфическая их коррекция. Как правило, после окончания терапии большинство побочных эффектов полностью исчезает без применения симптоматической терапии.

Проблема побочных эффектов на фоне проводимой ПБТ остается до конца не изученной, несмотря на проведенные многочисленные исследования. Основными побочными явлениями, описанными в научной литературе, являются: гематологические изменения, гриппоподобный, диспепсический, неврологический и астеновегетативный синдромы, аутоиммунные поражения, снижение массы тела, выпадение волос, огрубение кожи, аллергические реакции различной степени выраженности, местная реакция в области введения интерферона.

Снижению риска возможных серьезных побочных эффектов, включая тяжелые лекарственные реакции на лечение, способствовало бы максимально раннее выявление лиц с отсутствием ответа и прекращение ПБТ у больных с низкой вероятностью ее успеха. Это могло бы также значительно уменьшить материальные затраты на дорогостоящее лечение. Прогностические факторы ответа на лечение ХВГ (predictors of response) в настоящее время активно изучаются и рассматриваются разными авторами в различной по значимости последовательности. Как мы уже показали, к базовым факторам, позволяющим прогнозировать вероятность УВО, относят генотип вируса и концентрацию РНК HCV в плазме крови.

Среди индивидуальных особенностей организма пациента, способствующих элиминации вируса и достижению УВО, выделяют: принадлежность к европеоидной расе, молодой возраст, низкий индекс массы тела, отсутствие алкогольной и/или наркотической зависимости, психических заболеваний, отсутствие или минимальная выраженность инсулинорезистентности, стеатоза

и фиброза печени. Немаловажное значение имеет мотивация больного и его приверженность к лечению [31].

Проведен систематический обзор, в который были включены все исследования, найденные в базах данных MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Web of Science и Scopus с 2003 по 2014 г. Исследования должны были включать пациентов в возрасте 18 лет и старше, которые получали любую ПБТ и у которых оценивалась степень фиброза по результатам биопсий. Были отобраны 29 исследований (всего 5817 пациентов), в 16 из них оценивались факторы гистологического прогрессирования заболевания, в 8 – клинического и в 5 – и гистологические и клинические исходы. Выделены факторы, определяющие гистологическое прогрессирование заболевания: стеатоз назван независимым фактором, ассоциированным с последующим развитием фиброза (OR 4,8 (95% CI 1,3–18,3) до 14,3 (95% CI 2,1–111,1)); вторым фактором стала изначальная стадия фиброза по шкале Ishak/METAVIR (OR 1,93 (95% CI 1,3–9,0)). Основным независимым фактором, определяющим клинический исход заболевания, являлось изначальное количество тромбоцитов, не превышающее $140\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$. Менее значимыми были: мужской пол, исходный уровень билирубина не ниже 0,8 мг/дл, уровень АлАТ более 26 ед./л для мужчин и более 23 ед./л для женщин, соотношение уровней АсАТ/АлАТ, не превышающее 0,8, уровень альбумина, не превышающий 3,9 мг/дл, генотип 1b, уровень креатинина 1,2 мг/дл и выше, уровень альфа-фетопротейна 10 нг/мл и выше, наличие варикозно расширенных вен пищевода [42].

Hafsa Aziz с соавт. показали, что на достижение УВО у пациентов с ХГС в значительной степени влияет наличие или отсутствие у больного метаболического синдрома. В исследование был включен 441 пациент с ХГС, которым назначалась ПБТ (пег-ИНФ- α -2а и рибавирин в течение 6 месяцев). Наличие метаболического синдрома оценивалось по критериям International Diabetes Federation. Авторы выяснили, что распространенность метаболического синдрома среди больных с хронической HCV-инфекцией достигает 37,9%, чаще он встречается у женщин, чем у мужчин (43,9% по сравнению с 28,8%, $p = 0,005$), чаще у пожилых больных. УВО был значительно выше у пациентов в группе больных без сопутствующего метаболического синдрома (72,2% против 43,7%, $p < 0,05$) [45].

О. О. Хафисова в своих работах показала, что инсулинорезистентность характерна для больных ХГС, в том числе с нормальной массой тела, и значимо снижает эффективность стандартной

ПВТ при 2-м и 3-м генотипах HCV. Медикаментозная коррекция инсулинорезистентности метформинем перед началом и в ходе терапии ХГС пег-ИНФ-α и рибавирином значительно улучшает её результаты. Метформин эффективен и безопасен в качестве третьего компонента ПВТ независимо от генотипа HCV, уровня выраженности инсулинорезистентности и массы тела пациента. Повышенный уровень общего холестерина перед началом ПВТ ХГС является положительным предиктором излечения, независимым от степени фиброза печени [22].

Современные представления о персонализации медицины диктуют необходимость учета индивидуальных генетических факторов при планировании ПВТ и после ее начала. Согласно результатам последних исследований, для прогноза результатов терапии у пациентов с ХГС целесообразно исследовать последовательности на участке гена лямбда-интерферонов III типа (IL28B) в 19-й хромосоме. В зависимости от нуклеотидов в этих локусах, выделены аллели С (цитозин), Т (тимин), G (гуанин) и соответствующие генотипы – СС, СТ, ТТ. В ходе комплексного анализа динамики лечения 1671 пациента комбинацией рибавирина, пег-ИНФ-α2b или пег-ИНФ-α2a обнаружена значимая связь между полиморфизмом в районе гена IL28B и ответом на лечение. Получены данные, что генотип интерлейкина 28В является независимым и наиболее статистически значимым фактором, влияющим на частоту УВО при ПВТ. Лечение носителей более «выгодной» аллели СС по меньшей мере вдвое эффективнее, чем носителей «болезненной» аллели ТТ. При этом эффективность лечения в действительности напрямую не связана

с расой или национальностью – просто афроамериканцы более часто являются носителями аллели ТТ, чем европейцы. В случае если испытуемые афроамериканцы являлись носителями аллели СС, они лечились более эффективно, чем европейцы с аллелью ТТ (53,5% против 33,3%). Эти варианты, по которым можно с большей точностью, чем по клиническим параметрам, предсказать успех терапии, исследуются в рамках генетического теста [13, 17].

Разновидность субтипа вируса гепатита С, генотип интерлейкина 28В являются немодифицируемыми факторами эффективности ПВТ. В тоже время существует большое количество модифицируемых предикторов, таких как наличие сопутствующей патологии, различные метаболические нарушения (ожирение, инсулинорезистентность), вредные привычки (прием алкоголя и курение). Всегда необходимо помнить, что отдельно взятый предиктор эффективности лечения не может стать залогом успеха в лечении ХВГ.

Останется ли интерферон в схемах лечения больных ХГС или его место займут другие препараты – пока неизвестно. Следует признать, что в настоящее время не существует препаратов и схем для лечения больных ХВГ, которые могли бы быть признаны абсолютно эффективными, приводящими к достижению стопроцентного гарантированного стойкого вирусологического ответа. Оптимизация отбора больных с учетом данных интегрального анализа предикторов эффективности ПВТ является практически важным условием индивидуализации лечения ХВГ и, в конечном счете, повышения эффективности ПВТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альмяшева, Р. З. Побочные эффекты противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С / Р. З. Альмяшева, Л. В. Архипова, Н. П. Амплеева // Медицинский альманах. – 2012. – № 3. – С. 88–90.
2. Беляева, Н. М. Вирусные гепатиты: прошлое и будущее / Н. М. Беляева // Рос. мед. журн. – 2002. – Т. 2, № 2. – С. 6–8.
3. Богомолов, П. О. Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном α / П. О. Богомолов, А. О. Буеверов, Н. В. Дубинина // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2011. – № 6. – С. 17–22.
4. Виферон : рук-во для врачей. – М., 2005. – 56 с.
5. Голованова, Е. В. Возможности тройной противовирусной терапии при хроническом гепатите С / Е. В. Голованова // Эксперим. и клин. фармакология. – 2012. – № 6. – С. 86–91.
6. Достижения и перспективы в лечении гепатита С / С. Е. Самсонова [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 43–48.
7. Ивашкин В. Т. Результаты контролируемого исследования терапевтической эффективности интерферона-альфа-2а при хроническом гепатите С в России / В. Т. Ивашкин, В. В. Горбаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – Т. 7, № 2. – С. 21–28.
8. Ивашкин, В. Т. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 2. – С. 41–70.
9. Ивашкин, В. Т. Эффективность лечения рофероном-А больных хроническим гепатитом С / В. Т. Ивашкин, В. В. Горбаков, А. П. Васильев [и др.] /

- Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1996. – № 4. – С. 208.
10. Иммунодиагностика и интерферонотерапия хронических вирусных гепатитов / Т. М. Царегородцева [и др.] // Гастробюллетень. – 2001. – № 2–3. – С. 93.
 11. Корочкина, О. В. Иммуногенез острой и хронической формы HCV-инфекции / О. В. Корочкина. – Н. Новгород : НГМА, 2012. – 40 с.
 12. Никитин, И. Г. Хронический гепатит С: актуальные вопросы диагностики и лечения / И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – № 3. – С. 7–11.
 13. Новые возможности противовирусной терапии хронического гепатита С у больной с неблагоприятными прогностическими факторами / Н. А. Мухин [и др.] // Клиническая гепатология. – 2013. – Т. 1. – С. 28–36.
 14. Опыт использования различных схем лечения хронического гепатита С / В. А. Максимов [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 2. – С. 81–85.
 15. Подводные камни при лечении больных хроническим гепатитом С, инфицированных генотипами 2 и 3 вируса гепатита С / О. О. Знойко [и др.] // Инфекционные болезни. Новости. Лечение. Обучение. – 2016. – № 1. – С. 108–113.
 16. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н. Д. Юшук [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 6. – С. 4–60.
 17. Сапронов Г. В. Новые перспективы персонализированной терапии хронического вирусного гепатита С // Г. В. Сапронов, Л. И. Николаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 27–36.
 18. Современные схемы лечения хронического гепатита С / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. А. Морозова, Е. О. Люсина / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 36–44.
 19. Сюткин, В. Е. Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С / В. Е. Сюткин // Инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 55–58.
 20. Сюткин, В. Е. Сочетанная инфекция гепатотропными вирусами / В. Е. Сюткин // Рос. мед. журн. – 2004. – № 2. – С. 52.
 21. «Тройная терапия» хронического вирусного гепатита С у пациентов с генотипом 1b / М. Г. Романцов [и др.] // Врач. – 2006. – № 7. – С. 53–57.
 22. Хафисова, О. О. Влияние инсулинорезистентности на вирусную кинетику при терапии хронического гепатита С ПегИФН α -2b и рибавирином / О. О. Хафисова, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов // Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения : XXXVII сессия ЦНИИ гастроэнтерологии, XI съезд Научного общества гастроэнтерологов России. – М., 2011. – С. 118–119.
 23. 1443 compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study / S. Bruno [et al.] // J. of Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 2069–2076.
 24. AbbVie to Present Late-Breaking Results from TURQUOISE-II Study in Chronic Hepatitis C Patients with Cirrhosis at the 2014 International Liver Congress [Electronic resource]. – URL: <http://www.pnewswire.com>.
 25. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis / M. D. Poordad [et al.] // N. Eng. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – P. 1594–1603.
 26. Antiviral interventions for liver transplant patients with recurrent graft infection due to hepatitis C virus (Review) [Electronic resource] / K. S. Gurusamy [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 12 (1). – DOI: 10.1002/14651858.CD006803.pub4. – URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006803.pub4/epdf>
 27. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin / M. Berenguer // J. of Hepatology. – 2008. – Vol. 49. – P. 274–287.
 28. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection / B. R. Bacon [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364(13). – P. 1207–1217.
 29. Brok, J. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / J. Brok, L. L. Gluud, C. Gluud // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 2206–2212.
 30. Cell culture-grown hepatitis C virus is infectious in vivo and can be recultured in vitro / D. Brett [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103(10). – P. 3805–3809.
 31. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging / V. J. Desmet [et al.] // J. of Hepatology. – 1994. – Vol. 19. – P. 1513–1520.
 32. Combination of ribavirin and interferon-alpha surpasses high doses of interferon-alpha alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C / S. Pol [et al.] // J. of Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 1338–1344.
 33. Dienstag, J. L. Association medical position statement on the management of hepatitis C / J. L. Dienstag, J. L. Mc Dienstag, J. G. Hutchison // J. Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 225–230.
 34. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis 2014. April 2014 [Electronic resource]. – URL: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
 35. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for Study of Liver // J. Gastroenterology. – 2015. – Vol. 63 (1). – P. 199–236.
 36. EASL: Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / European Association for the Study of the Liver / A. Craxi [et al.] // J. of Hepatology. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
 37. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
 38. Fried, M. W. Peginterferon Alfa-2a Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection / M. W. Fried, M. L. Schiffman, R. Reddy // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, № 13. – P. 975–982.
 39. Hamada, M. Hepatocyte regeneration in chronic hepatitis C and interferon treatment: analysis of immunohistological identification of proliferating cell nuclear

- antigen (PCNA) / M. Hamada, T. Kihira, K. Takase // *J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 30(3). – P. 372–378.
40. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis / G. R. Foster [et al.] // *J. of Hepatologi.* – 2016. – Vol. 64(6). – P. 1224–31.
41. Interferonbased combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis / C. S. Wang [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1586–1599.
42. Konerman, M. A. Systematic review: identifying patients with chronic hepatitis C in need of early treatment and intensive monitoring – predictors and predictive models of disease progression / M. A. Konerman, S. Yapali, A. S. Lok // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* – 2014. – Vol. 40, Issue 8. – P. 863–879.
43. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C / Iwasaki Y. [et al.] // *J. of Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 54–63.
44. Marcellin, P. Lack of benefit of escalating dosage of interferon alfa in patients with chronic hepatitis C / P. Marcellin, M. Pouteau, M. Martinot-Peignoux // *J. Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 109(1). – P. 156–157.
45. Metabolic syndrome is associated with poor treatment response to antiviral therapy in chronic hepatitis C genotype 3 patients / Aziz Hafsa, Uzma Gill, Abida Raza, Muzaffar L. Gill // *Eur. J. of Gastroenterology & Hepatology.* – 2014. – Vol. 26, Issue 5. – P. 538–543.
46. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. / E. J. Gane [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 34–44.
47. O'Day, R. Ophthalmologic complications of antiviral therapy in hepatitis C treatment / R. O'Day, M. C. Gillies, G. Ahlenstiel // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19(45). – P. 8227–8237.
48. Peginterferon Alfa-2a Alone, Lamivudine Alone, and the Two in Combination in Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B / P. Marcellin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2004. – Vol. 351. – P. 1206–1217.
49. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. W. Fried [et al.] // *J. of Hepatology.* – 2011. – Vol. 55. – P. 69–75.
50. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options / I. M. Jacobson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1867–1877.
51. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection / E. Lawitz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1878–1887.
52. Sustained virological response in a predominantly hepatitis C virus genotype 4 infected population / Y. Dahlan [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 35. – P. 4429–4433.
53. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV Infection / C. Hezode [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (18). – P. 1839–1850.
54. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of Phase 3 ADVANCE study / I. M. Jacobson [et al.] // *J. of Hepatology.* – 2010. – Vol. 52 (suppl). – P. 427.

ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS TYPE C AND PREDICTORS OF ITS EFFECTIVENESS

S. N. Orlova, S. A. Mashin, E. N. Kopysheva, M. V. Baskhanova

ABSTRACT

The characteristics of various schemes of antiviral treatment for chronic hepatitis type C and the results of the research on their safety and efficacy in different groups of patients are presented. The predictors of antiviral therapy effectiveness including individual peculiarities of patient organism which promote virus elimination, reaction on the treatment and side effects of therapy and the possibilities of their correction are adduced.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, side effects, predictors of effectiveness.

Организация здравоохранения

УДК 616-036.22

ТЕЛЕМЕДИЦИНА В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В. М. Леванов, доктор медицинских наук,
И. А. Камаев, доктор медицинских наук,
Е. А. Перевезенцев*, кандидат медицинских наук,
М. Ю. Грицай

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, 603005, Россия,
г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

РЕЗЮМЕ

Представленное сообщение имеет целью привлечь внимание к необходимости системного развития электронных технологий в сегменте эпидемиологических наук и практической деятельности по эпидемиологическому надзору и обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия в самом широком смысле этих терминов. Сформулированы основные задачи применения телемедицины в области эпидемиологии, в настоящее время не получившие полноценной реализации. Предлагается создание специализированного телемедицинского центра и сегмента сети, объединяющего организации Роспотребнадзора региона, медицинские организации районов и городов области и связанного с аналогичными организациями других субъектов Федерации.

Ключевые слова: телемедицина, информационно-телекоммуникационные технологии, телемедицинский центр, эпидемиологический мониторинг.

* Ответственный за переписку peregal@yandex.ru

Развитие информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) стало одной из основных задач стратегических медико-социальных программ. Электронная запись к врачу, электронные полисы, электронные карты пациентов, телеконсультирование, дистанционное образование, видеосовещания, электронный документооборот всё прочнее входят в повседневную жизнь здравоохранения [1, 2].

В государственной программе «Развитие здравоохранения» на 2013–2020 гг. внедрению телемедицинских технологий (ТМТ) посвящено приложение 11.2. В Государственной Думе РФ обсуждается проект нового закона о телемедицине, который, как предполагается, даст новый импульс к её развитию и практическому применению в ближайшее время.

Нужно отметить, что современные направления развития и последние достижения телемедицины в основном связаны с деятельностью врачей-клиницистов и организаторов здравоохранения [5]. Однако в решении задач охраны здоровья населения особая роль отведена органам Роспотребнадзора, выполняющим эту функцию

на популяционном уровне через поддержание санитарно-эпидемиологического благополучия, охрану окружающей среды, государственный санитарный надзор, систему профилактических и гигиенических мероприятий, предупреждение эпидемий и т. д.

Используя термин «эпидемиология» применительно к данному исследованию, мы основывались на социально-экологической концепции эпидемического процесса как единой системы эпидемиологического надзора, подразумевающей интеграцию статистического, санитарно-гигиенического, микробиологического, экологического, клинического и других видов мониторинга [7].

Нашей целью стал поиск сведений об организационных подходах к внедрению информационно-телекоммуникационных технологий именно в эпидемиологической практике, а также в смежных сферах практической медицинской деятельности и науки.

В настоящее время «телемедицина» понимается как «медицина на расстоянии», т. е. оказание дистанционной медицинской помощи и передача

необходимой информации. Но существует и более широкий термин – «электронное здравоохранение» (eHealth). Он был принят Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2005 г. и объединяет все возможные направления использования ИКТ в медицине, включая обеспечение медико-санитарной помощи, эпиднадзора, управление, науку и т. д.

Этот термин используется и в модельном законе «О телемедицинских услугах»*, принятом в 2010 г.

В Концепции развития телемедицинских технологий в России, утвержденной приказом Минздрава РФ и РАМН от 27.08.2001 № 344/76**, среди функций телемедицинских центров значилось:

- обеспечение связи между органами управления здравоохранением и органами госсанэпиднадзора, ведущими научными и образовательными медицинскими учреждениями;
- информационно-коммуникационная поддержка ситуационного управления здравоохранением на основе контроля эпидемиолого-экологических данных;
- текущий контроль эпидемиологической ситуации и т.д.

Как видим, вопросам эпиднадзора было отведено достойное место.

Однако при поиске научных публикаций в российских и зарубежных электронных базах оказалось, что в отличие от других направлений телемедицины «телеэпидемиология» пока не получила должного развития, точнее – пока не стала системной. Поэтому имеющиеся материал весьма фрагментарен.

Прежде всего, имеются примеры зарубежных телемедицинских проектов в области инфекционных болезней. Так, в обзоре канадских учёных обобщён опыт 37 исследований [10], но и они отметили их малочисленность и противоречивость. Телемедицина позволяет дистанционно консультировать пациентов в специализированных медицинских центрах, повышая доступность медицинской помощи для жителей изолированных и сельских районов, что особенно важно, когда речь идет об опасных острых инфекционных заболеваниях. Это прямая возможность ограничить контакты пациентов и тем самым снизить эпидемические риски, особенно в свете событий недавнего времени – вспышек лихорадки Эбола, лихорадки Зика.

* Принят на тридцать пятом пленарном заседании Межпарламентской Ассамблеи государств-участников СНГ Постановлением от 28 октября 2010 года №35-7. URL: http://base.spininform.ru/show_doc.fwx?rgn=62130

** URL: <http://fumc.ru/rules/6655.html>

Глобальный фонд по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией предложил использовать телемедицинские технологии в слаборазвитых странах. Ещё в 2001 г. для госпиталя в Аддис-Абебе (Эфиопия, Африка) в Москве была разработана специализированная мобильная телемедицинская лаборатория, посредством которой врачи-инфекционисты могли дистанционно получить консультацию коллег из России и других стран [4].

Как и везде, в эпидемиологии является перспективным дистанционное образование. Отметим и опыт Нижегородской государственной медицинской академии, которая через отдел дистанционного обучения и медиа-центр проводит видеолекции для врачей из районов. Ещё в мае 2006 г. был проведён первый межрегиональный видеосеминар, посвящённый вопросам профилактики и лечения СПИД в рамках работ по национальному приоритетному проекту «Здравоохранение» [6].

Ещё одним примером практического использования телемедицинских технологий являются многоточечные видеосовещания, которые регулярно проводит Минздрав России через телемедицинский центр Всероссийского Центра медицины катастроф «Защита» по наиболее актуальным проблемам охраны здоровья, включая вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Из других потенциальных специфических направлений применения ИКТ можно назвать экологический мониторинг – в России уже сегодня выпускаются мобильные экологические лаборатории для контроля атмосферного воздуха. По-видимому, они могут рассматриваться как прототип будущей сети мобильных и автоматизированных станций мониторинга окружающей среды – воздуха, водоёмов, почвы. А портативные мобильные устройства, установленные на беспилотниках, дистанционно управляемых плавсредствах, вездеходах позволят оперативно получать данные при подозрении на любое неблагополучие (лесные пожары, промышленные выбросы в атмосферу, сбросы отходов в водоёмы и т. д.). Кроме того, представляется актуальным мониторинг обычной микросреды обитания человека с помощью портативных датчиков.

Ярким примером специфических для эпидемиологии направлений является применение ГИС-технологий. Так, соответствующей лабораторией НИИ эпидемиологии им. акад. И. Н. Блохиной ведётся разработка геоинформационного проекта «Эпидемиологический атлас ПФО», созданы демоверсии атласа по разделам «ВИЧ-инфекция», «Грипп», «Дифтерия» и др. [9]. Географическое

отображение общих и частных показателей в развитии конкретных эпидемических ситуаций позволяет выявлять и моделировать их закономерности на новом уровне.

Таким образом, точек приложения информационных технологий в профилактике и, в частности, в области санэпиднадзора очень много, но в большинстве своём они ещё ждут своей реализации. Поэтому представляется целесообразным для координации этой работы создать систему специализированных эпидемиологических телемедицинских центров с сегментами телемедицинских сетей.

Центры могут быть созданы на базе одного из ведущих учреждений Роспотребнадзора. Так, в Нижегородской области такими центрами являются Управление Роспотребнадзора по Нижегородской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области», научно-исследовательские институты Роспотребнадзора – НИИ гигиены и профпатологии и НИИ эпидемиологии им. И. Н. Блохиной, профильные кафедры Нижегородской государственной медицинской академии эпидемиологического, гигиенического, профилактического и микробиологического профилей [3].

Основными направлениями работы такого центра могут стать:

- клиническое (дистанционная диагностика, телеконсультации инфекционных больных, мониторинг биомедицинских показателей),
- образовательное (видеолекции, видеосеминары, размещение учебно-методической информации на сайтах),
- управленческое (сбор информации об инфекционной заболеваемости, эпидемической ситуации, проведение видеосовещаний, обмен официальными документами),
- профилактическое (информация о факторах риска, предупреждении возникновения заболеваний, ориентированная на население).

Телемедицинские технологии позволяют организовать эффективное и оперативное взаимодействие по всем этим направлениям с соответствующими федеральными центрами, а также с сетью медицинских организаций и подразделений Роспотребнадзора в регионе, оперативную координацию деятельности с другими субъектами.

Представленное сообщение носит пилотный характер и имеет целью привлечение внимания к необходимости системного развития электронных технологий в сегменте эпидемиологических наук и практической деятельности по эпидемиологическому надзору и обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия в самом широком смысле этих терминов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атьков, О. Ю. Персональная телемедицина. Телемедицинские и информационные технологии реабилитации и управления здоровьем : [монография] / О. Ю. Атьков, Ю. Ю. Кудряшов. – М. : Практика, 2015. – 248 с.
2. Владзимирский, А. В. Телемедицина : [монография] / А. В. Владзимирский. – Донецк : Ноулидж, 2011. – 428 с.
3. Грицай, М. Ю. Потенциальные возможности телемедицинских технологий в эпидемиологии [Электронный ресурс] / М. Ю. Грицай // Научная сессия молодых ученых и студентов – 2016 «Медицинские этюды» (Н. Новгород, 16-17 марта 2016 г.) : тезисы докладов / под ред. Б. Е. Шахова. – Н. Новгород : НижГМА, 2016. – Режим доступа: <http://medread.ru/2016/03/15/nauchnaya-sessiya-meditsinskie-etyudy/> (дата обращения: 28.08.2016).
4. Лапун, И. Телемедицина на «ИнфоКоме-2004» [Электронный ресурс] / И. Лапун // PC Week/RE. – 2004. – №40. – Режим доступа: <http://www.pcweek.ru/themes/detail.php?ID=68780> (дата обращения: 28.08.2016).
5. От телемедицины к электронному здравоохранению : [монография] / В. М. Леванов, О. И. Орлов, И. А. Камаев, О. В. Переведенцев ; под общ. ред. акад. А. И. Григорьева. – М., 2012. – 400 с.
6. Формирование электронной информационно-образовательной среды непрерывного медицинского образования : [монография] / В. М. Леванов, И. А. Камаев, С. Н. Цыбусов, А. Ю. Никонов ; под общ. ред. проф. С. Н. Цыбусова. – Н. Новгород : НижГМА, 2016. – 310 с.
7. Шкарин, В. В. Теоретические аспекты эпидемиологии в трудах академика Б. Л. Черкасского / В. В. Шкарин, Е. Г. Симонова // История медицины. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 183–191.
8. Электронное здравоохранение [Электронный ресурс] / ВОЗ. – Режим доступа: <http://www.who.int/topics/ehealth/ru/> (дата обращения: 23.03.2017).
9. Эпидемиологический атлас ПФО [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://epid-atlas.nniiem.ru/> (дата обращения: 28.08.2016).
10. Use of Telemedicine Technologies in the Management of Infectious Diseases: A Review / P. Parmar, D. Mackie, S. Varghese, C. Cooper // Clinical Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 60, № 7. – P. 1084–1094. – doi: 10.1093/cid/ciu1143.

TELEMEDICINE IN EPIDEMIOLOGICAL PRACTICE: CURRENT STATE AND PERSPECTIVES**V. M. Levanov, I. A. Kamaev, E. A. Perevezentsev, M. Yu. Gritsay****ABSTRACT**

The report is aimed to attract attention to the necessity of systemic development in the segment of epidemiologic sciences and practical activity in epidemiologic supervision and provision of sanitary epidemiologic wellbeing in the widest meaning of these terms. The basic tasks of telemedicine usage in the field of epidemiology are formulated but nowadays they have not been realized in full. The development of specialized telemedicine center and network segment is suggested which would combine the boards of Russian Consumers Supervision Society in the regional, district and municipal medical boards and would be connected with the analogous boards in other regions of the Russian Federation.

Key words: telemedicine, information&telecommunication technologies, epidemiologic monitoring.

Вопросы общей патологии

УДК 616-092.9:57.044:616-06

ЗАВИСИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (VEGF-C) ОТ УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА И АКТИВНОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У БЕЛЫХ КРЫС

А. С. Иванова^{1*}, доктор медицинских наук,

С. Б. Назаров^{1,2}, доктор медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить зависимость концентрации эндотелиального фактора роста сосудов от уровня оксида азота и активности свободнорадикальных процессов при нормальной беременности у белых крыс.

Материал и методы. Животные были разделены на 5 групп: 1-я группа – интактные небеременные крысы-самки; 2-я группа – интактные беременные крысы; 3-я группа – беременные крысы, получавшие вместо питьевой воды 0,2%-ный раствор нитрита натрия; 4-я группа – беременные крысы, получавшие неселективный ингибитор синтеза оксида азота – метиловый эфир L-аргинина внутримышечно в дозе 10 мг/кг ежедневно; 5-я группа – беременные крысы, получавшие внутримышечные инъекции альфа-токоферола в дозе 150 мг/кг два раза в неделю.

Результаты и выводы. При нормальной беременности у крыс сочетание увеличения концентрации оксида азота и активности свободнорадикальных процессов (при воздействии нитрита натрия, 3-я группа), либо их снижения (при влиянии альфа-токоферола, 5-я группа) сопровождается повышением продукции эндотелиального фактора роста сосудов. При воздействии метилового эфира L-аргинина (4-я группа) уменьшение уровня оксида азота на фоне активации свободнорадикальных процессов не сопровождается достоверными изменениями уровня эндотелиального фактора роста.

Ключевые слова: эндотелиальный фактор роста, оксид азота, свободнорадикальные процессы, альфа-токоферол, беременность.

* Ответственный за переписку (corresponding author): asivanova@mail.ru

Физиологическая беременность характеризуется многочисленными изменениями показателей организма, в том числе усилением образования оксида азота. Последний интенсифицирует маточный и фетоплацентарный кровоток, снижает сосудистое сопротивление, угнетает сократительную активность матки и увеличивает продолжительность гестации [11, 14]. Но при повышении уровня оксида азота активируются свободнорадикальные процессы, образуются токсичные соединения. Нарушение механизмов образования оксида азота и увеличение концентрации свободных радикалов являются важными факторами патогенеза эклампсии, плацентарной недостаточности, задержки развития плода, эмбрио- и фетопатий [12]. На ранних этапах онтогенеза способности антиоксидантной системы

очень ограничены, и развивающийся эмбрион и плод очень чувствительны к высокой концентрации свободнорадикальных продуктов. Поэтому в настоящее время в патогенетическую терапию при патологии беременности включают донаторы оксида азота и антиоксиданты [1, 17].

Формирование плаценты и ее васкуляризация регулируются ангиогенными и антиангиогенными факторами, среди которых можно выделить сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) – белок, который продуцируется множеством клеток различных типов. Он обеспечивает рост, миграцию эндотелиоцитов, выживание незрелых кровеносных сосудов, препятствуя апоптозу [2]. VEGF чрезвычайно важен в ходе эмбриогенеза для формирования адекватной функционирующей сосудистой системы [6]. Данные о влиянии

оксида азота и свободных радикалов, а следовательно, донаторов оксида азота и антиоксидантов, на продукцию эндотелиального фактора роста противоречивы.

Цель работы – изучить зависимость концентрации эндотелиального фактора роста сосудов от уровня оксида азота и активности свободнорадикальных процессов при нормальной беременности у белых крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на 55 белых беспородных крысах-самках. Выбор крыс как объекта исследований обусловлен тем, что у них, как и у человека, гемохориальный тип плаценты, это имеет значение для интерпретации данных при использовании этого вида животных в эксперименте. Первый день беременности регистрировался по появлению сперматозоидов во влагалищных мазках.

Животные были разделены на 5 групп: 1) интактные небеременные крысы-самки; 2) интактные беременные крысы; 3) беременные крысы, получавшие вместо питьевой воды донатор оксида азота 0,2%-ный раствор нитрита натрия с 1-го дня беременности [15] (моделировали увеличение уровня оксида азота в организме); 4) беременные крысы, получавшие неселективный ингибитор синтеза оксида азота метиловый эфир L-аргинина (L-NAME) внутримышечно в дозе 10 мг/кг ежедневно с 1-го дня беременности [8] (моделировали снижение уровня оксида азота в организме); 5) беременные крысы, получавшие альфа-токоферол внутримышечно в дозе 150 мг/кг два раза в неделю с 1-го дня беременности [10] (моделировали увеличение уровня антиоксидантов в организме).

На 20-й день беременности в сыворотке крови животных оценивали следующие показатели: концентрацию суммарных нитратов и нитритов (NO_x), васкулоэндотелиального фактора, свободных радикалов и состояние антиоксидантной системы. Уровень NO_x измеряли путем восстановления нитратов до нитритов в присутствии хлорида ванадия по методике K. M. Miranda et al. [13]. Концентрацию васкулоэндотелиального фактора (VEGF-C) в крови определяли методом ИФА с применением набора BioVendor (Чехия). Активность свободнорадикальных процессов оценивали хемилюминесцентным методом на биолюминометре БХЛ-06М по светосумме свечения (S) и максимальной интенсивности сигнала (Im), состояние антиоксидантной защиты – по коэффициенту k.

Статистическую значимость различий данных, подчиняющихся нормальному распределению, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Если характер распределения отличался от нормального, то сравнение средних величин проводили с помощью T-критерия Уилкоксона и U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 20-й день при нормальной беременности у животных в сыворотке крови статистически значимо повышается концентрация NO_x , усиливаются свободнорадикальные процессы, возрастает уровень VEGF-C (табл.).

При введении донатора оксида азота уровень NO_x в сыворотке крови значительно возрастает по сравнению с таковым у интактных беременных крыс; усиливаются свободнорадикальные процессы, одновременно повышается концентрация VEGF-C (табл.).

При введении L-NAME в сыворотке крови статистически значимо снижается концентрация NO_x ; интенсивность свободнорадикальных процессов становится максимально высокой. Уровень VEGF-C не имеет статистически значимых различий со значениями 2-й группы (см. табл.).

Введение альфа-токоферола беременным крысам снижает концентрацию NO_x , интенсивность свободнорадикальных процессов и повышает антиоксидантную активность сыворотки крови. Концентрация эндотелиального фактора роста в этих условиях достоверно возрастает (см. табл.).

При нормальной беременности оксид азота активно синтезируется из L-аргинина в сосудах матки и плаценте за счет интенсивного образования эндотелиальной NO-синтазы [14]. При физиологической беременности наблюдается уменьшение поступления L-аргинина в эндотелий сосудов матери. NO-синтаза при дефиците этой аминокислоты образует свободнорадикальные соединения [7]. Усиление перекисных процессов сопровождается снижением активности многих ферментов антиоксидантной защиты [18]. В результате увеличивается образование стойкого высокоактивного свободнорадикального соединения пероксинитрита. Повышение уровня VEGF-C, вероятно, связано с активным процессом ангиогенеза в плаценте и у плода на момент исследования.

При введении донатора оксида азота ведущим механизмом увеличения эндотелиального фактора роста может быть возникновение гемической гипоксии в материнском организме. При этом про-

Таблица. Биохимические показатели крови у крыс

Показатели	Группы				
	Интактные крысы		Беременные крысы, получавшие		
	небеременные n = 15	беременные, n = 10	донатор оксида азота, n = 10	ингибитор синтеза оксида азота, n = 10	альфа-токоферол, n = 10
	1	2	3	4	5
NO _x , мкМ	144,5 ± 6,30*	242,7 ± 23,86	364,9 ± 45,26*	178,2 ± 8,10*	148,0 ± 8,38*
S, имп./с	7,66 ± 0,84*	12,5 ± 0,98	15,6 ± 1,13*	20,9 ± 1,22*	8,72 ± 1,02*
Imax, имп./с	1,53 ± 0,06*	1,91 ± 0,08	2,00 ± 0,08	2,44 ± 0,09*	1,89 ± 0,11
k	0,23 ± 0,02*	0,16 ± 0,01	0,13 ± 0,01*	0,12 ± 0,00*	0,24 ± 0,02*
VEGF, пг/мл	74,4 ± 8,44*	100,7 ± 7,26	139,7 ± 10,54*	110,9 ± 4,27	121,3 ± 4,14*

Примечание: * – различия со 2-й группой статистически значимы ($p < 0,05$).

исходит активация метаболических путей, увеличивается образование индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа и снижается образование ангиогенных веществ [6]. Также стимулирует образование VEGF снижение концентрации глюкозы в тканях, что наблюдается при дефиците кислорода [2]. Третьим путем активации синтеза сосудисто-эндотелиального фактора роста является увеличение свободнорадикальных процессов при избытке оксида азота [19].

При введении L-NAME снижение в сыворотке крови NO связано с блокадой синтеза оксида азота и образования эндотелиальной NO-синтазы. Известно, что вещества, конкурентно ингибирующие NO-синтазу, преобразуют этот фермент в генератор супероксида, что в дальнейшем способствует дисфункции сосудов и может играть значимую роль в патогенезе патологии беременности, выступая в качестве источника окислительного стресса сосудов [3]. В то же время антиоксидантная активность крови уменьшается. Уровень VEGF-C достоверно не отличается от значений 2-й группы. Известно, что метилированные аналоги L-аргинина способны оказывать отрицательное влияние на ангиогенез при беременности, они снижают экспрессию и активность VEGF [5].

Введение альфа-токоферола, по данным литературы, препятствует аккумуляции нитритов и снижает активность индуцибельной NO-синтазы макрофагов [9]. В крови у животных значительно уменьшается количество свободных радикалов, антиоксидантная активность возрастает за счет антиоксидантного эффекта альфа-токоферола. Концентрация эндотелиального фактора роста в этих условиях достоверно возрастает. Механизмом может быть повышение продукции эндотелиальной NO-синтазы и индуцируемых гипоксией факторов 1 и 2 под влиянием альфа-токоферола [4].

ВЫВОДЫ

1. При нормальной беременности у крыс сочетание увеличения концентрации оксида азота и активности свободнорадикальных процессов (при воздействии нитрита натрия), либо их снижения (при влиянии альфа-токоферола) сопровождается повышением продукции эндотелиального ростового фактора сосудов.
2. Уменьшение уровня оксида азота на фоне активации свободнорадикальных процессов (при воздействии метилового эфира L-аргинина) не сопровождается изменениями в синтезе васкулоэндотелиального фактора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние NO-индуцирующей терапии на исходы беременностей у пациенток с хронической фетоплацентарной недостаточностью / И. О. Буштырева [и др.] // Перинатальные инфекции: лечить или нет? : сб. трудов. – Ростов-н/Д, 2006. – С. 53.
2. Спринджук, М. В. Ангиогенез / М. В. Спринджук // Морфология. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 4–13.
3. Boger, R. H. The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia / R. H. Boger // Gynecol. Obstet. Invest. – 2010. – Vol. 69, № 1. – P. 1–13.
4. Dayuan, L. Different Isoforms of Tocopherols Enhance Nitric Oxide Synthase Phosphorylation and Inhibit Human Platelet Aggregation and Lipid Peroxidation: Implications in Therapy with Vitamin E / L. Dayuan, T. Saldeen, F. Romeo, J. L. Mehta // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. – 2001. – Vol. 6, № 2. – P. 155–161.
5. Fliser, D. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): the silent transition from an 'uraemic toxin' to a global cardiovascular risk molecule / D. Fliser // Eur. J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 35, № 2. – P. 71–79.

6. Fujita, D. Role of extracellular signal-regulated kinase and AKT cascades in regulating hypoxia-induced angiogenic factors produced by a trophoblast-derived cell line / D. Fujita, A. Tanabe, T. Sekijima // *Journal of Endocrinology*. – 2010. – Vol. 206. – P. 131–140.
7. Goodrum, L. A. Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum / L. A. Goodrum, G. R. Saade, M. A. Belfort et al. // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2003. – Vol. 10, № 7. – P. 400–405.
8. Huang, H.-S. Chronic L-arginine administration increases oxidative and nitrosative stress in rat hyperoxaluric kidneys and excessive crystal deposition / H.-S. Huang, M.-Ch. Ma, J. Chen // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. 388–396.
9. Jiang, Q. Gamma-tocopherol and its major metabolite, in contrast to alpha-tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophages and epithelial cells / Q. Jiang, I. Elson-Schwab, C. Courtemanche, B. N. Ames // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 97 (21). – P. 11494–11499.
10. Kilic, F. S. The effects of vitamin E in ovalbumin-sensitized guinea pigs / F. S. Kilic, K. Erol // *Methods Find. Ex. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 25, № 1. – P. 27–31.
11. Leo, C. H., Jelinic, M., Ng, H. H. Vascular actions of relaxin: nitric oxide and beyond / C. H. Leo, M. Jelinic, H. H. Ng // *Br. J. Pharmacol.* – 2016. – № 9 [Epub ahead of print].
12. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia / K. Matsubara, T. Higaki, Y. Matsubara, A. Nawa // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 4600–4614.
13. Miranda, K. M. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite / K. M. Miranda, M. J. Espay, D. A. Wink // *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*. – 2001. – Vol. 5, № 1. – P. 62–71.
14. Nelson, S. H. Increased nitric oxide synthase activity and expression in the human uterine artery during pregnancy / S. H. Nelson, O. S. Steinsland, Y. Wang // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – P. 406–411.
15. Evaluation of the developmental toxicity of sodium nitrite in Long-Evans rats / A. C. Roth, G. F. Herkert, J. P. Bercz, M. K. Smith // *Fundam. Appl. Toxicol.* – 1987. – Vol. 9, № 4. – P. 668–677.
16. Schindler, R. Flavonoids and Vitamin E Reduce the Release of the Angiogenic Peptide Vascular Endothelial Growth Factor from Human Tumor Cells / R. Schindler, R. Mentlein // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136, № 6. – P. 1477–1482.
17. Traber, M. G. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences / M. G. Traber // *Adv. Nutr.* – 2014. – Vol. 5, № 5. – P. 503–514.
18. Walsh, S. W. Secretion of lipid peroxides by the human placenta / S. W. Walsh, Y. Wang // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 1462–1466.
19. Retinoic acid stimulation of VEGF secretion from human endometrial stromal cells is mediated by production of reactive oxygen species / J. Wu [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2011. – Vol. 589. – P. 863–875.

CORRELATION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR CONCENTRATION, NITROGEN OXIDE LEVEL AND FREE RADICAL PROCESSES ACTIVITY IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY IN WHITE RATS

A. S. Ivanova, S. B. Nazarov

ABSTRACT

Objective – to study the correlation of vascular endothelial growth factor concentration, nitrogen oxide level and free radical processes in physiological pregnancy in rats.

Material and methods. Animals examined were divided into 5 groups: 1 group – intact non-pregnant female rats; 2 group – intact pregnant rats; 3 group – pregnant rats which were given 0,2% sodium nitrite solution instead of fresh water; 4 group – pregnant rats which were given non-selective inhibitor of nitrogen oxide synthesis – L-arginine methyl ether - intramuscularly in the dose of 10 mg/kg per day; 5 group – pregnant rats which were given intramuscular injections of alpha-tocopherol in the dose of 150 mg/kg twice a week.

Results and conclusions. In physiological pregnancy in rats the combination of nitrogen oxide concentration increase and free radical processes activity (in sodium nitrite exposition, 3 group) or their decrease (in alpha-tocopherol influence, 5 group) were accompanied by the heightening production of vascular endothelial growth factor. Under exposition to L-arginine methyl ether (4 group) the diminishment of nitrogen oxide level on the background of free radical processes activation was nor accompanied by trustworthy level alterations in vascular endothelial growth factor.

Key words: vascular endothelial growth factor, nitrogen oxide, free radical processes, alpha-tocopherol, pregnancy.

УДК: 616.24-002.5:575.113

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА HLA-DRB1 У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В АСТРАХАНСКОМ РЕГИОНЕ

Н. А. Степанова^{1*}, кандидат медицинских наук,
Х. М. Галимзянов¹, доктор медицинских наук,
Б. И. Кантемирова¹, доктор медицинских наук,
Н. А. Попова²

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

² ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Началовское шос., д. 7у

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых российских ученых, выделенного для выполнения научного исследования «Разработка алгоритмов персонализированного лечения и профилактики осложнений туберкулеза органов дыхания в Астраханском регионе» (МД – 6325.2015.7)

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить полиморфизм гена HLA-DRB1 у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Астраханском регионе.

Материал и методы. У 51 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких (с различными клиническими формами болезни) проведено генотипирование по HLA-DRB1 и анализ ассоциаций специфичностей в зависимости от клинической картины заболевания.

Результаты. У пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания аллели HLA-DRB1 *16, *11, *01 в генотипе встречались чаще остальных (по 17,6%). У пациентов, имеющих в генотипе аллели HLA-DRB1 *04, *11, *13, *16, определяется выраженная катаболическая направленность обменных процессов, аллели *04, *11, *12, *13 и *16 ассоциируются с длительным субфебрилитетом, выраженным бронхолегочным синдромом и осложненным течением заболевания. У пациентов с аллелями *01, *08, *14, *15 клинические проявления туберкулеза органов дыхания имели минимальную степень выраженности.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о возможной ответственности аллелей HLA-DRB1 *04, *11 и *16 за выраженность клинических симптомов заболевания.

Ключевые слова: туберкулез легких, генотип, клиническая картина.

* Ответственный за переписку (corresponding author): stepaniida@yandex.ru.

Одной из генетических систем, задействованных в возникновении и патогенезе туберкулеза, считается комплекс HLA, который является чрезвычайно полиморфным. Антигены гистосовместимости (HLA-комплекс) – система, состоящая из комплекса генов и их продуктов и выполняющая различные биологические функции: в первую очередь, это обеспечение генетического контроля над иммунным ответом и взаимодействием клеток, которые реализуют этот ответ. В нашей стране ведется большая работа по изучению роли HLA-комплекса в заболевании туберкулезом разных этнических групп [2, 6]. Наибольшее значение при этом имеет определение антигенов локуса HLA-DR, поскольку в этом локусе располагаются гены иммунного ответа (в ч. DRB1). В электронной базе данных Huge Net содержится информация более чем о 300 генах, исследованных на предмет ассоциаций с туберкулезом [11]. Доказано наличие минимум трех форм генетической предрасположенности к

туберкулезу: полигенной (совокупности аллелей со слабыми эффектами), майоргенной (один или несколько генов с сильным эффектом) и моногенной (один ген с детерминистским эффектом) [7, 8]. В работах отечественных ученых имеются данные о представительстве антигена HLA-DR2, обуславливающим высокий риск возникновения специфического воспаления, с более крупными полостями распада и выраженным обсеменением, чем у лиц с отсутствием этих генетических маркеров. Сочетания в генотипе пациентов аллели HLA-DQB1*05 и аллели HLA-DRB1*16, аллели HLA-DQB1*02 и аллели HLA-DRB1*04 положительно ассоциируются с развитием хронических, прогрессирующих форм заболевания [3–5, 9]. Изученные полиморфные варианты генов способствуют изменчивости количественных и качественных показателей при туберкулезе, поскольку их белковые продукты влияют на иммунный ответ при туберкулезе и, соответственно, на клиническую картину заболевания [1].

Цель исследования: изучение полиморфизма гена HLA-DRB1 у впервые выявленных больных туберкулезом легких в Астраханском регионе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В условиях стационара № 1 ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани обследован 51 впервые выявленный больной туберкулезом легких (мужчин – 32 (62,7%), женщин – 19 (37,3%), возраст – 18–68 лет). Распределение пациентов в зависимости от клинической формы туберкулеза: инфильтративный – у 29 (56,9%), диссеминированный – у 16 (31,4%), фиброзно-кавернозный – у 6 (11,7%). Диагноз устанавливался на основании стандартных клинико-лабораторных критериев. Микобактерии туберкулеза (МБТ) выделены у 42 (82,4%) человек. Все больные получали лечение согласно основным положениям приказа МЗ РФ № 951 от 29.12.2014 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Проведено генотипирование русской популяционной группы пациентов с туберкулезом органов дыхания по HLA-DRB1 и анализ ассоциаций специфичностей гена HLA-DRB1 с выраженностью клинических проявлений туберкулеза, в частности степенью и сроками снижения массы тела, длительностью субфебрилитета, характеристикой кашля. Геномную ДНК выделяли из периферической крови методом высаливания по стандартной процедуре [12]. Генотипирование образцов по HLA-DRB1 специфичностям проводили методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции [10] с использованием наборов HLA-ДНК-Тех («НПФ ДНК-Технология», Россия). Амплификацию осуществляли на термоциклере

ДТ-96 в режиме реального времени («НПФ ДНК-Технология», Россия). Результаты обрабатывали методами описательной статистики с использованием пакета программ Statistica для Windows 7,0, вычисляли коэффициент корреляции Пирсона для оценки взаимосвязи двух величин; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой выборке аллели HLA-DRB1 *01, *11 и *16 определялись чаще остальных (по 17,6%) (рис.).

При оценке степени и сроков снижения массы тела (табл. 1) выявлено, что у больных, имеющих в генетическом паспорте аллели HLA-DRB1 *04, *11, *13 и *16, наиболее выражена катаболическая направленность обменных процессов ($r = 0,6$).

На субфебрилитет, сохраняющийся более 2 месяцев до выявления и госпитализации, жаловались 55,6% лиц с HLA-DRB1*16. У 50% пациентов с аллелью HLA-DRB1*13 длительность субфебрилитета также составила более 2 месяцев. У носителей HLA-DRB1*04 в 57,1% случаев температура оставалась повышенной более 2 месяцев и в 28,6% – до 1 месяца. Больные с аллелью HLA-DRB1*11 отмечали повышение температуры длительностью более двух месяцев в 55,6% случаев и менее 1 месяца – в 22,2%. В 50% случаев субфебрилитет сохранялся в течение 1 месяца у больных с HLA-DRB1*07.

У лиц с HLA-DRB1*01 в 88,9% случаев не было субфебрилитета до госпитализации, только 1 больного субфебрилитет беспокоил в течение примерно 1 месяца. Пациенты с аллелями HLA-DRB1*14 и HLA-DRB1*15 повышения температуры тела не отмечали (табл. 2).

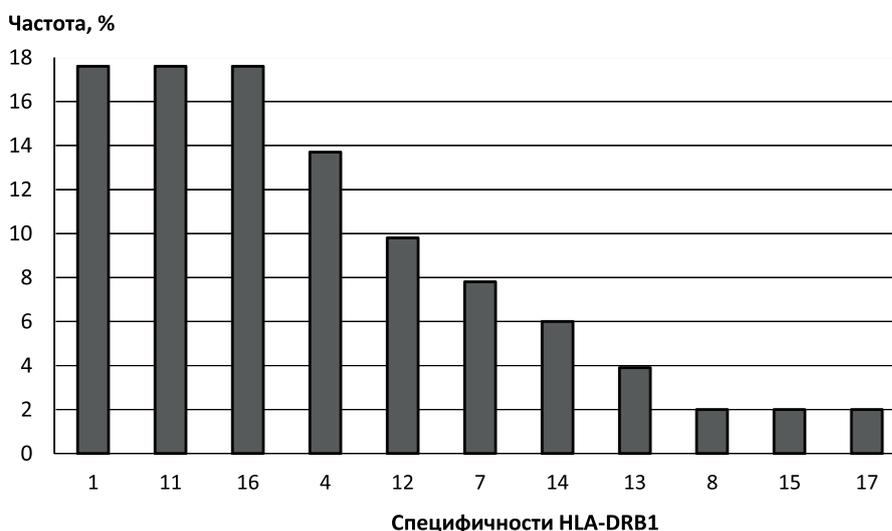


Рис. Частота специфичностей локуса HLA-DRB1 у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания

Таблица 1. Степень и сроки снижения массы тела у пациентов с разными вариантами специфичностей по HLA-DRB1*

Специфичности гена HLA-DRB1*	Число пациентов, абс.				
	со степенью снижения массы тела			со сроком снижения массы тела	
	до 5 кг	6–10 кг	более 10 кг	3 месяца	6 месяцев
HLA-DRB1*01 (n = 9)	2	0	0	0	2
HLA-DRB1*04 (n = 7)	1	3	1	2	3
HLA-DRB1*07 (n = 4)	0	0	0	0	0
HLA-DRB1*08 (n = 1)	1	0	0	0	1
HLA-DRB1*11 (n = 9)	2	5	0	4	3
HLA-DRB1*12 (n = 5)	4	0	0	0	4
HLA-DRB1*13 (n = 2)	0	2	0	2	0
HLA-DRB1*14 (n = 3)	0	0	0	0	0
HLA-DRB1*15 (n = 1)	0	0	0	0	0
HLA-DRB1*16 (n = 9)	2	4	3	8	1
HLA-DRB1*17 (n = 1)	0	0	0	0	0

Таблица 2. Длительность субфебрилитета у пациентов с разными вариантами специфичностей по HLA-DRB1* до госпитализации

Специфичности гена HLA-DRB1*	Число пациентов					
	с отсутствием субфебрилитета		с длительностью субфебрилитета			
			до 1 месяца		2 месяца и более	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HLA-DRB1*01 (n = 9)	8	88,9	1	11,1	–	–
HLA-DRB1*04 (n = 7)	–	–	2	28,6	4	57,1
HLA-DRB1*07 (n = 4)	1	25	2	50	–	–
HLA-DRB1*08 (n = 1)	–	–	1	100	–	–
HLA-DRB1*11 (n = 9)	2	22,2	2	22,2	5	55,6
HLA-DRB1*12 (n = 5)	–	–	1	20	1	20
HLA-DRB1*13 (n = 2)	–	–	–	–	1	50
HLA-DRB1*14 (n = 3)	–	–	–	–	–	–
HLA-DRB1*15 (n = 1)	–	–	–	–	–	–
HLA-DRB1*16 (n = 9)	–	–	3	33,3	5	55,6
HLA-DRB1*17 (n = 1)	–	–	1	100	–	–

Сухой кашель беспокоил 100% пациентов с аллелью HLA-DRB1*14; 50% пациентов с HLA-DRB1*13 и 50% с HLA-DRB1*07. Кашель с мокротой – 100% больных с аллелью HLA-DRB1*11; 88,9% – с HLA-DRB1*16; по 50% – с аллелями *04, *07 и *13. Кровахарканье имело место у 57,1% пациентов с аллелью HLA-DRB1*04; у 55,6% с HLA-DRB1*16; у 40% – с HLA-DRB1*12 и у 33,3% – с HLA-DRB1*11. Пациенты с аллелями HLA-DRB1 *01, *08, *15, *17 на кашель не жаловались ($r = 0,7$; $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания аллели HLA-DRB1*01, *16, *11 в генотипе встречались чаще остальных (по 17,6%). При наличии аллелей

HLA-DRB1 *04, *11, *13, *16 у пациентов наблюдается выраженная катаболическая направленность обменных процессов. Субфебрилитет, сохраняющийся более 2 месяцев до выявления и госпитализации, беспокоил больных, имеющих в генотипе аллели HLA-DRB1 *04, *11, *12, *13 и *16. Данные варианты специфичностей положительно ассоциируются с выраженностью бронхолегочного синдрома и с осложненным течением специфического процесса. У пациентов с аллелями HLA-DRB1 *01, *08, *14, *15 в генотипе клинические проявления туберкулеза органов дыхания имели минимальную степень выраженности. Полученные результаты свидетельствуют о том, что аллели HLA-DRB1 *04, *11 и *16, возможно, ответственны за выраженность клинических симптомов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов-кандидатов многофакторных заболеваний с туберкулезом легких / Н. П. Бабушкина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 10. – С. 10–18.
2. Антигены комплекса HLA у больных туберкулезом и здоровых лиц в различных популяциях / А. Г. Хоменко [и др.] // Иммунология. – 1985. – № 1. – С. 22–24.
3. Васильев, А. В. Иммуногенетические предпосылки развития локальных форм первичного туберкулеза у детей / А. В. Васильев, И. Ф. Довгалик // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 10. – С. 61–62.
4. Дорошенкова, А. Е. Генетические особенности детей, больных различными формами туберкулеза органов дыхания / А. Е. Дорошенкова, Н. В. Ставицкая // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 132–133.
5. Значение иммуногенетических характеристик больного в клиническом течении туберкулеза легких / М. В. Павлова [и др.] // Медицинский альянс. – 2013. – № 2. – С. 37–41.
6. Изучение связи распределения антигенов локуса DR системы HLA и туберкулеза в различных популяциях / Л. Е. Поспелов [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1987. – № 10. – С. 54–56.
7. Поиск генов подверженности туберкулезу с использованием результатов полногеномного исследования болезни Крона / А. А. Рудко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 61–68.
8. Рудко, А. А. Наследственная предрасположенность к туберкулезу / А. А. Рудко, М. Б. Фрейдин, В. П. Пузырев // Молекулярная медицина. – 2011. – № 3. – С. 3–10.
9. Течение инфильтративного туберкулеза лёгких в зависимости от генотипа больного / С. В. Федосеева [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 1993. – № 2. – С. 8–10.
10. Трофимов, Д. Ю. Разработка метода мультипраймерной ПЦР для типирования генов HLA класса II : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.00.36 / Трофимов Дмитрий Юрьевич. – М., 1996. – 24 с.
11. Al-Muhsen, S. The genetic heterogeneity of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases / S. Al-Muhsen, J. L. Casanova // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 122. – P. 1043–1053.
12. Miller, S. A. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells / S. A. Miller, D. E. D. Dikes, H. F. Polesky // Nucleic Acid Res. – 1988. – Vol. 16. – P. 1215.

HLA-DRB1 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS REVEALED FOR THE FIRST TIME IN ASTRAKHAN REGION

N. A. Stepanova, H. M. Galimzianov, B. I. Kantemirova, N. A. Popova

ABSTRACT

Objective – to study HLA-DRB1 gene polymorphism in patients with pulmonary tuberculosis revealed for the first time in Astrakhan region.

Material and methods. Gene typing by HLA-DRB1 and specificity association analysis in dependence on the disease clinical picture were performed in 51 patients with pulmonary tuberculosis revealed for the first time.

Results. HLA-DRB1 *16, *11, *01 alleles in the genotype were detected more often than other ones (17,6%) in patients with pulmonary tuberculosis revealed for the first time. Manifested catabolic direction of metabolic processes, *04, *11, *12, *13 *16 alleles were associated with prolonged subfebrile condition, expressed bronchopulmonary syndrome and complicated course of the disease in patients which have HLA-DRB1 *04, *11, *13, *16 alleles. Clinical manifestations of respiratory organs tuberculosis were expressed in minimal degree in patients with *01, *08, *14, *15 alleles.

Conclusions. The obtained results testified to possible responsibility of HLA-DRB1 *04, *11 and *16 alleles for the manifestation of the disease clinical symptoms.

Key words: pulmonary tuberculosis, genotype, clinical picture.

Клиническая медицина

УДК 616.853

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ, И ИХ СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Р. А. Зорин*, кандидат медицинских наук,
В. А. Жаднов, доктор медицинских наук,
М. М. Лапкин, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

РЕЗЮМЕ

Цель – выявить физиологические механизмы, наиболее значимые в определении эффективности моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией, и их связь с клиническими особенностями заболевания, а также на основе комплекса выделенных показателей оценить эффективность технологии искусственных нейронных сетей в определении результативности моделируемой целенаправленной деятельности у пациентов с эпилепсией.

Материал и методы. Обследовано 72 практически здоровых человека и 163 больных эпилепсией. Среди больных эпилепсией выделены группы с разной результативностью деятельности по данным теста Шульте – Горбова. Методом кластерного анализа было выделено 2 группы больных эпилепсией с достоверными различиями по показателям моделируемой деятельности. Для решения задачи классификации больных эпилепсией была создана искусственная нейронная сеть.

Результаты. Наибольшее влияние на результативность моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией оказывают механизмы моторного обеспечения деятельности и показатели синхронизации корковой активности. Низкая результативность деятельности ассоциирована с наличием симптоматической (структурно-метаболической) формы заболевания, большей частотой генерализованных приступов и высоким уровнем когнитивных нарушений. Эффективность моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией может быть успешно спрогнозирована на основе показателей кросс-корреляционной функции электроэнцефалограммы и механизмов моторного обеспечения деятельности при помощи искусственных нейронных сетей.

Выводы. Взаимосвязь показателей эффективности деятельности и клинических характеристик эпилепсии позволяет использовать комплекс физиологических показателей и технологию искусственных нейронных сетей в определении результативности моделируемой целенаправленной деятельности у пациентов с эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, физиологические механизмы, эффективность деятельности, искусственные нейронные сети.

* Ответственный за переписку (corresponding author): zorin.ra30091980@mail.ru

Эффективность деятельности как соотношение результативности деятельности и физиологических затрат на её реализацию является узловым понятием системной физиологии и патологии [3, 5, 8, 9]. Комплексное описание механизмов эффективности целенаправленной деятельности должно включать характеристики модулирующих функциональную активность головного мозга стволовых структур, афферентных и ассоциативных субсистем, а также механизмов моторного и вегетативного обеспечения поведения с выделением

специфических и неспецифических по отношению к характеру деятельности механизмов [2, 3, 4]. В клинической неврологии изучение эффективности деятельности при различных расстройствах, в том числе при эпилепсии, позволяет определить интегративные механизмы поведения пациентов, оценить взаимоотношение патологических реакций и компенсаторно-приспособительных процессов в динамике развития заболевания [5, 9].

Цель исследования – выявить физиологические механизмы, наиболее значимые в определении

эффективности моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией, и их связь с клиническими особенностями заболевания, а также на основе комплекса выделенных показателей оценить эффективность технологии искусственных нейронных сетей в определении результативности моделируемой целенаправленной деятельности у пациентов с эпилепсией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 235 человек; из них 72 практических здоровых человека (контрольная группа, 47 мужчин и 25 женщин; средний возраст – $33,1 \pm 0,6$ года) и 163 больных эпилепсией (84 мужчины и 79 женщин, средний возраст – $35,8 \pm 1,1$ года).

В группу больных эпилепсией включались пациенты с идиопатической, симптоматической (структурной) и криптогенной (вероятно симптоматической) формами заболевания; имевшие как минимум 1 приступ в течение 1 года, предшествовавшего обследованию. В группу практически здоровых включались лица, не имевшие эпилептических приступов в анамнезе, с отсутствием эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Критериями исключения из исследования для обеих групп являлись беременность, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем в стадии декомпенсации и невозможность выполнения пациентами условий исследования. Все участники исследования давали информированное согласие.

У больных эпилепсией оценивалось среднее ежемесячное число сложных парциальных (СПП) (фокальных моторных приступов с автоматизмами), первично- и вторично-генерализованных (ГП) приступов по данным анамнеза за предшествующий обследованию год и по данным последующего катamnестического 4-месячного наблюдения после коррекции фармакотерапии; учитывалось число принимаемых пациентами антиконвульсантов. Проводилась балльная оценка эмоциональных, когнитивных нарушений по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [6], когнитивных нарушений по MMSE и батарее лобной дисфункции (FAB).

Целенаправленная деятельность моделировалась при помощи теста Шульте-Горбова, оценивалось среднее время между выборами чисел, среднее время до и после ошибки, среднее число ошибок [6]. Регистрация ЭЭГ проводилась при помощи 19-канального цифрового электроэнцефалографа и программного обеспечения «Нейрон-спектр-3» (Россия, «Нейрософт») при расположении электродов по схеме «10-20» с ре-

ферентными электродами на ушах. Анализ ЭЭГ осуществлялся на эпохах с исключёнными артефактами и без эпилептиформной активности методами спектрального анализа с определением мощности и частоты колебаний в основных частотных диапазонах (для построения искусственных нейронных сетей (ИНС) использовалась мощность тета-колебаний в отведениях F3, F4, альфа-колебаний в O1, O2, бета-1 колебаний в F3, F4; средняя частота колебаний в данных диапазонах в соответствующих отведениях), а также методом анализа кросскорреляционной функции (ККФ) с расчётом коэффициентов кросскорреляции и средней частоты ККФ (в качестве входных параметров ИНС использовались корреляция ЭЭГ сигнала в парах отведений F3-F4, O1-O2, F3-C3, F4-C4, P3-O1, P4-O2, частота ККФ в соответствующих парах отведений) [4].

Регистрация зрительных (ЗВП), слуховых (СВП) и когнитивных вызванных потенциалов осуществлялась при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (Россия, «Нейрософт»). Запись ЗВП на шахматный паттерн осуществлялась при расположении активных электродов в отведениях O1, O2, Oz с референтным электродом в Fz; угловая величина стимула составила 40 угловых минут, частота реверсии 1 Гц, число усреднений 120. При анализе оценивалась латентность пиков N75, P100, N145, P200 в Oz; межпиковая амплитуда P50N75, N75P100, P100N145 в Oz. Регистрация длиннолатентных СВП проводилась при бинауральной стимуляции щелчками длительностью 50 мс, наполнение 1000 Гц, частотой 1 Гц, числом усреднений 100; отводящие электроды располагались на голове пациента в зоне C3, C4, Cz, референтные в точках A1, A2. Оценивалась латентность пиков N1, P2, N2 и межпиковая амплитуда N1P2, P2N2 в отведении Cz. Данные показатели были включены в группу характеристик деятельности афферентных систем, используемых для создания ИНС.

Проводилась регистрация потенциала P300 в рамках вероятностной парадигмы появления значимого стимула (тон 2000 Гц) и незначимого стимула (тон 1000 Гц), с активной реакцией пациентов на значимый стимул в виде нажатия на кнопку ответа. Регистрация и усреднение ответа проводились по отведениям Pz, Cz, Fz с референтными электродами на ушах. Анализировались латентность пика N2, P3; межпиковая амплитуда P2N2, N2P3 по отведениям, данные показатели характеризовали деятельность ассоциативных механизмов [2]. Регистрация условно негативного отклонения (волны – УНВ) проводилась эпохами по 2,5 секунды, в парадигме предупреждающего и пускового стимулов с отведений Fz, Cz, Pz с референт-

ными электродами на ушах, число усреднений составило 40. Оценивалась амплитуда волны [2].

При помощи комплекса «НС-Психотест» (Россия) у исследуемых регистрировалась простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР), реакция различия (РР) и теппинг-тест (ТТ) для правой руки. Регистрацию F-ответа проводили при стимуляции правого и левого срединных нервов в области запястья при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (Россия, «Нейрософт»). Оценивали амплитуду и латентность максимального F-ответа, отношение максимального F-ответа к M-ответу. Вышеописанные показатели УНВ, характеристики F-ответа, показатели ПЗМР, РР и ТТ объединены в группу характеристик, определяющих моторное обеспечение деятельности.

При исследовании ВСР регистрация электрокардиограмм проводилась при помощи прибора «Варикард 2.5» и программы «ИСКИМ 6.0» (Россия). Использовались статистические и спектральные методы анализа ВСР с определением частоты сердечных сокращений, среднего квадратичного отклонения динамического ряда R-R интервалов, индекса напряжения регуляторных систем, мощности спектра колебаний R-R интервалов в диапазоне дыхательных, медленных, очень медленных волн и суммарной мощности (HF, LF, VLF, TP соответственно) [1]. Осуществлялось исследование ФВД при помощи спирометалографа «Fitmate Med» (Италия) с оценкой усреднённого значения лёгочной вентиляции и частоты дыхания, уровня кислорода в выдыхаемом воздухе, энерготрат и при помощи ультразвукового капнографа «КП-01 Еламед» (Россия) с определением парциального давления углекислоты в выдыхаемом воздухе. Характеристики ВСР и ФВД объединены в группу показателей вегетативного обеспечения деятельности.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 10.0 Ru. Кластерный анализ (метод k-средних) использовался для выделения групп. Для описательной характеристики групп исследуемых применялись медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ). Сравнительный анализ показателей проводился при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни (U) для парных независимых выборок, а также методом дисперсионного анализа при помощи критерия Краскела – Уоллиса и таблиц сопряжённости 2 на 2 с использованием критерия хи-квадрат при $p < 0,05$ [7].

Построение искусственных нейронных сетей (ИНС) осуществлялось в автоматическом режиме на основе групп показателей, представленных выше:

показателей спектрального анализа ЭЭГ, характеристик ККФ ЭЭГ, экзогенных вызванных потенциалов (ВП), когнитивных ВП, показателей моторного и вегетативного обеспечения деятельности. Всего для построения ИНС использовалось 72 показателя, объединённые в 6 групп, что позволило определить усреднённое значение их рангов (меньшее значение соответствовало большей значимости показателей). ИНС характеризовались определённой архитектурой, производительностью обучения, контрольной и тестовой производительностью, для суммарной характеристики классификационной способности ИНС использовался процент верных распределений по группам, а также усреднённый процент верных распределений [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом кластерного анализа было выделено 2 группы больных эпилепсией в зависимости от результативности моделируемой целенаправленной деятельности по данным теста Шульте – Горбов (табл. 1). Группу 1 (99 человек) обозначили как результативную, а группу 2 (64 человека) как низко результативную, поскольку средний интервал выбора чисел, время выбора после ошибки и до ошибки, а также среднее число ошибок было статистически значимо меньше в группе 1 по сравнению с группой 2.

Выявлен более высокий уровень когнитивных нарушений ($p < 0,001$) и числа ГП после коррекции терапии ($p < 0,041$) в группе 2 по сравнению с группой 1 (табл. 2), что отражает роль структурных изменений головного мозга в недостаточности обеспечения моделируемой целенаправленной деятельности. Кроме того, в группе 2 преобладали пациенты с симптоматической формой эпилепсии – 72% (в группе 1 – 46%, $\chi^2 = 10$, $p = 0,0016$).

На следующем этапе была создана ИНС, представляющая собой многослойный перцептрон с 72 входными нейронами, 10 нейронами промежуточного слоя и 1 выходным нейроном. Производительность обучения ИНС составила 100%, контрольная производительность – 77%, тестовая производительность – 79%. Суммарные классификационные характеристики ИНС 2 следующие: корректное распределение в группу 1 – в 78% случаев, в группу 2 – в 85% случаев, всего для обеих групп – в 82%. В таблице 3 представлен ранжированный список групп показателей, используемых ИНС для решения задачи классификации.

Группа больных эпилепсией гетерогенна по показателям результативности деятельности, что ассоциировано с клиническими особенностями пациентов: пациенты из низкорезультативного

Таблица 1. Показатели результативности деятельности в группах исследуемых

Показатели	Здоровые лица			Группа 1			Группа 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
Среднее время выбора, с*	1,1	1,0	1,3	1,3	1,2	1,7	2,4	1,9	2,5
Время после ошибки, с*	0,5	0,0	1,2	0,4	0,0	0,9	2,5	1,0	2,5
Время до ошибки, с*	0,3	0,0	0,6	0,1	0,0	0,3	0,5	0,2	1,1
Среднее число ошибок*	0,4	0,2	1,0	0,3	0,0	1,0	1,5	0,8	4,0

Примечание: * – все различия между группами статистически значимы по критерию Краскела – Уоллиса ($p < 0,005$).

Таблица 2. Клинические характеристики групп больных эпилепсией

Показатели	Группа 1			Группа 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
Среднее число ГП до коррекции терапии за 1 месяц	0,41	0,08	1,00	0,33	0,16	2,00	2869	0,751
Число принимаемых антиконвульсантов	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2507	0,145
Среднее число ГП после коррекции терапии за 1 месяц	0,05	0,00	0,10	0,20	0,00	0,30	1736	0,041
Когнитивные нарушения, баллы	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	2,00	1549	0,001

Таблица 3. Ранжированные группы показателей используемых ИНС

Группа показателей	Ранг
Показатели моторного обеспечения деятельности	25
Показатели ККФ ЭЭГ	29
Показатели экзогенных ВП	36
Показатели вегетативного обеспечения деятельности	36
Показатели когнитивных ВП	40
Спектральные характеристики ЭЭГ	44

кластера характеризуются более неблагоприятным течением заболевания с большей частотой ГП после коррекции терапии и более высоким уровнем когнитивных расстройств, а также преобладанием симптоматических форм заболевания, что отражает роль структурных изменений головного мозга в недостаточности обеспечения моделируемой целенаправленной деятельности. Использование технологии ИНС позволило решить задачу классификации больных эпилепсией по результативности деятельности на основе физиологических показателей, что имеет прикладное практическое значение, а также осуществить ранжирование групп показателей по их классификационной значимости. Наибольшее значение для решения данной задачи у больных эпилепсией имели показатели деятельности моторных систем, характеризующие эффекторный компонент деятельности [12], и характеристики кросскорреляционной функции ЭЭГ, отражающие как более высокий уровень патологической синхронизации ЭЭГ сигнала, так и большую напряжённость функционирования церебральных механизмов,

что увеличивает физиологическую стоимость деятельности, снижая её эффективность [10].

ВЫВОДЫ

1. Неоднородность группы пациентов с эпилепсией по результативности моделируемой целенаправленной деятельности имеет тесную связь с клиническими характеристиками заболевания, при этом низкая результативность деятельности ассоциирована с наличием симптоматической (структурно-метаболической) формы заболевания, большей частотой генерализованных приступов и высоким уровнем когнитивных нарушений.
2. Наибольшее влияние на результативность моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией оказывают механизмы моторного обеспечения деятельности и показатели синхронизации корковой активности, являющиеся менее специфичными по отношению к характеру моделируемой деятельности по сравнению с функционированием афферентных и ассоциативных субсистем, что

не только приводит к уменьшению результативности, но и, в связи с увеличением физиологических затрат, снижает её эффективность.

3. Эффективность моделируемой целенаправленной деятельности у больных эпилепсией может быть успешно спрогнозирована на основе комплекса физиологических показателей

при помощи технологии ИНС. Взаимосвязь показателей эффективности деятельности и клинических характеристик эпилепсии позволяет использовать комплекс физиологических показателей и технологию ИНС как для прогнозирования течения заболевания, так и для проведения реабилитационных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский, Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р. М. Баевский // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–86.
2. Гнездицкий, В. В. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений) / В. В. Гнездицкий, О. С. Корепина. – Иваново : Прес-Сто, 2011. – 532 с.
3. Жаднов, В. А. Физиологические основы синдрома-образования в неврологии на примере эпилепсии / В. А. Жаднов, М. М. Лапкин, А. С. Стариков // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2001. – № 3-4. – С. 104–113.
4. Зенков, Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. Р. Зенков. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 405 с.
5. Карлов, В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин : руководство для врачей / В. А. Карлов. – М. : Медицина, 2010. – 720 с.
6. Мантрова, Н. Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике / Н. Н. Мантрова. – Иваново, 2007. – 216 с.
7. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0 / В. М. Боев, Е. Л. Борщук, А. К. Екимов [и др.]. – Оренбург : Южный Урал, 2004. – 208 с.
8. Салтыков, А. Б. Функциональные системы в медицине / А. Б. Салтыков. – М. : Медицинское информационное агентство, 2013. – 208 с.
9. Судаков, К. В. Системные механизмы эмоционального стресса / К. В. Судаков, П. Е. Умрюхин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.
10. Enhanced EEG connectivity in children with febrile seizures / A. Birca, M. Lassonde, S. Lippe [et al.] // Epilepsy Research. – 2015. – Vol. 110, № 2. – С. 32–38.
11. Moein, S. Medical diagnosis using artificial neural networks / S. Moein. – Hershey : Medical Information Science Reference, 2014. – 310 p.
12. Modifications of cognitive and motor tasks affect the occurrence of event-related potentials in the human cortex / I. Rektor, M. Brazdil, I. Nestrasil [et al.] // The European Journal of Neuroscience. – 2007. – Vol. 26, № 5. – P. 1371–1380.

PHYSIOLOGIC MECHANISMS WHICH DETERMINE THE ACTIVITY EFFICACY IN PATIENTS WITH EPILEPSY AND THEIR ASSOCIATION WITH THE DISEASE CLINICAL PECULIARITIES

R. A. Zorin, V. A. Zhadnov, M. M. Lapkin

ABSTRACT

Objective – to reveal physiological mechanisms which are likely to be the most significant in the determination of the efficacy of the simulated purposeful activity in patients with epilepsy, to find its association with the disease clinical peculiarities, to estimate the effectiveness of artificial neuron networks technology in the definition of the resultant state of the simulated purposeful activity in patients with epilepsy on the basis of the distinguished parameters complex.

Material and methods. 72 practically healthy persons and 163 patients with epilepsy were examined. Groups with different resultant status of activity were chosen in patients with epilepsy according to the data obtained by Schulte – Gorbov test. 2 groups of patients with epilepsy were singled out by cluster analysis; they had trustworthy distinctions in simulated activity parameters. Artificial neuron network was developed in order to classify patients with epilepsy.

Results. Mechanisms of activity motor provision and parameters of cortical activity synchronization exerted the most influence to the resultant status of simulated purposeful activity in patients with epilepsy. Low resultant status of the activity was associated with the presence of symptomatic (structural metabolic) form of the disease, more frequency of generalized attacks and high level of cognitive disturbances. The effectiveness of the simulated purposeful activity in patients with epilepsy might be successfully prognosticated on the basis of the parameters of cross correlative function of electroencephalogram and the mechanisms of activity motor provision by artificial neuron networks.

Conclusions. The correlation of activity efficacy parameters and epilepsy clinical characteristics allowed to use physiological parameters complex and artificial neuron network technology in order to determine the resultant status of the simulated purposeful activity in patients with epilepsy.

Key words: epilepsy, physiological mechanisms, activity efficacy, artificial neuron networks.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

Ю. Г. Выхованец, доктор медицинских наук,
С. М. Тетюра*, кандидат медицинских наук,
А. Н. Черняк, кандидат медицинских наук,
П. А. Алёшечкин

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 283003, г. Донецк, просп. Ильича, д. 16

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить характер изменений показателей периферической гемодинамики и сравнить риск возникновения их критических изменений при проведении общей воздушной криотерапии у больных с патологией опорно-двигательного аппарата разного возраста.

Материал и методы. В исследовании принимал участие 101 пациент с болевым синдромом, обусловленным патологией опорно-двигательного аппарата, по поводу чего проводился курс криотерапии из 20 ежедневных сеансов. В 1-ю группу вошли 25 человек в возрасте от 56 до 75 лет, во вторую – 76 пациентов в возрасте от 20 до 48 лет. Состояние периферической гемодинамики (частота пульса, АД) оценивалось в 1-й день курса, а также во время 5, 10, 15, 20-го сеансов, непосредственно перед сеансом и сразу после него.

Результаты. При воздействии экстремально низкой температуры значимых отклонений изучаемых гемодинамических показателей не выявлено. Наиболее информативным оказался уровень систолического АД, изменения которого на первых сеансах криотерапии были более выражены у лиц молодого возраста. Критические отклонения гемодинамических показателей определялись у лиц пожилого возраста с 5-го по 15-й сеанс криотерапии, и их риск статистически значимо снижался к 20-му сеансу.

Выводы. Лица пожилого возраста на первых сеансах курса общей воздушной криотерапии реагируют более медленно, чем лица молодого возраста. В группе пожилых пациентов максимальный риск критических отклонений гемодинамики был зарегистрирован на 10-й и 15-й день курса лечения.

Ключевые слова: криотерапия, возраст, артериальное давление, абсолютный риск.

* Ответственный за переписку (corresponding author): tsergmich@mail.ru

Изучение механизмов действия общей криотерапии на организм человека показало, что дозированное кратковременное воздействие экстремально низкой температуры сопровождается значительным усилением кровообращения в различных отделах сосудистого русла [1, 2, 6]. При этом происходит интенсификация нагрузки как на центральные, так и на периферические отделы сердечно-сосудистой системы, резервные и адаптационные возможности которой определяются возрастом пациента [1, 7]. В связи с этим у некоторых больных на любом этапе низкотемпературного воздействия могут возникать функциональные состояния, при которых нежелательные значения показателей периферической гемодинамики могут определять целесообразность дальнейшего криотерапевтического лечения [5, 7]. Оценка гемодинамических показателей в динамике с расчетом абсолютного риска (АР) их критических отклонений позволит оценить безопасность низкотемпературного воздействия.

Цель исследования – оценить характер изменений показателей периферической гемодинамики

и сравнить риск возникновения их критических отклонений в разных возрастных группах при дозированном воздействии экстремально низкой температуры в рамках проведения общей воздушной криотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе реабилитационного отделения ГУ «Научно-практический медицинский реабилитационно-диагностический центр МЗ Украины» с использованием групповой криокамеры Zimmer Medizin Systeme (Германия) в качестве объекта, создающего экстремально низкие температуры (до -110°C) [4, 5]. В исследовании принимали участие 18 мужчин и 83 женщины в возрасте от 20 до 75 лет с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (M42.1–M42.9 по МКБ-10), сопровождающимися слабым или умеренно выраженным болевым синдромом, в связи с чем было рекомендовано общее воздушное криотерапевтическое лечение. У всех пациентов артериальное давление (АД) имело оптимальные и нормальные значения по классификации ВОЗ (1999). обследо-

ванные дали добровольное согласие на участие в эксперименте. Все пациенты были разделены по возрасту на две группы. В 1-ю группу вошли 25 человек (5 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 56 до 75 лет, во 2-ю – 76 человек в возрасте от 20 до 48 лет (13 мужчин и 63 женщины). До начала криотерапии проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование с целью исключения лиц с абсолютными противопоказаниями к криовоздействию [1, 4, 5, 7]. Непосредственно до и после каждого сеанса пациентов осматривал терапевт, определялись пульс и АД.

Продолжительность криотерапевтического сеанса составляла в первый день 30 с однократно, затем она ежедневно увеличивалась на 30 с и достигала 3 мин к 6-му дню курса, после чего больше не изменялась. Сеансы проводились ежедневно, кроме субботы и воскресенья. Длительность курса составляла 20 сеансов [4, 5].

Состояние периферической гемодинамики оценивалось в 1-й день курса, а также во время 5, 10, 15 и 20-го сеансов, непосредственно перед каждым сеансом и сразу после него. Регистрировались частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) с помощью цифрового измерителя артериального давления и пульса марки UA-777 (AandD, Япония), рассчитывалось пульсовое (ПАД) и среднединамическое АД (СрАД) [4–6]. Абсолютный прирост значений рассчитывался как разница значений до и после сеанса.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием авторского пакета MedCalc 11.6 (MedCalc Software, 2012) и пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Inc, США). Для статистической обработки результатов исследований были применены базовые методы математической статистики: описательная статистика, парные сравнения, анализ таблиц сопряженности [3].

При анализе таблиц $k \times m$, расчете и сравнении рисков использовался критерий χ^2 -квадрат Пирсона с поправкой Йейтса или точный тест Фишера. Расчет абсолютного риска (АР) проводился по формуле $AP = A / (A + B) \times 100\%$, где A – количество случаев, при которых значение гемодинамического показателя выходило за границы группового референтного интервала, B – количество случаев, когда значение гемодинамического показателя находилось в пределах группового референтного интервала. Значения абсолютного риска выражались в виде $M \pm m$. Во всех случаях критический уровень значимости составлял 0,05 [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении предварительного статистического анализа было выявлено, что исследуемые

совокупности данных не подчинялись закону нормального распределения случайных величин. Вследствие этого при описании данных и парном сравнении применялись непараметрические методы статистического анализа.

Установлено, что показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы после сеанса криовоздействия статистически значимо отличались от исходных в обеих группах на всех этапах воздействия как у мужчин, так и у женщин. Абсолютный прирост показателей периферической гемодинамики представлен в таблице.

Только на 1-м сеансе в 1-й группе было выявлено статистически значимое снижение ($p < 0,05$) показателей САД, СрАД, ПАД по сравнению со 2-й группой (табл. 1). При этом необходимо отметить, что в старшей возрастной группе выявлен практически нулевой прирост САД, а в группе лиц молодого возраста – положительный абсолютный прирост на уровне 7,1 (95%-ный ДИ 5,0–8,0) мм рт. ст. По значению абсолютного прироста ДАД и ЧСС 1-я и 2-я группы не отличались в течение всего курса лечения ($p > 0,05$).

При сравнении полученных данных с групповыми референтными интервалами в каждой группе обнаруживалось определенное число испытуемых, у которых значения гемодинамических показателей до и после сеанса выходили за пределы интервалов, что повышало риск возникновения критических отклонений гемодинамики.

Статистически значимые отличия наблюдались в значениях АР критических отклонений САД, ПАД и СрАД, что наглядно представлено на рис. В отношении других показателей гемодинамики, таких как ДАД и ЧСС, не было обнаружено статистически значимых повышений или снижений АР ни в первой группе, ни во второй.

Анализ динамики выявил, что статистически значимое повышение АР отклонений САД в 1-й группе в сравнении со 2-й было выявлено на 5-м сеансе, когда уровень АР в 1-й группе статистически значимо превышал АР во 2-й на $36,8 \pm 10,3\%$ ($p < 0,05$), а на 15-м – уже на $49,5 \pm 10,2\%$ ($p < 0,05$). В другие периоды курса, в том числе и на 20-м сеансе, статистически значимых отклонений АР в 1-й группе в сравнении со 2-й по САД зарегистрировано не было.

Определялось статистически значимое повышение АР отклонений в 1-й группе в сравнении со 2-й уже на 1-м сеансе, в среднем, на $24,2 \pm 9,8\%$ ($p < 0,05$). В дальнейшем, на 5-м сеансе криотерапевтического воздействия, превышение АР отклонений ПАД в 1-й группе в сравнении со 2-й составило $21,0 \pm 9,6\%$ и достигло $33,5 \pm 10,5\%$

Таблица 1. Значение абсолютного прироста показателей гемодинамики в исследуемых группах, Ме (95%-ный ДИ)

Прирост	Группа	Порядковый номер сеанса общей криотерапии				
		1	5	10	15	20
САД, мм рт. ст.	1-я (n = 25)	0 (-2,1...3,2)*	5,1 (0-10,3)	5,3 (-1,1...8,1)	6,0 (-1,0...10,4)	8,2 (2,1-16,0)
	2-я (n = 76)	7,1 (5,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	7,1 (5,0-8,0)	7,2 (6,0-9,0)	6,3 (5,0-8,0)
ДАД, мм рт. ст.	1-я (n = 25)	3,3 (2,0-6,0)	4,0 (1,0-7,0)	4,1 (1,0-8,0)	4,2 (-2,0...9,0)	4,0 (1,0-7,0)
	2-я (n = 76)	3,0 (2,0-5,0)	4,2 (3,0-5,0)	4,3 (3,0-5,0)	4,2 (3,0-6,0)	4,0 (3,0-6,0)
Ср. АД, мм рт. ст.	1-я (n = 25)	2,7 (1,0-3,3)*	5,2 (3,0-7,3)	5,7 (1,0-7,3)	6,1 (1,3-9,0)	6,0 (3,0-8,0)
	2-я (n = 76)	5,1 (4,0-6,0)	5,1 (4,0-6,0)	6,0 (4,3-7,0)	6,3 (5,0-7,0)	5,2 (4,3-6,3)
ПАД, мм рт. ст.	1-я (n = 25)	-1,0 (-4,0...1,0)*	2,1 (-5,0...7,0)	0 (-3,0...6,0)	-2,2 (-5,0...3,0)	2,5 (-4,0...12,0)
	2-я (n = 76)	3,1 (2,0-4,0)	2,0 (1,0-5,0)	2,5 (1,0-4,0)	2,2 (0,0-4,0)	2,1 (0-5,0)
ЧСС, уд./мин	1-я (n = 25)	-5,1 (-6,0...-3,0)	-6,3 (-11,0...-5,0)	-6,2 (-10,0...-4,0)	-5,0 (-10,0...-2,0)	-9,5 (-12,0...-6,0)
	2-я (n = 76)	-5,3 (-6,0...-4,0)	-6,2 (-7,0...-4,0)	-6,1 (-8,0...-5,0)	-6,2 (-7,0...-5,0)	-6,2 (-7,0...-5,0)

Примечание: * – различия по сравнению с аналогичным показателем 2-й группы статистически значимы ($p < 0,05$)

на 10-м сеансе ($p < 0,05$). К 20-му сеансу в 1-й группе отмечено постепенное уменьшение АР отклонений ПАД до уровня значений 2-й группы.

Максимальное повышение АР отклонений СрАД в 1-й группе в сравнении со 2-й было зафиксировано на 15-м сеансе и составило $39,4 \pm 13,2\%$ ($p < 0,05$). К 20-му сеансу в 1-й группе наблюдалось снижение АР отклонений СрАД до уров-

ня значений 2-й группы. По показателям ЧСС и ДАД статистически значимых изменений АР в 1-й группе в сравнении со 2-й выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, в группе молодых пациентов на первых сеансах криотерапевтического лечения было выявлено статистически значимое повышение уровня АД в сравнении с лицами пожилого

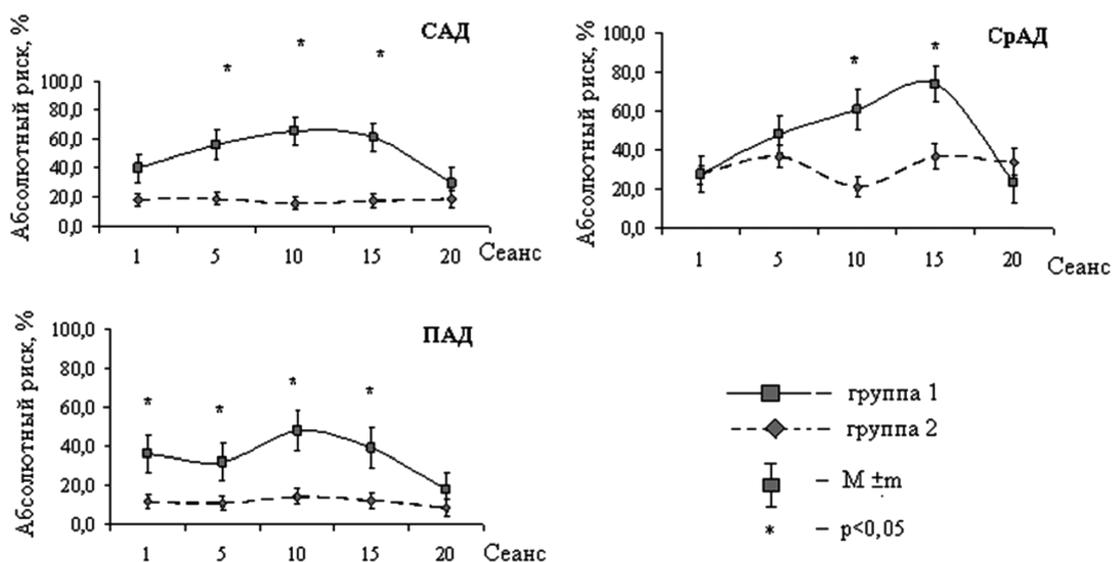


Рис. Динамика абсолютного риска критических отклонений гемодинамики в разных возрастных группах при проведении курса общей воздушной криотерапии, $M \pm m$.

Примечание: * различия по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе статистически значимы ($p < 0,05$)

возраста. В группе пожилых людей определялись разнонаправленные и по абсолютным значениям незначительные изменения показателей гемодинамики. При этом наиболее информативным показателем, характеризующим гемодинамические изменения в группах, оказалась величина САД. Анализ АР по САД в исследуемых группах выявил повышение его значений в 1-й группе в период с 5-го по 15-й сеанс криотерапевтического воздействия.

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования состояния сердечно-сосудистой системы по данным периферической гемодинамики и анализ абсолютного риска возникновения критических отклонений этих показателей при проведении общей воздушной криотерапии показали, что у лиц пожилого возраста на первых сеансах 20-дневного курса сдвиги уровня

систолического артериального давления были разнонаправленными и менее выраженными, чем у лиц молодого и среднего возраста ($p > 0,05$). У лиц пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами лишь с 5-го сеанса было зарегистрировано статистически значимое повышение абсолютного риска критических отклонений гемодинамики, что, вероятно, связано с доминированием у них механизмов более ригидного гуморально-метаболического контура регуляции функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Максимальные значения абсолютного риска критических отклонений гемодинамики у пожилых пациентов были выявлены на 10–15-й день курса, после чего они постепенно снижались к концу курса до уровня значений более молодых пациентов, что, вероятно, связано с активизацией у пожилых лиц контура нейрорефлекторной регуляции сосудистого тонуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян, Н. А. Физиологические и терапевтические аспекты экстремальных общих воздушных криогенных воздействий / Н. А. Агаджанян, А. Т. Быков, Р. Х. Медалиева // Экология человека. – 2012. – № 2. – С. 15–21.
2. Камека, Д. Л. Экспресс оценка состояния сердечно-сосудистой системы и критерии отбора пациентов для общей воздушной криотерапии / Д. Л. Камека // Сибирский медицинский журн. – 2011. – № 11. – С. 270–272.
3. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Лях [и др.]. – Донецк : Папакица Е. К., 2006. – 214 с.
4. Оценка воздействия экстремально низких температур на организм пациентов в процессе проведения общей воздушной криотерапии / Ю. Е. Лях [и др.] // Университетская клиника. – 2009. – Т. 5, № 1-2. – С. 78–82.
5. Тетюра, С. М. Влияние экстремальной криотерапии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы человека / С. М. Тетюра, В. О. Антонова // Питання експериментальної та клінічної медицини : зб. статей. – Донецьк : ДонНМУ, 2009. – Вип.13, Т. 2. – С.72–80.
6. Bykov, A. T. Hemodynamics State at Different Modes of Systemic Air Cryogenic Exposure / Anatoly T. Bykov, Viktoriya A. Rybkina, Vladimir V. Kovalenk // European Researcher. – 2012. – № 11-2 (34). – P. 1929–1934.
7. Papenfud, W. Power from the Cold / Winfried Papenfud. – 1st ed. (in English). – Regensburg : Friedrich Kehler, 2006. – P. 142.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF HEMODYNAMICS INDICES ALTERATIONS IN VARIOUS AGE GROUPS UNDER CONDITIONS OF EXTREMELY LOW TEMPERATURE

Yu. G. Vykhoanets, S. M. Tetyura, A. N. Chernyak, P. A. Alyoshechkin

ABSTRACT

Objective – to estimate the character of the alterations in peripheral hemodynamics and to compare the risk for their critical changes in general air cryotherapy in patients of various age with locomotor system pathology.

Material and methods. 101 patients with painful syndrome caused by the pathology of locomotor system were examined. 25 patients aged 56 – 75 years old were enrolled in the first group, 76 patients aged 20 – 48 years old were enrolled in the second group. The status of peripheral hemodynamics (pulse rate, arterial pressure) was evaluated before the procedure and after it.

Results. No significant deviations in hemodynamic indices studied were revealed in exposition to extremely low temperature. Systolic arterial pressure level was proved to be the most informative parameter; its alterations were mostly expressed in young patients in the first cryotherapeutic procedures. Critical deviations of hemodynamic parameters were revealed in elderly patients from the 5th to 15th procedures of cold cautery and their risk was statistically lowered till the 20th procedure.

Conclusions. Elderly patients in the first procedures of general air cryotherapy responded more slowly than young patients. In elderly patients maximal risk for hemodynamic critical deviations was registered on the 10th day and on the 15th day of the treatment course.

Key words: cryotherapy, arterial pressure, absolute risk.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ВЕНОЗНОЙ ДИСГЕМИЕЙ В СОЧЕТАНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В. В. Макурова^{1*},
Е. Н. Дьяконова¹, доктор медицинских наук,
Н. В. Воробьева¹,
К. В. Котлярова²,
Л. Б. Короленко³

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ОБУЗ «Кохомская городская больница», 153512, Россия, Ивановская обл., г. Кохма, ул. Кочетовой, д. 55

³ ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», 153040, Россия, г. Иваново, ул. Любимова, д. 1

РЕЗЮМЕ

Цель – выявить особенности гемодинамических и микроциркуляторных нарушений у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией I степени, сочетающейся с признаками затруднения интракраниального венозного оттока.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов молодого возраста (от 28 до 45 лет) с диагнозом артериальной гипертензии 1 степени. В 1-ю группу вошли 32 пациента с признаками затруднения интракраниального венозного оттока, во 2-ю – 28 пациентов с нормальным интракраниальным венозным оттоком. Оценивали состояние церебральной гемодинамики с помощью комплексного ультразвукового исследования и функциональное состояние микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. У пациентов 1-й группы наблюдались более выраженное снижение скорости кровотока по церебральным сосудам, преобладание застойного и спастико-атонического патологических типов микроциркуляции. У пациентов 2-й группы наблюдался спазм церебральных сосудов, а при лазерной доплеровской флоуметрии выявлены спастико-атонический и гиперемический типы микроциркуляции.

Выводы. У пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией и затруднением интракраниального венозного оттока изменения церебрального кровотока сочетаются с изменениями микроциркуляции застойного и спастико-атонического патологических типов.

Ключевые слова: нарушения церебрального венозного оттока, микроциркуляторные расстройства, лазерная доплеровская флоуметрия.

* Ответственный за переписку (corresponding author): makerovaveronika@yandex.ru

Артериальная гипертензия (АГ) значительно повышает риск развития как хронических, так и острых нарушений мозгового кровообращения [2, 9], нарушений венозного оттока [11, 13, 15, 16]. Доказано, что церебральная венозная недостаточность вносит большой вклад в развитие гипертензионной энцефалопатии [3, 9, 14, 15].

Диагностику нарушений венозного оттока у пациентов затрудняет полиморфизм клинических проявлений и наличие коморбидной патологии даже у лиц молодого возраста [16]. При этом, по данным зарубежных авторов, венозная патология сосудов головного мозга имеется у каждого пятого пациента [19].

Многочисленные публикации подтверждают наличие у пациентов с артериальной гипертензией поражения, наряду с магистральными сосудами, и сосудов микроциркуляторного русла [1, 2, 4, 5, 8].

Однако недостаточно изученным остается влияние длительно существующих нарушений церебрального венозного оттока на систему микроциркуляции, что усугубляет течение АГ [6, 7, 12, 17]. Наиболее часто такое сочетание патологий выявляется у людей среднего возраста с цефалгией, которые долго откладывают визит к неврологу, принимая обезболивающие препараты.

Выявление венозной дисциркуляции и микроциркуляторных нарушений у пациентов молодого возраста с АГ и их своевременное лечение на ранних стадиях, при наличии минимальных клинических проявлений, позволит избежать развития хронической цереброваскулярной недостаточности и, возможно, инсульта, а также улучшить качество жизни и прогноз.

Цель работы – выявить особенности гемодинамических и микроциркуляторных нарушений

у пациентов молодого возраста с АГ I степени, сочетающейся с признаками затруднения интракраниального венозного оттока.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 пациентов (23 мужчины и 37 женщин, возраст – 28–45 лет) с диагнозом АГ I степени. Диагноз был установлен терапевтом согласно классификации Рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) 2013 г.

В исследование не включали больных с острыми и хроническими соматическими заболеваниями, субкомпенсированной и декомпенсированной гидроцефалией, эпилепсией, психическими, эндокринными, гематологическими, онкологическими заболеваниями, церебральным инсультом в анамнезе, которые могли бы стать причиной вторичных сосудистых нарушений.

Оценивали церебральную гемодинамику на аппарате PhilipsClearVue 850. Исследование экстракраниальных сосудов проводилось линейным датчиком L 12-3 с частотой 5–10 МГц из стандартного положения (лежа на спине с несколько запрокинутой головой); интракраниальных – датчиком S5-1 с частотой 1,5–3,0 МГц через транстемпоральный доступ в положении лежа. Внутримозговые артерии изучали по стандартной методике. Для венозной системы (позвоночные вены, вены Галена, вены Розенталя, прямого синуса, центральной вены сетчатки) оценивались площадь просвета сосуда, диаметр сосуда, скорость [10]. Критериями затруднения венозного оттока считали увеличение скорости кровотока по прямому синусу более 30 см/с, венам Розенталя – более 15 см/с, по позвоночному венозному сплетению – более 10 см/с.

По результатам пациенты были распределены на две группы в зависимости от состояния церебральной гемодинамики. В первую группу вошли 32 пациента с признаками затруднения интракраниального венозного оттока по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) при наличии характерных жалоб, обусловленных венозной церебральной дисциркуляцией. Длительность АГ у них составила 2–3 года, систолическое артериальное давление (АД) – $149,3 \pm 4,9$ мм рт. ст., диастолическое АД – $92,6 \pm 1,5$ мм рт. ст. Во вторую группу включены 28 пациентов без признаков затруднения венозного оттока по данным УЗДГ. У них длительность АГ составляла 1–3 года, систолическое АД – $145,2 \pm 2,3$ мм рт. ст., диастолическое АД – $91,3 \pm 2,0$ мм рт. ст. У большинства

пациентов АГ носила систоло-диастолический характер, изолированная систолическая АГ выявлена у 3,6% пациентов 2-й группы; 6% пациентов с гипертонической болезнью имели в анамнезе неосложненные гипертонические кризы.

Для исследования функционального состояния и особенностей микроциркуляции осуществляли лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) тыльной поверхности 4-го пальца левой кисти с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока «ЛАКК-04» (НПО «Лазма», Россия) [8]. Исследование проводили утром при одинаковой температуре в помещении (21–24°C), в положении сидя. Перед исследованием пациенты в течение 15 мин пребывали в спокойном состоянии, не курили и не принимали пищу или напитки, изменяющие состояние микроциркуляции. Длительность записи составляла 6 мин.

Определяли показатель микроциркуляции (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение регистрируемых доплеровских сигналов от среднего значения (СКО), характеризующее колебания величины потока эритроцитов во времени (или уровень флукса). Одним из этапов ЛДФ-метрии являлся амплитудно-частотный анализ гемодинамических ритмов колебаний тканевого кровотока в диапазоне частот от 0,01 до 1,2 Гц. Среди колебаний кровотока наиболее физиологически значимыми являются колебания очень низкой частоты (0,01–0,03 Гц) (VLF), характеризующие влияние гуморально-метаболических факторов на состояние микроциркуляции. Низкочастотные (0,05–0,15 Гц) колебания (LF) обусловлены спонтанной периодической активностью гладких миоцитов в стенке артериол. Снижение амплитуды низкочастотных колебаний может свидетельствовать о спазме сосудов микроциркуляторного русла. Высокочастотные (0,2–0,3 Гц) колебания (HF) обусловлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла. Амплитуда дыхательной волны обусловлена распространением в микрососуды со стороны путей оттока крови волн перепадов давления в венозной части кровеносного русла. Пульсовые (1,0–1,2 Гц) колебания (CF) отличаются малой амплитудой и обусловлены изменениями скорости движения эритроцитов в микрососудах вследствие перепадов систолического и диастолического давления. При амплитудно-частотном анализе данных ЛДФ рассматривался вклад (P, %) различных ритмических составляющих, который оценивался по их мощности в процентном отношении к общей мощности спектра. Подобные изменения наблюдаются при повышении артериального давления [8, 12]. Соотношение активных модуляций кожного кровотока, обусловленных миогенными и нейро-

генными механизмами, и дополнительных парасимпатических влияний на него рассчитывали как индекс флаксмоций: $ИФМ = ALF / (AHF + ACF)$.

В зависимости от основных характеристик состояния микроциркуляции в каждой группе пациентов выделяли основные типы микроциркуляции [1, 7].

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0 с применением параметрического и непараметрического методов (критерии Стьюдента, Манна – Уитни). В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ПМ сохранялся на высоком уровне и не выходил за нормативные значения в обеих группах исследования (табл.). В первой группе пациентов была выявлена тенденция к увеличению высокочастотных (HF) и пульсовых (CF) модуляций, что свидетельствует о наличии застоя венозной крови в сосудах микроциркуляторного русла. В тоже время амплитуда низкочастотных колебаний (LF) снижалась незначительно. У таких пациентов снижался индекс флаксмоций, что свидетельствует о повышении доли пассивных модуляций (табл.).

Во 2-й группе пациентов доля низкочастотных колебаний (LF) оказалась меньше, что свидетельствует о спазме приносящих артериол и снижении уровня артериального притока крови в микроциркуляторное русло. Предполагается, что это защитная реакция препятствует переполнению капилляров. Уровень высокочастотных (HF) и пульсовых (CF) колебаний значимо не изменялся. Сниженный индекс флаксмоций отражает преобладание пассивных модуляций над активными за счет снижения активности гладких

миоцитов в стенке артериол и снижения активных модуляций кровотока (табл.).

У пациентов с АГ преобладали патологические типы микроциркуляции, частота которых в 1-й и 2-й группе соответственно составила 71,9 и 60,7%. Однако они отличались по своему характеру (рис.).

В 1-й группе застойный тип выявлен у 28,1% пациентов; он характеризовался затруднением оттока крови из микроциркуляторного русла, реологическими изменениями крови, нарушением структуры микрососудов и барьерной функции их стенки. ПМ составил $8,3 \pm 2,8$, уровень флакса – $0,68 \pm 0,24$ перф. ед.; амплитуда вазомоторных волн была меньше, а вклад в мощность спектра HF-ритма был повышен до $19 \pm 3\%$ и CF-ритма до $22 \pm 4\%$; наблюдалось снижение индекса флаксмоций до $0,79 \pm 0,21$ усл. ед. При проведении окклюзионной пробы выявлено снижение резерва капиллярного кровотока, при проведении пробы с задержкой дыхания – ослабление кровотока. Выявленные микроциркуляторные изменения свидетельствуют о венозном застое. Данный тип микроциркуляции во 2-й группе встречался всего в 3,6% случаев (рис.).

Гиперемический тип микроциркуляторных нарушений чаще встречался у пациентов 1-й группы, чем у пациентов 2-й (18,8 и 7,2% ($p < 0,05$)) и характеризовался усилением притока крови в микроциркуляторное русло, значительным увеличением числа функционирующих капилляров и степени их извитости, расширением микрососудов, повышением проницаемости сосудистой стенки. На ЛДФ наблюдалось повышение ПМ до $19 \pm 0,3$ перф. ед.; снижение флакса до $0,8 \pm 0,35$ перф. ед. и индекса флаксмоций до $0,98 \pm 0,2$ усл. ед. Амплитуда вазомоторных волн была снижена, однако влияние на колебания миоцитов в стенке сосуда сохранялось на высоком уровне, о чем свидетельствует вклад LF-ритма, который составлял $34 \pm 1\%$; амплитуда

Таблица 2. Реактивность микрососудов и частотно-амплитудный спектр гемодинамических ритмов у пациентов исследуемых групп

Параметры ЛДФ	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 28)
Показатель микроциркуляции, перф. ед.	$9,9 \pm 4,2$	$10,3 \pm 3,3$
Уровень флакса, перф. ед.	$0,65 \pm 0,24$	$0,98 \pm 0,20^*$
Индекс флаксмоций, усл. ед.	$0,71 \pm 0,21$	$0,99 \pm 0,23^*$
Вклад в мощность спектра, %:		
VLF	$29 \pm 2,3$	$33 \pm 3,9$
LF	$30,0 \pm 1,0$	$27,0 \pm 5,1^*$
HF	$16,0 \pm 5,2$	$8,0 \pm 1,1^*$
CF	$30,0 \pm 2,2$	$26,0 \pm 4,1$
Степень снижения кровотока в дыхательной пробе, %	$21,4 \pm 7,3$	$31,8 \pm 3,8$
Резерв капиллярного кровотока, %	194 ± 34	$239 \pm 23^*$

Примечание: * – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы ($p < 0,05$).

HF-ритма сохранялась в пределах нормы, однако повышался вклад этих колебаний до $14 \pm 3\%$; амплитуда и вклад CF-ритма также были повышены. Данные микроциркуляторные изменения отражают преобладание пассивных механизмов модуляций. При проведении функциональных проб выявлялся вазоспазм, тогда как при фоновой записи спазм сосудов был менее выражен.

Спастическая форма нарушений микроциркуляции составила у пациентов 1-й группы 3,1%, 2-й – 28,5%. ПМ был снижен до 9 ± 1 перф. ед., флакс снижен до $0,71 \pm 0,11$ перф. ед.; наблюдалось уменьшение амплитуды LF-ритма и вклада этих колебаний в общую мощность спектра до $24 \pm 12\%$. Такая форма нарушений связана с наличием спазма приносящих артериол, при этом не наблюдается значимого снижения амплитуды пассивных колебаний. На фоне высоких цифр артериального давления спазм приносящих артериол усугубляется, в результате чего ухудшается отток крови из сосудов микроциркуляторного русла, и данная форма переходит в спастико-атоническую, более тяжелую.

Спастико-атоническая форма расстройства микроциркуляции наблюдалась одинаково часто у пациентов 1-й и 2-й групп (21,8 и 21,4%). При этой форме комплекс изменений связан с уменьшением притока крови в микроциркуляторное русло и затруднением ее оттока. Регистрировались выраженные нарушения диаметра артериоло-венулярных соотношений, расширение и повышенная извитость венул. ПМ варьировал, флакс был резко снижен до $0,4 \pm 0,1$ перф. ед.; наблюдалось подавление LF-ритма, происходило значимое увеличе-

ние амплитуды и вклада HF-ритма, а также резкое нарастание амплитуды CF-ритма; существенное снижение индекса флаксмоций. В 1-й группе пациентов такая форма нарушений связана со спазмом приносящих артериол, недостаточным притоком крови и ее застоём, что ведет к компенсаторному увеличению кровотока на фоне венозной дисгемии. У этих пациентов спастико-атоническая форма, вероятнее всего, является продолжением гиперемической и застойной форм и связана с постепенным усилением спазма приносящих артериол при высоком притоке крови в микроциркуляторное русло. У пациентов 2-й группы такая форма нарушений микроциркуляции обусловлена наличием спазма приносящих артериол и последующим постепенным развитием системного нарушения оттока из сосудов микроциркуляторного русла (табл.).

Частота нормоциркуляторного типа составила 28,1 и 39,3% в 1-й и 2-й группах соответственно.

ВЫВОДЫ

У пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией I степени в сочетании с признаками затруднения интракраниального венозного оттока в 75,6% случаев наряду с изменениями церебрального кровотока наблюдались изменения в системе микроциркуляции застойного и спастико-атонического патологических типов. У пациентов без признаков затруднения интракраниального венозного оттока в 49,9% наблюдались, наряду с изменением церебральной гемодинамики, изменения в системе микроциркуляции в виде спастико-атонического и спастического патологических типов микроциркуляции.

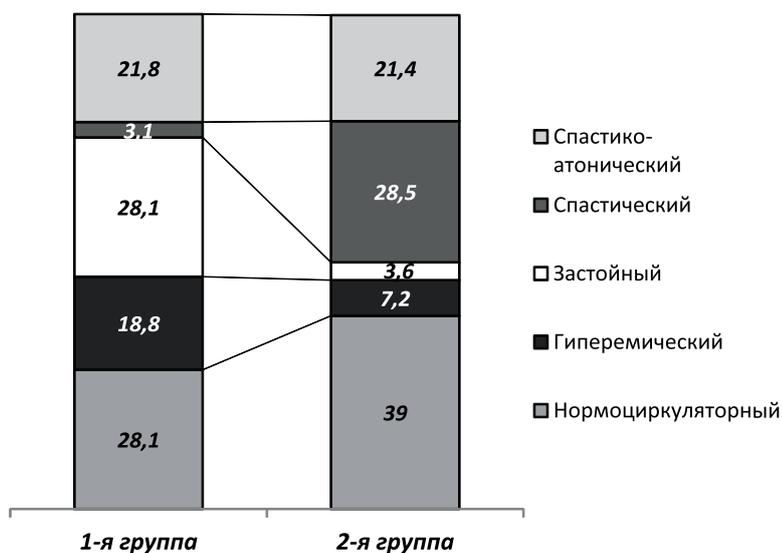


Рис. Частота микроциркуляторных типов в 1-й и 2-й группах пациентов с артериальной гипертензией I степени

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович, С. Г. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертензией / С. Г. Абрамович, А. В. Машанская // Сибирский медицинский журн. – 2010. – № 1. – С. 57–59.
2. Абрамович, С. Г. Типологические особенности показателей микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертензией / С. Г. Абрамович, А. В. Машанская // Сибирский медицинский журн. – 2010. – № 2. – С. 17–19.
3. Белова, Л. А. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение / Л. А. Белова // Неврологический вестник. – 2010. – Т. XLII, № 2. – С. 62–67.
4. Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке половых отличий и возрастных изменений гемомикроциркуляции / С. С. Терехин, А. В. Станкевич, И. А. Тихомирова, А. В. Муравьев // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 100–106.
5. Дьяконова, Е. Н. Особенности микроциркуляции у пациентов молодого возраста с вегетососудистой дистонией / Е. Н. Дьяконова, В. В. Макарова, Т. Э. Ковалева // Collection of scientific papers on materials IV International Scientific Conference. – 2016. – С. 15–20.
6. Клинико-инструментальная диагностика сочетанной венозной дисфункции мозга и конечностей / И. Д. Стулин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – С. 61–66.
7. Козлов, В. И. Механизм модуляции тканевого кровотока и его изменение при гипертонической болезни / В. И. Козлов, Г. А. Азизов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2, № 4 (8). – С. 53–59.
8. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : рук-во для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М. : Медицина, 2012. – 256 с.
9. Куимов, А. Д. Церебральная венозная дисциркуляция у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с атеросклерозом / А. Д. Куимов, Л. В. Челышева // Атеросклероз. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 27–31.
10. Куликов, В. П. Информативность доплерографической оценки церебральной венозной реактивности при различных вариантах нарушения оттока крови от мозга / В. П. Куликов, М. Л. Дическул, С. И. Жестовская // Клиническая физиология кровообращения. – 2013. – № 3. – С. 17–21.
11. Путилина, М. В. Венозная энцефалопатия. Возможности диагностики и терапии / М. В. Путилина // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – С. 89–94.
12. Сидоров, В. В. Возможности метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции крови / В. В. Сидоров, Ю. Ф. Сахно // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 122–127.
13. Состояние венозного церебрального кровотока при дисциркуляторной энцефалопатии / Л. В. Шагал [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 4. – С. 159–163.
14. Состояние церебральной венозной гемодинамики у больных гипертонической энцефалопатией с конституциональной венозной недостаточностью в процессе нейропротективной терапии / О. Ю. Колотик-Каменева, Л. А. Белова, В. В. Машин, В. В. Абрамова, Л. В. Сапрыгина, С. В. Бурцев // Клиническая физиология кровообращения. – 2013. – № 3. – С. 28–35.
15. Федорович, А. А. Взаимосвязь функции веноулярного отдела сосудистого русла с суточным ритмом артериального давления в норме и при артериальной гипертензии / А. А. Федорович // Кардиологический вестн. – 2008. – Т. 3 (15), № 2. – С. 21–31.
16. Шемагонов, А. В. Синдром хронической церебральной венозной дисциркуляции [Электронный ресурс] / А. В. Шемагонов. – Режим доступа: www.medicusamicus.com
17. Яхно, Н. Н. Дисциркуляторная энцефалопатия : методические рекомендации / Н. Н. Яхно. – М. : РКИ Соверо пресс, 2005. – 32 с.
18. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins / P. Kvandal [et al.] // Microvascular Research. – 2003. – Vol. 65. – P. 160–171.
19. Schreiber S.J., Stolz E., Valdueza J.M. Transcranial ultrasonography of cerebral veins and sinuses [review] // Eur. J. Ultrasound. – 2002. – Vol. 12 (16). – P. 59–72.

THE PECULIARITIES OF MICROCIRCULATION AND CEREBRAL HEMODYNAMICS IN YOUNG PATIENTS WITH VENOUS DYSHEMIA IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V. V. Makerova, E. N. Diakonova, N. V. Vorobiova, K. V. Kotlyarova, L. B. Korolenko

ABSTRACT

Objective – to reveal the peculiarities of hemodynamic and microcirculatory disorders in young patients with arterial hypertension of the first stage in combination with signs of intracranial venous out-flux difficulties.

Material and methods. 60 patients aged 28 – 45 years old with diagnosed arterial hypertension were examined. 32 patients with signs of intracranial venous out-flux difficulties were enrolled in the first group and 28 patients with normal intracranial venous out-flux were enrolled in the second group. The status of cerebral hemodynamics was estimated by complex ultra sound examination and microcirculation functional state was evaluated by laser Doppler flowmetry.

Results. More expressed decrease of blood flow velocity in cerebral vessels, prevalence of static and spastic- atonic microcirculation pathological types were observed in patients from the 1 group. Cerebral vessels spasm was detected in patients from the 2 group; spastic- atonic and hyperemic types of microcirculation also were found by laser Doppler flowmetry.

Conclusions. In young patients with arterial hypertension and intracranial venous out-flux difficulties cerebral blood flow alterations were combined with the microcirculatory changes of static and spastic- atonic pathological types.

Key words: disorders of cerebral venous out-flux, microcirculatory disturbances, laser Doppler flowmetry.

ФАКТОРЫ РИСКА, СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В г. МОСКВЕ

А. Р. Геворкян, кандидат медицинских наук

Филиал № 2 ГБУЗ «ГП № 195» Департамента здравоохранения города Москвы, 121351, Россия, г. Москва, ул. Молодогвардейская, д. 40, корп. 1

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить современные особенности заболеваемости, смертности, своевременность выявления рака предстательной железы (РПЖ), а также установить наиболее значимые факторы риска его развития у мужчин г. Москвы на основе количественной оценки.

Материал и методы. Проанализированы данные официальной статистической отчетности г. Москвы и Российской Федерации за 2006–2015 гг. Для выявления и количественной оценки факторов риска развития РПЖ организовано ретроспективное эпидемиологическое исследование, которое охватило 251 мужчину с верифицированным диагнозом РПЖ (основная группа) и 234 мужчины без признаков новообразований в предстательной железе, обратившихся с консультативной и (или) профилактической целью к урологам амбулаторно-поликлинических учреждений ЗАО г. Москвы (контрольная группа). Для оценки влияния отдельных факторов на вероятность возникновения РПЖ определялись соотношения шансов (OR) и их доверительные интервалы (CI). Статистическая значимость различий между основной и контрольной группами определялась по критерию χ^2 .

Результаты и выводы. Основными медико-биологическими факторами риска развития РПЖ являются: отягощенная по РПЖ наследственность (OR = 7,26, CI 4,16–12,69, $p < 0,01$), острые урогенитальные инфекции в анамнезе (OR = 4,55, CI 2,41–8,61, $p < 0,01$), наличие доброкачественной гиперплазии предстательной железы или хронического простатита (OR = 3,91, CI 2,68–5,72, $p < 0,01$). Выявлены социально-гигиенические факторы развития РПЖ: продолжительное (8 часов в сутки и более) пребывание в сидячем положении (OR = 2,83, CI 1,94–4,12, $p < 0,01$), отсутствие регулярных занятий физкультурой (OR = 2,81, CI 1,88–4,23, $p < 0,01$), недостаточная (менее 8 часов) продолжительность ночного сна (OR = 2,29, CI 1,37–3,83, $p < 0,01$), преобладание жирных и сладких блюд в рационе питания (OR = 2,21, CI 1,53–3,21, $p < 0,01$), курение (OR = 1,48, CI 1,02–2,14, $p < 0,05$).

Ключевые слова: рак предстательной железы, факторы риска, заболеваемость, смертность, своевременность выявления.

Ответственный за переписку (corresponding author): ashot_gevorkyan@mail.ru

Урологические заболевания представляют собой одну из наиболее важных медико-социальных проблем современности, так как они определяют репродуктивное здоровье, качество семейной жизни, а частота их постоянно растет как во всем мире, так и в России в частности [2, 4, 5, 12, 14]. В России уровень госпитализации при урологических заболеваниях возрос с 4,6 случая на 1000 человек в 2000 г. до 5,7 в 2011 г. [9].

Особого внимания заслуживают заболевания предстательной железы, которыми в Европе страдают более 1,5 млн мужчин [17]. Злокачественные опухоли и рак предстательной железы (РПЖ) являются одной из основных причин онкологической смертности мужчин [1] и одной из ведущих причин смерти мужчин пожилого возраста в мире. В Европе и Соединенных Штатах Америки за год фиксируется около полумиллиона случаев РПЖ [10], в России – более 130 тыс. [8]. В общей структуре смертности мужчин РПЖ составляет 3,2%, а среди злокачественных новообразований –

5,6%. Заболеваемость РПЖ опережает темпы роста заболеваемости раком легкого: по этому показателю РПЖ в России вышел на 4-е место [7].

Способом уменьшения смертности может стать улучшение динамического наблюдения за урологическими больными и организация специальных скринингов, но в научной литературе отмечено недостаточное их использование на первичном уровне медицинской помощи.

Скрининг – метод активного выявления лиц с урологической патологией и изучения факторов риска ее развития, основанный на применении специальных диагностических исследований, включая тестирование, проводимое в процессе массового обследования населения или его отдельных контингентов [3, 6, 11, 16]. Для этого необходимо выявить факторы риска возникновения урологических проблем, которые являются весьма разнообразными – от неправильного питания до наследственной склонности [13, 15].

Цель исследования – изучить современные показатели заболеваемости раком предстательной железы, смертности от него, оценить своевременность его выявления, а также установить наиболее значимые факторы риска его развития у мужчин г. Москвы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы эпидемиологический, социологический (анкетный опрос) и медико-статистический методы. Заболеваемость РПЖ оценивалась по данным отчетной статистической формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями». Оценка своевременности выявления РПЖ и летальности в течение года с момента установления диагноза, изучение контингента больных проводились по данным отчетной статистической формы № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями». Заболеваемость и смертность от РПЖ в динамике за 2006–2015 гг. в г. Москве анализировались в сравнении с уровнем по Российской Федерации. Тенденции, присущие динамике показателей заболеваемости и смертности, выявлены на основании выравнивания динамических рядов с использованием метода наименьших квадратов.

Для выделения и количественной оценки основных факторов риска РПЖ специально организовано ретроспективное эпидемиологическое исследование, которое охватило 251 мужчину с верифицированным диагнозом РПЖ (основная группа) и 234 мужчины без признаков новообразований в предстательной железе, обративших-

ся с консультативной и (или) профилактической целью к урологам амбулаторно-поликлинических учреждений ЗАО г. Москвы (контрольная группа). Средний возраст мужчин в основной группе составил $64,3 \pm 1,8$ года, в контрольной – $65,1 \pm 1,6$ года. Участие в исследовании было добровольным и анонимным.

Статистическую значимость различий между основной и контрольной группами определяли по критерию χ^2 . Для оценки влияния отдельных факторов на вероятность возникновения РПЖ определялись показатели соотношения шансов (odds ratio, OR) и их доверительные интервалы (confidence interval, CI). Статистическая обработка осуществлена с использованием пакетов программ Statistica 7.0 и Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что предстательная железа является самой частой локализацией злокачественных новообразований среди всех онкоурологических заболеваний, выявленных у населения г. Москвы в 2006–2015 гг. В 2009 г. в г. Москве зафиксировано наибольшее значение заболеваемости за рассматриваемый период – 76,0 случая на 100 тыс. мужчин. На протяжении 2006–2015 гг. уровень заболеваемости характеризовался выраженной тенденцией к росту (рис. 1): частота первичной регистрации рака данной локализации возросла на 33,6% (абсолютный прирост уровня заболеваемости составил 17,7 случая на 100 000 мужчин). Следует отметить, что такой тренд заболеваемости РПЖ характерен и для Российской Федерации и европейского региона в целом.

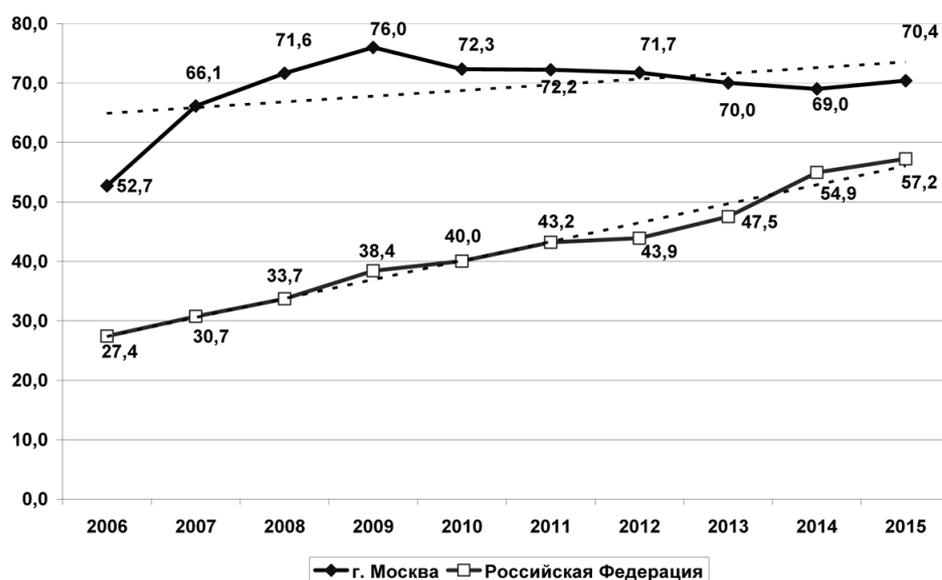


Рис. 1. Динамика заболеваемости раком предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2006–2015 годах (на 100 000 мужского населения)

На протяжении всего периода наблюдения заболеваемость РПЖ в г. Москве существенно превышала заболеваемость в Российской Федерации, что можно объяснить лучшей выявляемостью патологии, которая связана с большей доступностью медицинской помощи в столице и более полной диагностикой данной патологии. В то же время разрыв в показателях г. Москвы и Российской Федерации за изучаемое десятилетие существенно сократился. Если в начале периода наблюдения (2006–2007 гг.) уровень заболеваемости РПЖ в столице превышал аналогичный показатель в стране в целом в 1,8–2,0 раза, то в 2014–2015 гг. – в 1,2 раза.

Сокращение разрыва в показателях заболеваемости РПЖ произошло как вследствие более высокого прироста показателя в стране в целом (в 2 раза) за счет улучшения диагностики РПЖ в регионах Российской Федерации, так и вследствие снижения темпов прироста заболеваемости в г. Москве начиная с 2010 г.

Диагноз РПЖ был морфологически подтвержден в г. Москве в 2015 г. в 99,6% случаев (в Российской Федерации – в 97,0%). Значение данного показателя имело положительную динамику как в столице, так и в стране в целом (табл. 1.).

Среди всех первично диагностированных в 2015 г. в г. Москве случаев РПЖ почти половина (45,7%) выявлена активно. Данный показатель существенно (на 16,7%) превышал аналогичный в Российской Федерации (29,0%), что свидетельствует о большей эффективности целевых онкологических профосмотров в столице. Однако следует отметить, что если в целом по стране удельный вес больных РПЖ, выявленных активно, вырос с 20,7% в 2011 г. до 29,0% в 2015 г., то в г. Москве он снизился с 49,7 до 45,7%.

О большей эффективности в г. Москве, чем в целом по стране, профилактической работы, направленной на своевременное выявление РПЖ, свидетельствуют результаты сопоставления распределения впервые диагностированных случаев РПЖ по стадиям заболевания. Так, если в стране в целом на I–II стадии выявляется 55,2% случаев впервые диагностированного РПЖ, то в г. Москве этот показатель составляет 70%. Соответственно, в столице меньше удельный вес РПЖ, диагностированного на III (17,7% против 27,4%) и IV стадиях (12,0% против 15,9%). В то же время уменьшение доли активно выявленных больных в 2015 г., по сравнению с 2011 г., могло стать причиной увеличения числа случаев диагностики РПЖ на IV стадии (с 11,2 до 12,0%).

Своевременность выявления РПЖ в г. Москве, по сравнению с Российской Федерацией, под-

тверждает и сопоставление летальности на первом году с момента установления диагноза. В столице этот показатель в 2 раза ниже, чем в среднем по стране (3,8 и 8% соответственно).

О более высокой эффективности как диагностики, так и лечения РПЖ в столице свидетельствует увеличение контингента больных РПЖ и более высокие показатели пятилетней выживаемости (табл. 2). Так, в 2015 г. в г. Москве доля больных, состоящих на диспансерном наблюдении, составила 242,3 на 100 000 населения, а в Российской Федерации – 128,4. Индекс накопления контингента больных РПЖ составлял 8,1 и 5,3 соответственно. Пять лет и более на диспансерном учете состояло соответственно 42,8 и 37,3% от всех состоящих на учете. Летальность среди всех состоящих на диспансерном учете по поводу РПЖ составила 2,9 и 5,4% соответственно. Перечисленные показатели также характеризовались позитивной динамикой в столице в 2015 г. по сравнению с 2011 г. (табл. 2.).

РПЖ является не только наиболее частым онкоурологическим заболеванием, но и самой частой причиной смерти среди всех урологических заболеваний. Несмотря на положительные сдвиги в показателях летальности и выживаемости больных РПЖ, смертность населения г. Москвы от РПЖ характеризовалась выраженной тенденцией к росту (рис. 2.), а ее уровень возрос за десять лет с 17,8 до 20,4 случая на 100 000 мужчин (на 14,6%). Тренд смертности от РПЖ в столице соответствовал тренду в Российской Федерации, а ее уровень стабильно превышал средний по стране показатель (в 1,4 раза в 2006 г., в 1,2 раза в 2015 г.).

При анализе заболеваемости онкоурологическими заболеваниями и смертности от них следует учитывать, что частота данной патологии нарастает с возрастом, и на уровень «грубых» интенсивных показателей, рассчитанных на все население, существенно влияет его возрастной состав. Доля лиц старше трудоспособного возраста составляла в 2015 г. в г. Москве 26,0%, в РФ – 24,0%.

Для устранения влияния возрастного состава на интенсивные показатели заболеваемости и смертности нами произведен анализ стандартизированных по возрасту показателей (табл. 3.).

Сопоставление стандартизированных по возрасту показателей смертности позволяет сделать вывод, что если бы возрастной состав в г. Москве и РФ был бы одинаковым, то смертность от РПЖ была бы ниже в столице. Таким образом, более высокие уровни смертности от РПЖ в г. Москве обусловлены особенностями возрастного состава

Таблица 1. Летальность пациентов с впервые выявленными случаями рака предстательной железы и характеристика своевременности его выявления в г. Москве и Российской Федерации в 2011 и 2015 гг.

Показатель	Москва		Российская Федерация	
	2011 г.	2015 г.	2011 г.	2015 г.
Доля случаев, выявленных активно, %	49,7	45,7	20,7	29,0
Доля случаев, в которых диагноз подтвержден морфологически, %	97,0	99,6	92,0	94,5
Доля пациентов, у которых заболевание выявлено на стадии, %:				
I	11,3	18,1	8,5	11,4
II	54,9	51,9	39,2	43,8
III	21,2	17,7	32,8	27,4
IV	11,1	12,0	17,4	15,9
не установлена	1,5	0,2	2,2	1,6
Летальность на первом году с момента установления диагноза, %	4,8	3,8	11,2	8

Таблица 2. Характеристика контингента больных раком предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2011 и 2015 гг.

Показатель	Москва		Российская Федерация	
	2011 г.	2015 г.	2011 г.	2015 г.
Число состоящих на диспансерном учете (на 100 000 человек), из них 5 лет и более (% от состоящих на учете)	198,1 29,7	242,3 42,8	85,2 31,2	128,4 37,3
Индекс накопления контингентов	5,6	8,1	4,5	5,3
Летальность, %	4,6	2,9	7,6	5,4

Таблица 3. Сравнительная характеристика «грубых» и стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2015 г.

Показатель		Москва	Российская Федерация
Заболеваемость (на 100 000 мужчин)	«Грубые» показатели	70,4	57,2
	Стандартизированные показатели	43,1	40,2
Смертность (на 100 000 мужчин)	«Грубые» показатели	20,4	17,7
	Стандартизированные показатели	10,9	12,1

Таблица 4. Распространенность медико-социальных факторов риска развития злокачественных новообразований предстательной железы, $P \pm m$ (%)

Факторы риска	Основная группа (n = 251)	Контрольная группа (n = 234)	OR	CI	χ^2	P
Пребывание в сидячем положении 8 часов в сутки и более	54,2 ± 3,1	29,5 ± 3,0	2,83	1,94–4,12	32,3	<0,01
Отсутствие регулярных занятий физкультурой	41,4 ± 3,1	20,1 ± 2,6	2,81	1,88–4,23	27,5	<0,01
Сон менее 8 часов в сутки	21,5 ± 2,6	10,7 ± 2,8	2,29	1,37–3,83	11,1	<0,01
Преобладание жирных и сдобных блюд в рационе питания	68,5 ± 2,9	49,6 ± 3,3	2,21	1,53–3,21	19,2	<0,01
Курение	43,4 ± 3,1	34,2 ± 3,1	1,48	1,02–2,14	4,6	<0,05

Таблица 5. Распространенность медико-биологических факторов риска развития злокачественных новообразований предстательной железы, $P \pm m$ (%)

Факторы риска	Основная группа (n = 251)	Контрольная группа (n = 234)	OR	CI	χ^2	P
Наличие заболевания раком предстательной железы у родственников	36,3 ± 3,0	7,3 ± 1,7	7,26	4,16–12,69	62,7	<0,01
Наличие острых урогенитальных инфекций в анамнезе	21,1 ± 2,6	5,6 ± 1,5	4,55	2,41–8,61	26,6	<0,01
Наличие гиперплазии предстательной железы или хронического простатита	71,3 ± 2,9	38,9 ± 3,2	3,91	2,68–5,72	55,0	<0,01

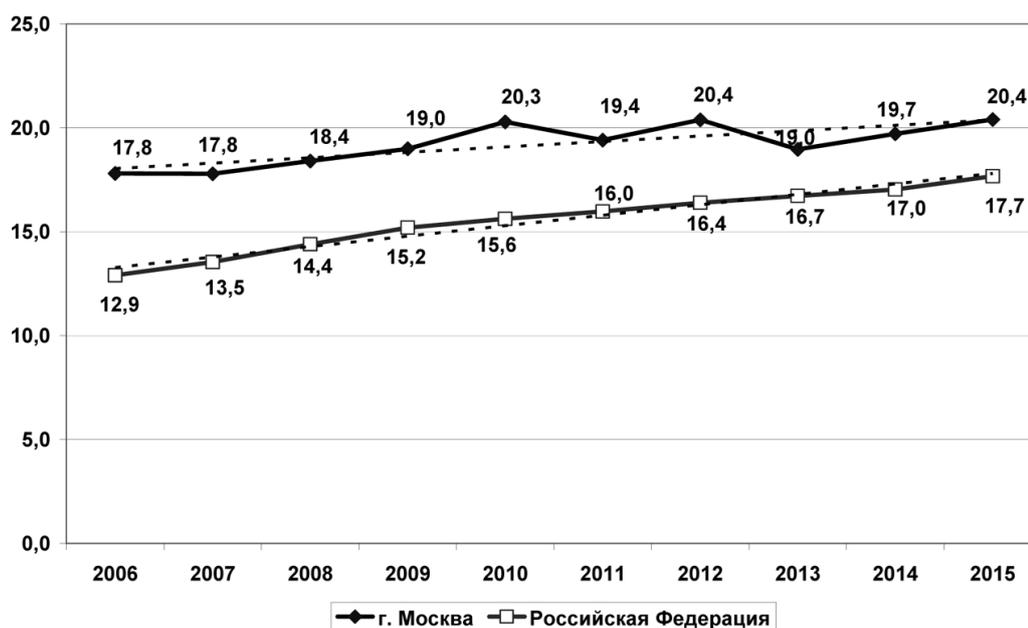


Рис. 2. Динамика смертности от рака предстательной железы в г. Москве и Российской Федерации в 2006–2015 гг. (на 100 000 мужчин)

ва населения столицы (большой долей лиц старших возрастных групп).

Сопоставление стандартизированных по возрасту показателей заболеваемости показало, что даже при одинаковом возрастном составе заболеваемость РПЖ все равно была бы выше в столице, хотя различия в уровнях показателей были бы менее выраженными.

Для эффективного осуществления первичной и вторичной профилактики РПЖ необходимо знать факторы, которые повышают вероятность развития данной патологии. Выявление основных факторов риска дает возможность, с одной стороны, устранить их влияние в случае их управляемости, а с другой – сформировать группы мужчин с повышенным риском развития РПЖ, дифференцировать содержание программы диспансерного наблюдения, ее интенсивность в зависимости от степени риска РПЖ. Поэтому на следующем этапе нами были исследованы возможные факторы риска развития РПЖ, которые после обобщения и систематизации были распределены в три основные группы: социально-экономические, социально-гигиенические и медико-биологические.

По результатам факторного анализа оказалось, что влияние социально-экономических факторов риска на развитие РПЖ не является определяющим (подлежали изучению: социальная принадлежность, образование и место жительства, жилищные условия и удовлетворенность ими, доход по сравнению с прожиточным минимумом,

самооценка уровня материального обеспечения и расходов, в том числе на питание, оплату жилья, транспорт).

Среди социально-гигиенических факторов в наибольшей степени повышает риск развития РПЖ малоподвижный образ жизни (табл. 4). Так, у мужчин, которые не занимаются регулярно физкультурой, риск развития РПЖ в 2,8 раза выше, чем у регулярно занимающихся (OR = 2,81; CI 1,88–4,23; $p < 0,01$). Длительное (8 часов в сутки и более) пребывание в сидячем положении также повышает риск развития РПЖ более чем в 2,8 раза (OR = 2,83; CI 1,94–4,12; $p < 0,01$). Доказано негативное влияние недостаточной (менее 8 часов) продолжительности ночного сна (OR = 2,29; CI 1,37–3,83; $p < 0,01$), а также преобладания жирных и сдобных блюд в рационе питания (OR = 2,21; CI 1,53–3,21; $p < 0,01$). Среди вредных привычек достоверным оказалось влияние курения (OR = 1,48; CI 1,02–2,14; $p < 0,05$).

Установлено, что среди всех изученных факторов риска наиболее важной оказалась группа медико-биологических факторов (табл. 5). Риск возникновения РПЖ у мужчин, кровные родственники которых (братья, отец, дед, прадед) имели РПЖ, был в 7 раз выше, чем у мужчин безотягощенного семейного анамнеза (OR = 7,26; CI 4,16–12,69; $p < 0,01$). Также существенно повышает риск формирования РПЖ наличие острых урогенитальных инфекций в анамнезе (OR = 4,55; CI 2,41–8,61; $p < 0,01$); доброкачественной гиперплазии пред-

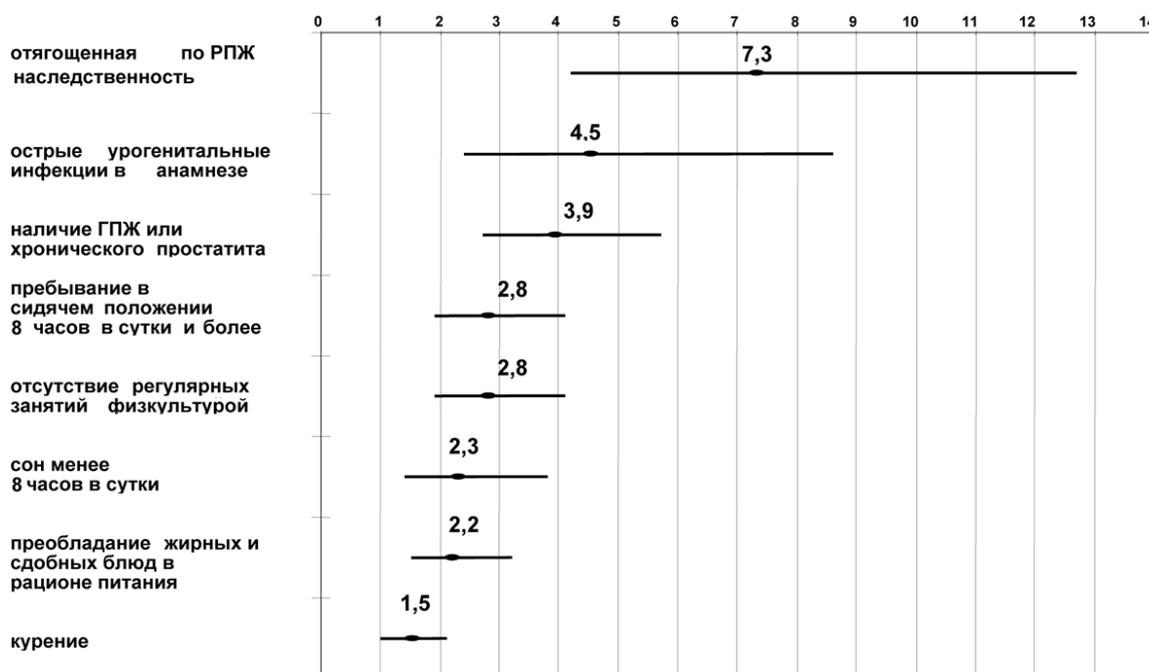


Рис. 3. Основные факторы риска развития рака предстательной железы (OR и CI)

стательной железы и (или) простатита (OR = 3,91; CI 2,68–5,72; $p < 0,01$).

Рейтинговое распределение основных факторов риска, оказывающих достоверное влияние на риск развития РПЖ, ранжированных по показателю соотношения шансов (OR), представлено на рис. 3.

Полученные результаты позволяют выявлять мужчин с повышенным риском развития РПЖ на уровне первичного звена здравоохранения и на уровне оказания амбулаторной урологической помощи, а также осуществлять на научной основе первичную профилактику РПЖ. В частности, они могут быть использованы для дифференцированного и индивидуализированного санитарного просвещения, привлечения внимания к факторам риска развития РПЖ и к превентивным мерам.

ВЫВОДЫ

1. Предстательная железа является самой частой локализацией злокачественных новообразований среди всех онкоурологических заболеваний, выявленных среди жителей столицы, а РПЖ – самой частой причиной смерти. Показано, что именно для РПЖ характерны наиболее высокие, среди всех онкоурологических заболеваний, темпы прироста показателя заболеваемости (на 33,6%) и смертности (на

14,6%) на протяжении 2006–2015 гг. Заболеваемость РПЖ в обычных и стандартизированных по возрасту показателях превышает средний по стране уровень. Эффективность целевых онкопрофосмотров, своевременность выявления РПЖ, а также эффективность его лечения в г. Москве выше, чем в целом в Российской Федерации. Однако даже в столице показатели активного и своевременного выявления РПЖ неадекватны современным возможностям медицинской помощи. В результате, в г. Москве почти треть (29,7%) случаев РПЖ выявляется на III–IV стадии.

2. Доказано, что основными факторами риска развития РПЖ являются медико-биологические: отягощенная по РПЖ наследственность, острые урогенитальные инфекции в анамнезе, наличие доброкачественной гиперплазии предстательной железы или хронического простатита, а также социально-гигиенические: продолжительное (8 часов в сутки и более) пребывание в сидячем положении, отсутствие регулярных занятий физкультурой, недостаточная (менее 8 часов) продолжительность ночного сна, преобладание жирных и сдобных блюд в рационе питания, курение.

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012) по данным официальной статистики / О. И. Аполихин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 2. – С. 4–12.
2. Болезни предстательной железы / Ю. Г. Аляев [и др.]; под ред. Ю. Г. Аляева. – М., 2009. – 58 с. – (Библиотека врача-специалиста).
3. Здоровье населения региона и приоритеты здравоохранения / под ред. О. П. Щепина, В. А. Медика. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 384 с.
4. Марков А. А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями у мужчин в городе Москве / А. А. Марков, И. Н. Халястов // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2008. – С. 31–33.
5. Марков, А. А. Заболеваемость урологическими заболеваниями в городе Москве : информационное письмо / А. А. Марков. – М., 2007. – 21 с.
6. Пушкарь, Д. Ю. Функциональная урология и уродинамика : монография / Д. Ю. Пушкарь. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 376 с.
7. Сообщение член. корр. РАН Лоран О. Б. на Президиуме РАН: Фундаментальные исследования и инновации в практической урологии 28 июня 2016 года [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://scientificrussia.ru/articles/prezidium-ran-fundamentalnye-issledovaniya-i-innovatsii-v-prakticheskoy-urologii>.
8. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / О. И. Аполихин, Е. П. Какорина, А. В. Сивков, Д. А. Бешлиев // Урология. – 2008. – № 3. – С. 3–9.
9. Трифонова, Н. Ю. Медико-организационные подходы оказания медицинской помощи пациентам с урологической патологией [Электронный ресурс] / Н. Ю. Трифонова, С. В. Королёв // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – № 4. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/496/30/lang,ru/>
10. Eurostat Cancer statistics – specific cancers. – URL: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics_-_specific_cancers
11. Fritz, H. Schröder Landmarks in prostate cancer screening / H. Fritz // British Journal Urology International. – 2011. – Vol. 110, Iss. s1. – P. 3–7.
12. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries / M. C. S. Wong, W. B. Goggins, H. H. X. Wang, F. D. H. Fung // European urology. – 2016. – Vol. 70, Iss. 5. – P. 862–874.
13. Gronberg, H. Prostate cancer epidemiology / H. Gronberg // Lancet. – 2003. – Vol. 361 (9360). – P. 859–864.
14. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score / S. J. Freedland, G. S. Csathy, F. Dorey, W. J. Aronson // J. Urol. – 2002. – Vol. 167, № 2, Pt. 1. – P. 516–520.
15. Platz, E. A. Epidemiology of inflammation and prostate cancer / E. A. Platz, A. M. de Marzo // J. Urol. – 2004. – Vol. 171 (2 Pt 2). – P. S364.
16. Wilt Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review : D. Ilic, D. O'Connor, S. Green, J. Timothy // British Journal Urology International. – 2011. – Vol. 107, Iss. 6. – P. 882–891.
17. Zheng, J. The dynamics of contractual and relational governance: Evidence from long-term public-private procurement arrangements / J. Zheng, J. K. Roehrich, M. A. Lewis // Journal of Purchasing and Supply Management. – 2008. – Vol. 14(1). – P. 43–54.

THE RISK FACTORS, MODERN FEATURES OF MORBIDITY, MORTALITY OF PROSTATE CANCER AMONG THE INHABITANTS OF THE MEGALOPOLIS (IN THE EXAMPLE OF MOSCOW)

A. R. Gevorkyan

ABSTRACT

The article, based on the materials of official statistical reporting, analyzed the features of morbidity, mortality and timeliness of prostate cancer detection in Moscow, in comparison with the Russian Federation in 2006–2015. The results of a specially organized retrospective epidemiological study aimed at identifying and quantifying the risk factors for the development of PCa are presented. The epidemiological study covered 251 men with a verified diagnosis of prostate cancer (the main group) and 234 men with no signs of neoplasm in the prostate gland, who turned to a urologist with an advisory and (or) prophylactic goal for outpatient clinics in the Moscow CJSC (control group). To assess the impact of individual factors on the likelihood of prostate cancer (PCa), odds ratios (OR) and their confidence intervals (CI) were determined. The reliability of the differences between the main and control groups was determined by the χ^2 criterion. It has been proved that the main risk factors for the development of PCa are the following biomedical factors: hereditary prostate cancer (OR = 7.26, CI 4.16–12.69, $p < 0.01$), acute urogenital infections in the anamnesis (OR = 4.55, CI 2.41–8.61, $p < 0.01$), the presence of BPH or chronic prostatitis (OR = 3.91, CI 2.68–5.72, $p < 0.01$), and Also socio-hygienic factors: prolonged (8 hours a day or more) stay in a sitting position (OR = 2.83, CI 1.94–4.12, $p < 0.01$), lack of regular physical education (OR = 2.81, CI 1.88–4.23, $p < 0.01$), insufficient (less than 8 hours) duration but (OR = 2.29, CI 1.37–3.83, $p < 0.01$), the predominance of fatty and rich meals in the diet (OR = 2.21, CI 1.53–3.21, $p < 0.01$), smoking (OR = 1.48, CI 1.02–2.14, $p < 0.05$).

Keywords: prostate cancer, risk factors, morbidity, mortality, timeliness of detection.

Случай из практики

УДК 616.132.2-007.253:616.12-008.318]-089

РЕДКАЯ ВРОЖДЕННАЯ АНОМАЛИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ – МНОЖЕСТВЕННЫЕ КОРОНАРОЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВЫЕ ФИСТУЛЫ

Р. Б. Орлов^{1*}, кандидат медицинских наук,
И. А. Лебенко²,
Е. А. Шутемова^{1,2}, доктор медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ОБУЗ «Кардиологический диспансер», 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 22

РЕЗЮМЕ

Описан клинический случай редкого порока сердца – множественных фистул левой коронарной артерии с впадением в полость левого желудочка, демонстрирующий сложность диагностики (схожесть клинической симптоматики с ишемической болезнью сердца) и выбора тактики лечения (консервативной), а также подтверждающий диагностическую ценность коронароангиографии.

Ключевые слова: коронарные фистулы, аномалии сосудов, коронароангиография.

* Ответственный за переписку (corresponding author): rborlov@yandex.ru

Коронарные фистулы (КФ) представляют собой аномалии коронарных артерий в виде прямого соединения коронарной артерии либо с камерами сердца, либо с любым сегментом легочного артериального русла [3]. Среди врожденных аномалий сердца КФ являются редкой патологией. Частота КФ, по различным данным, составляет от 0,08% до 0,4% всех врожденных пороков сердца, в то время как удельный вес КФ среди пороков коронарных артерий довольно значительный – до 48% [6].

КФ могут быть как врожденными, так и приобретенными. Приобретенные КФ чаще всего становятся следствием травм грудной клетки или хирургических вмешательств на сердце [3].

В состав КФ у 50–60% больных входит правая коронарная артерия. КФ левой коронарной артерии встречаются в 30–45% случаев, при этом в патологический процесс чаще вовлекается передняя нисходящая артерия (30–60%), огибающая артерия (18%) или их комбинации. Более 90% фистул коронарных артерий впадают в правые отделы сердца. В правых отделах фистула впадает в правый желудочек в 40% случаев, далее по частоте следуют правое предсердие и легочный ствол. Гораздо реже аномальное сообщение осуществляется с коронарным синусом (7%), левым предсердием (5%), левым желудочком (3%) и верхней полой веной [2]. Дренажное отверстие

КФ чаще располагается в дистальном сегменте артерии. Сращение бывает в виде одного или нескольких отверстий. Отверстия, как правило, имеют небольшой размер. Аномальная коронарная артерия, как правило, бывает значительно расширена, извита и имеет истонченную стенку. В месте дренирования в сердечную камеру аномальная коронарная артерия еще более расширяется и напоминает сосудистую аневризму. При этом артерия может продолжать свой ход далее патологического соединения, значительно истончаясь ниже свищевого отверстия и не имея дальнейшего видимого продолжения [5].

КФ бывают одиночными (исходящими из одной коронарной артерии) или множественными (исходящими из нескольких коронарных артерий), изолированными или сочетающимися с другими врожденными пороками сердца [3].

Клинические проявления КФ определяются размерами фистулы, объемом шунтированной крови, направлением сброса и не отличаются специфичностью [3]. Небольшие коронарные фистулы остаются асимптомными и обнаруживаются случайно. Средние по величине и большие КФ могут приводить к появлению продолжительного шума, напоминающего таковой при открытом артериальном протоке, но нетипичной локализации (ниже у края грудины), с усилением шума

в средней/поздней фазе диастолы, а не в период систолы, как у больных с открытым артериальным протоком. Поводом для обследования, как правило, служит обращение пациента в связи с развитием осложнений, среди которых наиболее частыми являются ишемия миокарда, нарушения сердечного ритма, застойная сердечная недостаточность, инфекционный эндокардит, разрыв и тромбоз фистулы [4].

Коронарная недостаточность развивается в связи со сбросом крови через фистулу, в результате чего кровяное и перфузионное давление в коронарной артерии дистальнее фистулы слабеет, что приводит к синдрому обкрадывания [4].

Специфические изменения ЭКГ у больных с КФ не описаны. При больших размерах КФ могут обнаружиться признаки объемной перегрузки левого предсердия и левого желудочка. При наличии коронарного обкрадывания могут регистрироваться признаки ишемии миокарда, нарушения сердечного ритма. При рентгенографии органов грудной клетки, как правило, отклонения не выявляются. Может наблюдаться кардиомегалия, признаки венозного застоя, интерстициального отека легких (при больших фистулах). При проведении эхоКГ можно визуализировать следующие проявления КФ: высокоскоростной поток крови, выявляемый при доплерографии в месте отхождения или по ходу сосуда; увеличение камер сердца в результате шунтирования значительного объема крови; локальное или диффузное снижение сократимости вследствие ишемии; расширение коронарных артерий [2].

Для диагностики КФ может использоваться мультиспиральная компьютерная томография, которая позволяет визуализировать все коронарные артерии, в том числе аномальные. «Золотым стандартом» диагностики врожденных аномалий коронарных артерий является селективная коронароангиография [4].

При наличии больших гемодинамически значимых КФ показано хирургическое лечение: закрытие аномального сообщения путем катетерной эмболизации КФ стент-графом либо ушивание аномального сообщения в камере сердца или магистральном сосуде во время операции на открытом сердце [4].

Поводом для описания данного клинического случая послужили редкость порока (фистулы левой коронарной артерии с впадением в полость левого желудочка составляют всего 3% всех КФ), а также сложность диагностики КФ (схожесть клинической симптоматики с ишемической болезнью сердца (ИБС)) и выбора консервативной тактики лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная 53 лет, поступила в кардиологический диспансер г. Иванова в связи с прогрессирующим ухудшением состояния с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, приступы сердцебиения, ежедневные неоднократные приступы болей ангинозного характера при умеренных физических нагрузках, купирующиеся в покое.

В анамнезе гипертоническая болезнь в течение пяти лет, неадекватная гипотензивная терапия с неудовлетворительным контролем артериального давления. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощена. Пациентка не курит. С 2012 г. отмечает появление приступов сжимающих болей за грудиной, возникающих при ходьбе в быстром темпе, продолжительностью до 5 минут, сопровождающихся чувством нехватки воздуха, резкой слабостью и проходящих при прекращении физической нагрузки. С этого же времени стала замечать появление одышки при подъеме на 2-й этаж, утомляемость. До настоящей госпитализации несколько раз проходила стационарное обследование и лечение. Диагностирована ИБС, стенокардия напряжения III функционального класса, хроническая сердечная недостаточность. Начата медикаментозная терапия, которая не оказала ожидаемого эффекта: сохранялись ангинозные боли, прогрессировали симптомы сердечной недостаточности (снижалась толерантность к физическим нагрузкам, нарастала одышка). На момент госпитализации терапия включала пролонгированные нитраты (кардикет 40 мг/сут), бета-блокаторы (бисопролол 5 мг/сут), антагонисты ангиотензиновых рецепторов (лозартан 50 мг/сут), тиазидный диуретик (гидрохлортиазид 12,5 мг/сут), аторвастатин 20 мг/сут, аспирин 100 мг/сут.

При осмотре: повышенного питания (индекс массы тела – 36,5 кг/м²), кожные покровы обычной окраски. При аускультации в легких ослабленное дыхание, в базальных отделах с обеих сторон влажные мелкопузырчатые хрипы. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца глухие, ритм правильный, шумов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 86 в минуту, артериальное давление – 125/75 мм рт. ст., одинаковое на обеих руках. Печень не увеличена. Периферических отеков нет.

В клиническом анализе крови показатели находились в пределах нормальных значений. По данным биохимического анализа крови диагностирована дислипидемия (общий холестерин – 5,6 ммоль/л; холестерин ЛПВП – 1,1 ммоль/л; холестерин ЛПНП – 3,1 ммоль/л; ТГ – 1,9 ммоль/л),

другие показатели оставались в пределах нормальных значений. Выявлено значительное повышение уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида (1655,6 нг/мл).

На ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 87 в минуту. Гипертрофия левого желудочка, косонисходящая депрессия сегмента ST до 1,5 мм с инверсией зубца T в отведениях V2–V6, I, aVL.

Суточное мониторирование ЭКГ: в течение суток на фоне синусового ритма с ЧСС 54–114 в минуту (в среднем 84) регистрируется косонисходящая депрессия сегмента ST до 1,5 мм с углублением на фоне тахикардии до 3 мм. Зарегистрировано 96 наджелудочковых экстрасистол, в том числе 15 куплетов. Две пробежки неустойчивой суправентрикулярной тахикардии с нерегулярным ритмом из 6 и 12 комплексов.

При проведении эхоКГ отмечено, что полости сердца не увеличены: конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ) 32 мм, конечный диастолический размер ЛЖ 50 мм. Выявлена гипертрофия ЛЖ: толщина задней стенки ЛЖ – 11 мм, толщина межжелудочковой перегородки – 11 мм, индекс массы миокарда ЛЖ – 138 г/м². Глобальная сократительная функция миокарда не нарушена: фракция выброса ЛЖ – 64%, локальных нарушений сократительной функции ЛЖ в покое не наблюдалось. Регистрируется вторичная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии – 40 мм рт. ст.). Правые отделы сердца не расширены, признаков значимых клапанных пороков не обнаружено.

УЗДГ сосудов каротидного бассейна: комплекс интима-медиа справа – 0,7 мм; слева – 0,8 мм. Атеросклеротических изменений не выявлено.

С учетом средней предтестовой вероятности ИБС (47% по шкале Duke), было назначено нагрузочное тестирование. Велоэргометрическая проба выполнена ступенчато с шагом 25 Вт начиная с уровня в 50 Вт, продолжительность каждого этапа – 3 минуты. Пик нагрузки – 75 Вт (нагрузка выполнялась в течение 2 минут), пик артериального давления – 170/90 мм рт. ст., пик ЧСС – 118 в минуту. Исходно на ЭКГ – косонисходящая депрессия сегмента ST до 1,5 мм в отведениях V2–V6, на фоне нагрузки усугубление депрессии сегмента ST до 3–4 мм в вышеуказанных отведениях. Клинически – давящие боли за грудиной с иррадиацией в межлопаточную область и левое плечо. Боли купировались в течение 2 минут после прекращения нагрузки. Проба положительная, соответствует стенокардии напряжения III ФК.

Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Гипертоническая болезнь III ст. (медикаментоз-

ная нормотензия). Пароксизмальная неустойчивая предсердная тахикардия. IIIа. Функциональный класс 3.

Терапия в стационаре была направлена на лечение застойной сердечной и коронарной недостаточности и включала фуросемид, торасемид, ингибитор АПФ, изосорбида динитрат, аторвастатин, аспирин. После уменьшения одышки и исчезновения влажных хрипов к терапии был добавлен карведилол с титрованием дозы.

С учетом наличия клинических признаков стенокардии нарастание сердечной недостаточности расценено как проявление ишемии миокарда. Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения больная была направлена в отделение неотложной кардиологии областной клинической больницы для проведения коронароангиографии (КАГ). Результаты КАГ: тип кровоснабжения правый. Начальные признаки атеросклероза венечного русла в виде неровности контуров коронарных артерий. Ствол левой коронарной артерии отходит типично, не изменен. Грубых стенотических изменений по ходу магистральных коронарных артерий не определяется. Визуализируется прямое аномальное соединение в виде множественных мелких коронаролевожелудочковых фистул плексiformного типа, преимущественно в бассейне первой диагональной ветви и средней трети передней межжелудочковой артерии с умеренным шунтированием крови в полость левого желудочка. В бассейне задней нисходящей ветви правой коронарной артерии визуализируются множественные мелкие коронаролевожелудочковые фистулы.

По результатам КАГ диагноз ИБС не подтвержден. Диагностирован врожденный порок сердца – множественные коронаролевожелудочковые фистулы в бассейне передней межжелудочковой и правой коронарных артерий.

Учитывая наличие мелкой густой сети фистул, впадающих в левый желудочек, проведение оперативного лечения не представлялось возможным, выбрана консервативная тактика лечения. Назначены следующие препараты: торасемид 10 мг/сут, карведилол 25 мг/сут, эналаприл 20 мг/сут. С учетом умеренного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (1%) и уровня холестерина ЛПНП 3,1 ммоль/л от назначения медикаментозной терапии для коррекции дислипидемии было решено воздержаться, рекомендованы немедикаментозные способы.

В настоящее время пациентка наблюдается в поликлинике кардиологического диспансера, регулярно принимает все медикаментозные препа-

раты. Уровень ее функциональных возможностей соответствует II ФК, эпизодов декомпенсации кровообращения не было. Уровень N-терминального мозгового натрийуретического пептида 286,6 нг/мл. Очевидно, что в данном случае консервативная тактика ведения пациентки оказалась результативной.

Представленный клинический случай иллюстрирует сложность диагностики аномалий коронарных артерий в связи с неспецифичностью клинических проявлений и подтверждает диагностическую ценность коронароангиографии, которая обеспечила ценную диагностическую информацию и позволила установить диагноз редкого врожденного порока сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багманова, З. А. Коронарорезектобрационная фистула / З. А. Багманова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 2. – С. 88–93.
2. Багманова, З. А. Аномалии коронарных артерий / З. А. Багманова // Кардиология. – 2010. – № 50(8). – С. 48–55.
3. Белоконов, Н. А. Врожденные пороки сердца / Н. А. Белоконов, В. П. Подзолков. – М. : Медицина, 1991. – 352 с.
4. Врожденные коронаро-сердечные фистулы: клиника, диагностика и результаты хирургического лечения / В. П. Подзолков [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001 – № 3. – С. 30–34.
5. Крыжановский, В. А. Врожденные пороки сердца : краткий анатомический справочник / В. А. Крыжановский. – К., 2005. – 80 с.
6. Редкая аномалия коронарных сосудов: коронарорезектобрационные фистулы / Л. В. Саламатина [и др.] // Клиницист. – 2014. – № 2.

Авторы выражают благодарность врачу отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Ивановской областной клинической больницы Дмитрию Александровичу Золтоеву за помощь в описании результатов коронароангиографии.

RARE CONGENITAL ABNORMALITY OF CORONARY VESSELS – MULTIPLE CORONARY LEFT VENTRICLE FISTULAE

R. B. Orlov, I. A. Lebenko, E. A. Shutemova

ABSTRACT

A clinical case of rare heart disease namely multiple fistulae of left coronary artery with protrusion into left ventricle cavity is described. This case demonstrated the complicity in the diagnosis (similarity of clinical symptomatology with myocardial ischemia), treatment tactics selection (conservative type): also it confirmed the diagnostic significance of coronary angiography.

Key words: coronary fistulae, abnormalities of vessels, coronary angiography.

УДК: 617-089-039.57-053.2:614.2

ПРИМЕНЕНИЕ КРИОТУННЕЛИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР)

Г. В. Слизовский*, доктор медицинских наук,
И. И. Кужеливский, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

РЕЗЮМЕ

Описан опыт биостимулирующей операции путём криовоздействия на некротизированную головку бедра у ребенка с болезнью Пертеса. Благодаря уменьшению экспозиции появилась возможность ограничить деструктивное отведение тепла и провести воздействие на ткани в субдеструктивной (криостимулирующей) дозировке. Новым в предложенном методе лечения является то, что после туннелизации вертельной шейки и головки бедра устанавливается оригинальная трубка из никелида титана с двойными стенками в соответствии с полученным патентом. Субдеструктивное охлаждение очага остеонекроза у ребенка с болезнью Пертеса с восстановлением структуры костной ткани обеспечило опорную способность конечности, удалось активировать репаративные процессы.

Ключевые слова: остеохондропатия, болезнь Пертеса, костная регенерация, субдеструктивное криовоздействие.

* Ответственный за переписку (corresponding author): sgv5858@mail.ru

Асептический некроз головки бедренной кости заметно влияет на качество жизни больного ребёнка, требует длительного и дорогостоящего лечения и часто приводит к инвалидности, что обуславливает актуальность исследования этого заболевания [1].

Лечения асептического некроза головки бедренной кости включает мероприятия, направленные на предупреждение деформации головки, улучшение микроциркуляции и кровообращения, оптимизацию остеогистогенеза и восстановление функциональной активности тазобедренного сустава и смежных анатомических компонентов. Поздняя диагностика, несоблюдение «золотого стандарта» лечения асептического некроза – ограничения нагрузки на больную конечность становятся причинами неблагоприятных исходов [2, 3]. Эффективность лечения прямо пропорциональна своевременности разгрузки сустава. Одновременно с наложением дистракционной системы должны проводиться реабилитационные и восстановительные процедуры [2].

Многие детские хирурги в своих научных трудах стремятся к выработке оптимальной и эффективной системы хирургического лечения, которая позволила бы значительно увеличить длительность светлого промежутка до появления клинически значимых признаков коксартроза, минимизировать сроки болезни от первичных проявлений до стадии восстановления.

Мы также предприняли попытку усовершенствовать лечение асептического некроза головки бедренной кости, обеспечить улучшение регенерации и микрогемодинамики, сократить сроки лечения. Для этого мы предлагаем непосредственно воздействовать на костную ткань патологически изменённой головки бедренной кости во время процедуры туннелизации, дополненной субдеструктивным криовоздействием.

С января 2015 по май 2016 г. в ОГАУЗ БСМП № 2 г. Томска прошли лечение путем криотуннелизации 6 детей с асептическим некрозом головки бедренной кости, родители которых дали информированное согласие на оперативное вмешательство. Было получено заключение этического комитета СибГМУ № 4669 от 28.03.2016, одобряющее клиническую часть исследования.

Туннелизация с субдеструктивным охлаждением неоднократно отрабатывалась в эксперименте на лабораторных животных. Криостимулирующий эффект субдеструктивного охлаждения с целью оптимизации репаративных процессов защищен патентом РФ «Способ лечения переломов длинных трубчатых костей у детей» № 2328241 от 10.07.2008. Идея заключается в уменьшении экспозиции и ограничении деструктивного отведения тепла для воздействия на ткани в субдеструктивном объёме.

Новым в предложенном методе лечения является то, что после туннелизации вертельной шейки и головки бедра устанавливается оригинальная трубка из никелида титана (патент на полезную модель «Устройство для хирургического лечения болезни Пертеса» № 153023 от 03.06.2015). При помощи портативного криоаппарата «Криоиней» в очаг деструкции эпифиза головки бедренной кости подается хладагент в субдеструктивной дозировке.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной Б., 11 лет, 01.02.2016 г. поступил в отделение детской ортопедии ОГАУЗ БСМП № 2 г. Томска с диагнозом: «Асептический некроз головки бедренной кости справа II ст.». Анамнез заболевания свидетельствует о прогрессирующей патологии тазобедренного сустава: летучие боли, особенно после нагрузки на уроках физкультуры и в конце учебного дня в школе. Боль локализуется в области правого бедра, выраженной иррадиации не отмечено, скорее общий дискомфорт. По утрам боли не беспокоят, ребёнок, со слов родителей, активен. После обследования в стационаре: сбора анамнеза, УЗИ, рентгенологического исследования – больному выставлен диагноз «асептический некроз головки бедренной кости, 2 ст.». После проведения клинического обследования и подготовки больного к оперативному лечению было проведено плановое хирургическое вмешательство: оперативная фрезевая туннелизация шейки правой бедренной кости и криооросшение в субдеструктивной дозировке.

Ход операции. Эндотрахеальный наркоз. Положение больного лежа на спине. Под ягодицу на стороне поражения подкладывается валик. Перед началом операции и в конце кожа обрабатывается раствором антисептика. Выполнен разрез в подвертельной области, на 2,5 см дистальнее большого вертела. С помощью рентгеновского электронно-оптического преобразователя интраоперационно проведена направляющая спица в сторону головки бедренной кости без повреждения ростковой зоны. По проведенной спице

сверлом с торцевым отверстием сделан туннель в направлении головки. Спица и сверло извлечены, и через втулку троакара в просверленный туннель установлена оригинальная трубка – проводник хладагента. Подсоединен аппарат «Криоиней» («МИЦ», Москва). Хладагент (жидкий азот) подавали в течение 3 с, что соответствует субдеструктивному охлаждению. Послеоперационный период протекал гладко, швы сняты на 10-е сутки после операции.

Разгрузка сустава продолжалась в течение 3 мес. Рекомендована дозированная нагрузка на конечность в течение 8 мес. В последующем проводился курс реабилитации с использованием массажа, лечебной физкультуры и умеренных нагрузок на велотренажёре. Последующие 4 месяца была увеличена осевая нагрузка на конечность: начата ходьба на костылях, впоследствии с тростью. Полная нагрузка на ногу разрешена через год. На рентгенограммах через 13 мес. наблюдается полное восстановление структуры и формы головки бедренной кости: костный рисунок чёткий, плотный, без очагов разрежения. Признаков остеоартроза не обнаружено. Исход лечения по клинической шкале Любошица – Маттиса – Шварцберга хороший (4,5 баллов из 5).

Лечение остальных больных в анамнезе оценить не представляется возможным, поскольку прошло недостаточно времени для оценки анатомо-функциональной способности конечности.

ВЫВОД

Нами получен первый опыт биостимулирующей операции путём криовоздействия на некротизированную головку бедра. Удалось активировать репаративные процессы в кости с восстановлением структуры костной ткани. Мы не претендуем на универсальность и исключительность предложенной методики, однако при чётких показаниях использование способа в ранние сроки болезни позволяет обеспечить опорную способность конечности, добиться сокращения сроков пребывания в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / под ред. проф. В. Э. Гюнтера. – Томск : НПП МИ, 2014. – 342 с.
2. Кужеливский, И. И. Болезнь Пертеса: современное состояние проблемы и пути её решения /

- И. И. Кужеливский // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 117–121.
3. Ревелл П. А. Патология кости / П. А. Ревелл. – М. : Медицина, 1993. – 367 с.

CRYOTUNNELIZATION IN TREATMENT FOR ASEPTIC NECROSIS OF HEAD OF THE FEMUR IN CHILDREN (A CLINICAL CASE)**G. V. Slizovsky, I. I. Kuzhelivsky****ABSTRACT**

The experience of biostimulation operation by cryo influence on necrotic head of the femur was described. The exposition of cryo agent influence was selected by experimental study in animals and own survey results. The destruction degree depended on tissue cooling velocity, cooling agent temperature and exposition duration. Due to exposition diminishment it was possible to delimit destructive heat drainage and to exert definite influence on tissues in subdestructive (cryostimulation) dosage. The novelty of the suggested technique was as follows: the original nitinol tube with double walls was placed after the tunnelization of trochanterian neck and head of the femur in accordance with the patent taken out. Subdestructive cooling of osteonecrosis focus in a child with Perthes disease with restoration of bone tissue structure provided supporting foothold ability and improved the quality of life. As the result the certain influence on necrotic head of the femur turned out well to activate reparative processes.

Key words: osteochondropathy, Perthes disease, bone regeneration, subdestructive cryo influence.

В помощь практическому врачу

удк 617.55-007.43

ОСЛОЖНЕННЫЕ ГРЫЖИ В ПРАКТИКЕ ХИРУРГА ОТДЕЛЕНИЯ ЭКСТРЕННОЙ И ПЛАНОВО-КОНСУЛЬТАТИВНОЙ ПОМОЩИ (САНИТАРНОЙ АВИАЦИИ)

Ю. И. Верушкин^{1*}, кандидат медицинских наук,
А. Н. Терехов¹,
А. М. Фокин²

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», 153040, Россия, г. Иваново, ул. Любимова, д. 1

РЕЗЮМЕ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных с грыжами различного генеза, оперированных в экстренном порядке в условиях центральной районной больницы и областной клинической больницы. Рассмотрены причины вызова, дана краткая характеристика объема выполненных оперативных вмешательств, отмечены основные факторы, от которых зависят исходы лечения.

Ключевые слова: ущемленная послеоперационная вентральная грыжа, отделение экстренной и планово-консультативной медицинской помощи, центральная районная больница, хирургическое лечение, исходы.

* Ответственный за переписку (corresponding author): yverushkin@mail.ru

Грыжи – один из наиболее изученных разделов клинической хирургии. Однако методика хирургического лечения этого заболевания пока далека от совершенства.

Цель настоящего исследования – анализ оказания экстренной хирургической помощи специалистами отделения экстренной и планово-консультативной помощи (ОЭПКП) больным с ущемленными грыжами в условиях центральных районных больниц (ЦРБ) и Ивановской областной клинической больницы (ОКБ) для определения путей улучшения результатов хирургического лечения данной патологии.

Проведен анализ 245 случаев хирургического лечения ущемленных грыж различной локализации за период с 1971 по 2011 гг.; среди больных преобладали женщины (72,4%). Лица пожилого и старческого возраста составили 63,7%. Из 245 человек 181 пациент доставлен в ЦРБ бригадой неотложной помощи, в последующем 28 больных для проведения лечения были эвакуированы из ЦРБ в ОКБ. Оперативное вмешательство в неотложном порядке в условиях ЦРБ было предпринято у 153 человек, в том числе первичное – у 135 больных, повторное, при диагностике ранних послеоперационных осложнений – у 18 (табл.). Оперативная активность в ЦРБ составила 84,5%. В анализ были

также включены 92 пациента (включая 28 человек, переведенных из ЦРБ), прооперированных в условиях специализированного отделения ОКБ по экстренным и отсроченным показаниям (табл.).

Причинами вызова хирурга-консультанта в ЦРБ являлись отсутствие в данном учреждении необходимого специалиста, трудности диагностики осложнений на фоне тяжелой сопутствующей патологии, особенно у больных старшего возраста. Диагностические и тактические ошибки хирургов ЦРБ, выявленные в 20,6% наблюдений, были связаны с тяжестью состояния больных; отмечены случаи позднего вызова специалиста и отказ от проведения оперативного вмешательства до приезда хирурга. Ошибки в тактике ведения пациентов консультантами ОЭПКП отмечены в 2,4% случаев.

Каждый второй пациент был госпитализирован в хирургическое отделение в сроки от 24 до 48 часов от начала заболевания. Как правило, оперативное вмешательство выполнялось консультантами через 1–2 часа с момента прибытия в хирургическое отделение ЦРБ. Оно задерживалось лишь при необходимости проведения дополнительной предоперационной подготовки с целью коррекции электролитного и белкового обмена, выявленных нарушений со стороны сердечно-сосудистой и легочной систем. У 54 больных

Таблица. Характеристика прооперированных больных

Вид грыжи	Всего	Число прооперированных пациентов (в т. ч. умерших), абс.		
		в ЦРБ (n = 153)		в ОКБ (n = 92)
		первично	повторно	
Всего наблюдений	245 (25)	135 (18)	18 (4)	92 (3)
Ущемленные грыжи, в том числе:	227 (25)	122 (18)	17 (4)	88 (3)
послеоперационные вентральные грыжи	98 (12)	72 (9)	4 (2)	22 (1)
паховые	55(3)	23 (3)	6 (0)	26 (0)
бедренные	26 (6)	10 (3)	7 (2)	9 (1)
диафрагмальные	6 (2)	4 (1)	–	2 (1)
пупочные	29 (0)	6 (0)	–	23 (0)
белой линии живота	10 (1)	4 (1)	–	6 (0)
прочие грыжи	3 (1)	3 (1)	–	–
Послеоперационные вентральные грыжи без ущемления	18 (0)	13 (0)	1 (0)	4 (0)

предоперационная подготовка была проведена до приезда консультанта.

Среди причин вызовов хирургов ОЭПКП по поводу грыж чаще встречались послеоперационные вентральные грыжи (58,7% от общего числа вызовов), возникшие после ранее проведенных операций, в том числе по поводу травматических повреждений органов брюшной полости (24,7% послеоперационных вентральных грыж), гинекологических операций (29,6%), ликвидации кишечной непроходимости (23,4%), несколько реже – по поводу пупочных грыж (16,1%). У подавляющего большинства госпитализированных имело место осложненное течение грыж. Из первично оперированных 72 больных у 26 (36,1%) ущемление сочеталось с кишечной непроходимостью, у 32 (44,4%) – некрозом петель тонкого кишечника с развитием перитонита; в 11 случаях отмечена перфорация петель кишечника, у 3 человек – образование кишечного свища.

Ущемленные грыжи, осложненные спаечной кишечной непроходимостью, перитонитом, флегмоной передней брюшной стенки, являются абсолютными показаниями к проведению экстренных оперативных вмешательств в условиях хирургического отделения ЦРБ. При осложненных формах грыж как для хирурга ЦРБ, так и для врача-консультанта ОЭПКП грыжесечение представляет серьезные трудности, одна из которых – закрытие грыжевых ворот после устранения ущемления. В нашей практике операцией выбора при ущемленных послеоперационных вентральных грыжах являлась пластика дефекта апоневроза местными тканями с наложением П-образных швов путем образования апоневротической или мышечно-апоневротической дубликатуры. В 14 наблюдениях лапаротомная рана была ушита узловыми швами, из них в 6 случа-

ях, ввиду эквентрации петель кишечника, потребовалось проведение повторного оперативного вмешательства с наложением П-образных швов. У 2 пациентов при флегмоне грыжевого мешка и подлежащих тканей передней брюшной стенки операция сводилась к рассечению грыжевого кольца с иссечением некротических тканей и дренированию флегмоны несколькими дренажами. У 3 больных при обнаружении опухоли кишечника наряду с грыжесечением пришлось выполнять резекцию кишки с опухолью с формированием кишечного свища.

В ходе операции чаще обнаруживалось ущемление тонкой кишки и участка большого сальника. Правильно оценить состояние ущемленной кишки и решить вопрос о ее резекции бывает порой непросто, ибо малейшее сомнение в жизнеспособности кишки до сих пор считается веским основанием для резекции. Нежизнеспособная кишка резецирована у 76 пациентов, при этом у 39 из них операция заканчивалась наложением кишечного свища, у 37 – резекцией кишки в пределах жизнеспособных тканей с наложением первичного межкишечного анастомоза. Повторно были прооперированы 33 пациента: у 9 больных развившиеся осложнения были обусловлены техническими ошибками, у 7 – прогрессированием перитонита, у 13 – развитием спаечной тонкокишечной непроходимости, у 4 – наличием внутрибрюшного кровотечения. Во всех наблюдениях потребовалась релапаротомия. При выявлении несостоятельности швов межкишечного анастомоза операция ограничивалась наложением одно- или дуоствольного кишечного свища. При разлитом фибринозно-гноном перитоните после ликвидации его источника проводилась тщательная санация и дренирование брюшной полости, при непроходимости кишечника – ликвидация

причины с обязательным трансназальным дренированием (интубацией) петель тонкого кишечника вплоть до илеоцекального угла. Во всех случаях оперативное вмешательство заканчивалось наложением П-образных швов на апоневроз с тщательным дренированием лапаротомной раны.

До сих пор остается нерешенным вопрос лечебной тактики при самостоятельном вправлении грыжевого содержимого в брюшную полость до госпитализации больного в стационар или во время его подготовки к проведению экстренной операции. Решение о необходимости подобной операции принимается исходя из клинической картины, срока, прошедшего с момента ущемления, и объективных данных, полученных при наблюдении за больным. Самостоятельное вправление грыжевого мешка в свободную брюшную полость не всегда гарантирует хороший результат без оперативного вмешательства, а своевременно проведенная операция, напротив, помогает избежать ряда послеоперационных осложнений. При диагностике ущемленных грыж хирурги-консультанты особое внимание обращают на своевременное проведение диагностического рентгенологического исследования, которое не всегда выполнимо при оказании неотложной помощи в условиях ЦРБ.

Ошибочным считаем и отказ в проведении плановой операции грыжесечения лицам пожилого и старческого возраста. Именно в этой возрастной группе при ущемленных грыжах наблюдается максимальное число осложнений (до 82%), как местных, так и системных, а летальность достигает 45%. Лучшей профилактикой ущемления является своевременное проведение плановых операций по поводу свободных грыж различной локализации. По нашим данным, 28 пациентам ранее было отказано в ЦРБ в проведении подобных оперативных вмешательств из-за наличия тяжелых сопутствующих заболеваний, ожирения и гигантских грыж различной локализации, 12 пациентам было отказано в плановой операции в специализированном гастроэнтерологическом

отделении ОКБ. В конечном итоге это приводило к выполнению операции в экстренном порядке по жизненным показаниям, с развитием различных тяжелых осложнений. Считаем, что больных с гигантскими послеоперационными вентральными грыжами следует госпитализировать в специализированные отделения, и оперативное вмешательство у них должны проводить в плановом порядке специалисты высокой квалификации. Решение об отказе в операции должно быть принято коллегиально группой хирургов после тщательного клинического обследования в условиях областного центра.

Летальный исход наступил у 26 больных. В ЦРБ среди первично оперированных больных послеоперационная летальность составила 8,9%, среди повторно оперированных – 21,1%. Среди всех умерших преобладали больные пожилого и старческого возраста (71,2%). Основными причинами летального исхода при ущемленных грыжах явились прогрессирование перитонита (11 наблюдений), несостоятельность швов анастомоза (4), кишечная непроходимость (5), полиорганная недостаточность (3). В большинстве случаев оперативное вмешательство было выполнено в поздние сроки от начала заболевания. Летальность среди больных, оперированных в условиях ОКБ, составила 3,2%.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что осложненные грыжи различного генеза представляют определенные трудности для хирургов ЦРБ и хирургов ОКМП как в диагностическом, так и в лечебно-тактическом аспекте. Отказ хирургов поликлинического приема в госпитализации больным с гигантскими грыжами в специализированное отделение считается тактически неоправданным. Высокая послеоперационная летальность среди больных, оперированных в условиях ЦРБ, связана с поздним обращением за медицинской помощью, ошибками в диагностике осложнений, поздним вызовом консультанта, отказом хирургов в проведении планового оперативного вмешательства у грыженосителей.

COMPLICATED HERNIA IN SURGICAL PRACTICE OF EMERGENCY, ELECTIVE AND CONSULTATIVE AID UNIT (AIR AMBULANCE)

Yu. I. Verushkin, A. N. Terekhov, A. M. Fokin

ABSTRACT

Case histories in patients with hernia of different genesis who undergone emergency surgical operations in district hospitals and regional hospitals were retrospectively analyzed. The causes of the calls were considered, brief features of the performed operative interventions were given, general factors which influenced the outcomes of the treatment were marked. The necessity of elective hospitalization in patients with postoperative ventral hernia was proved.

Key words: strangulated postoperative ventral hernia, emergency and elective consultative medical aid, district hospital, surgical treatment, outcomes.

Краткие сообщения

УДК: 612.017.1:616-002.5:616.979.201-053.3/.7

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Э. В. Шигарева*, кандидат медицинских наук,
Н. Ю. Семенова

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, коинфекция, дети, профилактика.

* Ответственный за переписку (corresponding author): info@optd37.ru

Известно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов при определенной степени подавления иммунитета возникают различные оппортунистические инфекции, среди которых туберкулез является наиболее вирулентной. Среди заболевших ВИЧ-инфекцией постоянно увеличивается доля беременных женщин и, следовательно, новорожденных с перинатальным контактом. Высокая частота сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза среди взрослого населения, в том числе у молодых матерей, обуславливает распространение туберкулеза среди детей, страдающих ВИЧ-инфекцией.

Изучение сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза, а также устранение сложностей, препятствующих эффективной профилактике и лечению коинфекции, остаются актуальными научно-практическими проблемами.

Цель данного исследования – провести анализ эффективности мероприятий по профилактике туберкулеза у детей на фоне ВИЧ-инфекции, а также выявить особенности клинической картины сочетанной патологии.

Исследование проведено на базе Ивановского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и областного противотуберкулезного диспансера. На учете в Ивановском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом в 2016 г. состояло 68 детей: 38 девочек и 30 мальчиков. Среди них было 4 ребенка в возрасте до 3 лет, 18 детей – от 4 до 6 лет, 19 детей – от 7 до 9 лет и 27 детей – от 13 до 15 лет. У 51 из 68 детей впервые ВИЧ-инфекция выявлена в возрасте до полутора лет. У 49 из 68 детей установлены поздние стадии ВИЧ-инфекции: IVA – у 28 детей, IV Б – у 18 и IV В – у 3.

Для анализа клинической картины туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции дополнительно проведено клиническое обследование 10 детей с сочетанной патологией (8 девочек и 2 мальчика), наблюдаемых в областном противотуберкулезном диспансере.

Из 68 наблюдавшихся ВИЧ-инфицированных детей у 49 на момент обследования установлены поздние стадии ВИЧ-инфекции. Все дети были из социально неблагополучных семей. Находились в контакте с родителями, больными туберкулезом, 25 из 68 наблюдаемых. Таким образом, у всех ВИЧ-инфицированных детей имели место различные факторы риска по заболеванию туберкулезом: медицинские, социальные и эпидемиологические.

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей (2015) с целью химиопрофилактики 25 детям, находящимся в контакте с родителями, больными туберкулезом, были назначены два противотуберкулезных препарата (изониазид и пиперазидин) в соответствующих массе тела дозах при обязательном разобщении контакта. Переносимость химиопрепаратов у всех детей была удовлетворительной.

В течение двух последующих лет наблюдения ни один ребенок, получавший превентивное лечение, не заболел туберкулезом. У остальных 43 детей химиопрофилактика туберкулеза не проводилась по показаниям в связи с отсутствием контакта.

Из 68 наблюдаемых детей с ВИЧ-инфекцией 10 заболели туберкулезом. В течение года за

этими детьми осуществлялось наблюдение. Оценивались показатели эффективности профилактических противотуберкулезных мероприятий (охват вакцинацией БЦЖ, своевременность и полноценность химиопрофилактики) и эффективность их лечения. У всех детей был перинатальный путь передачи ВИЧ-инфекции. У 8 из 10 детей ВИЧ-инфекция была выявлена в возрасте до 3 лет. На момент выявления туберкулеза у одного ребенка выявлена III стадия ВИЧ-инфекции, у 9 детей были установлены поздние стадии: у 1 – IVA, у 5 – IVB и у 3 – IVB. Все дети получали ВААРТ до выявления туберкулезного процесса.

Из 10 наблюдаемых в родильном доме вакциной БЦЖ-М были вакцинированы 3, один ребенок был привит в возрасте до года, остальные не были вакцинированы в связи с противопоказаниями.

У 5 из 10 детей туберкулез был диагностирован в течение первого года от начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) (в сроки от 2 до 9 месяцев), когда у них отмечались выраженные лабораторные признаки иммуносупрессии, характерные для поздних стадий ВИЧ-инфекции. Это было связано с нерегулярной ВААРТ и систематическим уклонением родителей от обследования детей в противотуберкулезном диспансере и в ВИЧ-центре.

Из 10 заболевших в контакте с больными туберкулезом находились 7 детей, но никто из них не получал противотуберкулезную химиопрофилактику по причине асоциального поведения родителей (отказ от превентивного лечения или неявка за химиопрепаратами в противотуберкулезный диспансер), что стало важным фактором в развитии у них туберкулеза.

В клинической структуре заболеваемости среди детей с сочетанной патологией преобладали распространенные формы туберкулеза: у 4 детей – генерализованный туберкулез с поражением легких, внутригрудных и периферических лимфатических узлов, печени и селезенки; у 6 – первичный туберкулез, протекающий по осложненному типу с наличием обсеменения легочной ткани (у 3 – туберкулез внутригрудных лимфоузлов нескольких групп и у 3 – первичный туберкулезный комплекс). При оценке клинической формы туберкулеза оказалось, что наиболее выраженные и генерализованные формы наблюдались у детей раннего возраста, инфицированных от матерей вертикальным путем. Таким образом, наши наблюдения подтверждают данные других исследователей о том, что ранний возраст считается наиболее опасным периодом, когда туберкулез протекает более тяжело, с склонностью к генерализации.

Обращает на себя внимание и наличие у детей других вторичных заболеваний: рецидивирующих вирусно-бактериальных инфекций, кандидоза слизистых оболочек, кожи, что подтверждает выраженную иммуносупрессию.

Состояние при поступлении в противотуберкулезный диспансер у 7 больных из 10 было оценено как тяжелое. В отличие от ВИЧ-негативных детей, болеющих туберкулезом, у этих пациентов был выраженный синдром интоксикации: снижение аппетита, потеря массы тела, высокая возбудимость, нарушение сна, отставание в физическом развитии, потливость, повышение температуры тела до фебрильных цифр, увеличение периферических лимфатических узлов во многих группах, гепато- и спленомегалия, тяжелая нормохромная анемия.

Однако несмотря на тяжелое состояние, при оценке туберкулиновой чувствительности ни у одного ребенка не было вторичной отрицательной анергии. У 8 детей туберкулиновая реакция и проба с диаскинтестом были положительными и у 2 – гиперергическими, что может являться косвенным признаком сохраняющегося противотуберкулезного иммунитета. Уровень CD4+ лимфоцитов оставался у 3 детей более 200 в 1 мм³; у 7 отмечалась иммуносупрессия: у 4 – умеренная и у 3 – тяжелая. Гиперергическая туберкулиновая реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л и диаскинтест у 2 детей с генерализованным туберкулезом, возможно, свидетельствовали о высокой чувствительности тканей к продуктам жизнедеятельности микобактерий туберкулеза, что способствовало вовлечению в туберкулезный процесс не только легких, но и других органов. При бактериологическом исследовании мокроты из 10 заболевших возбудитель туберкулеза был выделен у одного ребенка. При определении чувствительности к лекарственным препаратам у него была установлена множественная устойчивость к изониазиду, рифампицину и стрептомицину, что соответствовало лекарственной устойчивости у источника инфекции (больной матери). Наличие множественной лекарственной устойчивости данного штамма микобактерии туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией у этого ребенка значительно утяжелило прогноз течения туберкулезного процесса и потребовало назначения схемы лечения, включающей препараты резервного ряда.

Все наблюдаемые получали ВААРТ и комплексное противотуберкулезное лечение в соответствии с тяжестью течения заболевания. 6 детей лечились по I режиму химиотерапии. У 4 использовались в схеме лечения резервные химиопрепараты (ПАСК и амоксиклав) в связи с контактом

с больными туберкулезом родителями, выделяющими МБТ с аналогичной лекарственной устойчивостью. Лечение протекало сложно, отмечалась плохая переносимость противотуберкулезных препаратов: выраженные гепатотоксические реакции (боли и тяжесть в правом подреберье, увеличение печени, высокие показатели билирубина и трансаминаз), диспептические расстройства (тошнота, рвота, расстройства стула), нейротоксические реакции (нарушение сна, повышенная возбудимость). В связи с развитием побочных реакций у 4 детей курс химиотерапии временно прерывался и по показаниям назначались гепатопротекторы, нейропротекторы, витамины, дезинтоксикационные и гипосенсибилизирующие препараты до уменьшения токсико-аллергических реакций.

Несмотря на плохую переносимость и вынужденные перерывы в лечении, у всех детей результаты терапии оказались положительными: у 8 пациентов наступило клиническое излечение с наличием малых и умеренных остаточных изменений в виде кальцинатов, у одного – значительное клиническое улучшение (повышение массы тела, исчезновение признаков интоксикации, частичное рассасывание и последующее уплотнение в патологически измененных участках легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах). У одного ребенка развился хронически текущий первичный

туберкулез с множественными очагами уплотнения и кальцинации во внутригрудных лимфоузлах и легочной ткани. Однако у всех детей оставался высокий риск развития рецидива туберкулеза из-за сочетания с ВИЧ-инфекцией, в связи с чем после окончания основного курса химиотерапии им проводились курсы химиопрофилактики двумя препаратами (изониазид и пиразинамид) в течение 3 месяцев в условиях разобщенного контакта с больными туберкулезом родителями. Одновременно контролировался иммунный статус на фоне проводимой ВААПТ. У всех детей отмечалось повышение содержания CD4+ лимфоцитов и снижение вирусной нагрузки, что свидетельствовало о положительной динамике в иммунном статусе.

Таким образом, основной причиной развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей, находящихся в контакте, является отсутствие превентивной противотуберкулезной терапии и нерегулярный прием ВААПТ по причине асоциального поведения родителей. Анализ случаев сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза среди наблюдаемых показал, что у ВИЧ-позитивных детей туберкулез протекает более тяжело, со склонностью к генерализации. Несмотря на сложности лечения сочетанной патологии, полноценная комплексная терапия (противотуберкулезные химиопрепараты + ВААПТ) дает положительные результаты.

PREVENTIVE MEASURES, CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH HLV INFECTION

E. V. Shigareva, N. Yu. Semyonova

Key words: tuberculosis, HLV, coinfection, children, prevention.

УДК 616.613-003.7

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ МОЧЕВЫХ КОНКРЕМЕНТОВ И ИХ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА

А. А. Шевырин*, кандидат медицинских наук,
А. И. Стрельников, доктор медицинских наук,
И. Б. Смирнова

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

Ключевые слова: денситометрическая плотность, мочекаменная болезнь, уролитиаз, прогноз, мочевые конкременты.

* Ответственный за переписку (corresponding author): moon-insomnia@mail.ru

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее распространенных урологических заболеваний и встречается не менее чем у 3% населения. Данные МЗ РФ свидетельствуют, что только за последние 4 года заболеваемость МКБ увеличилась с 405,2 до 460,3 случая на 100 000 населения. Знание физико-химических свойств камней мочевыводящих путей важно для определения показаний и выработки методики лечения больных с уролитиазом. Разные по составу камни имеют разное строение и взаиморасположение кристаллов, что обуславливает их разную фрагментацию под действием ударной волны.

Цель исследования – определить плотность конкрементов мочевыделительной системы по данным компьютерной томографии (КТ) и их химический состав для выявления взаимосвязи этих показателей.

Работа выполнялась на базе кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница». Объектом исследования стали 108 пациентов с мочекаменной болезнью (42 мужчины (38,9%) и 66 женщин (61,1%), находившихся на стационарном лечении в урологическом отделении для взрослых больных. Возраст пациентов варьировал от 27 до 76 лет (средний возраст – 51,3 ± 1,73 года). Общий объем исследования составил 126 конкрементов.

На этапе предоперационной подготовки проводилось лабораторное обследование с целью определения солевого фона мочи (реакция и pH мочи, наличие солей в осадке мочи), исследовался уровень электролитов в сыворотке крови (Ca, Na, K и мочева кислота). Выполнялась компьютерная томография с определением плотности выявленных конкрементов методом денситометрии в единицах Хаунсфилда (НУ). Выполнялась дистанци-

онная или контактная литотрипсия конкрементов, ретроперитонеоскопические операции.

Все удаленные конкременты исследовались для установления их качественного и количественного химического состава, который сопоставлялся с результатами определения денситометрической плотности конкрементов.

Средний размер мочевых камней, выявленных на этапе диагностики в проекции мочевых путей у пациентов с уролитиазом, составил 12,7 ± 0,4 мм. Локализация мочевых конкрементов была различной. Статистически значимо чаще конкременты локализовались в проекции чашечно-лоханочной системы почек (39,9% случаев). На втором месте по частоте встречаемости находились различные отделы мочеточника: конкременты в верхней и средней третях выявлялись примерно одинаково часто – в 21,4 и 24,0% случаев соответственно, в нижней трети камни встречались в 12,9% случаев. Наиболее редкой локализацией являлся мочевой пузырь – всего лишь в 1,8% наблюдений.

Вариант множественного уролитиаза наблюдался в 29,2 % случаев. В оставшихся 70,8% наблюдений выявлялись одиночные камни.

Наиболее часто в изучаемой выборке встречались конкременты смешанной химической природы: оксалатно-фосфатные, оксалатно-уратные и оксалатно-фосфатно-уратные (54%). Из монокомпонентных конкрементов самыми распространенными оказались оксалатные (25 %), самыми редкими – уратные (8%), фосфаты заняли промежуточную позицию по частоте (13%).

Камни оксалатной природы характеризовались высокими показателями денситометрической плотности (более 1200 НУ), при нейтральной реакции мочи в сочетании с гипероксалурией.

Со стороны показателей сыворотки крови чаще всего отклонений не было, иногда встречалась умеренная гиперкальциемия. Камни-фосфаты отличались средними по величине показателями плотности конкрементов (470–600 HU). Данная категория камней образовалась в щелочной среде. В лабораторных анализах мочи преобладала фосфат- и оксалурия. Отклонений от нормы со стороны лабораторных показателей крови не отмечалось. Уратного состава конкременты показывали наименьшую денситометрическую плотность по результатам компьютерной томографии (менее 400 HU). Отличительными особенностями данной группы камней являлось наличие кислой реакции мочи, гиперурикемия и гиперурикурия. Камни смешанного химического состава (оксалатно-фосфатные и оксалатно-уратные) по многим позициям занимали промежуточные варианты. Средняя денситометрическая плотность таких конкрементов составляла 600–900 HU. Формировались они в нейтральной или кислой средах.

При микроскопии мочевого осадка обнаруживалась фосфат-, оксалат- или уратурия. Значимых отклонений со стороны показателей крови у данной категории пациентов не отмечено.

Таким образом, камни различной химической природы характеризуются разными показателями денситометрической плотности. Денситометрическая плотность мочевых конкрементов, определяемая по данным компьютерной томографии, может выступать в качестве фактора прогноза эффективности их дезинтеграции. Так, при наличии конкрементов, имеющих низкие показатели плотности (менее 400 HU), целесообразно рассмотреть вопрос о консервативной медикаментозной терапии для литолиза. При этом важным фактором успешности дезинтеграции камня по-прежнему следует считать их химический состав. Дальнейшее изучение химической природы и плотности мочевых камней представляется перспективным, поскольку, возможно, позволит подобрать оптимальный способ лечения уролитиаза.

DENSITOMETRY PARAMETERS OF URINARY CONCREMENTS AS PROGNOSTIC FACTORS OF THEIR DISINTEGRATION EFFICACY IN TREATMENT FOR UROLITHIASIS

A. A. Shevyrin, A. I. Strelnikov, I. B. Smirnova

Key words: densitometry parameters, urolithic disease, urolithiasis, prognosis, urinary concrements.

ПРАВИЛА
представления и публикации авторских материалов
в журнале «ВЕСТНИК ИВАНОВСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»

Настоящие Правила регулируют взаимоотношения между ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России в лице редакции журнала «Вестник Ивановской медицинской академии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

1. К опубликованию принимаются статьи, соответствующие тематике журнала.
 2. Статьи следует направлять в Редакцию по электронному адресу: vestnik-ivgma@isma.ivanovo.ru. В теме письма должна быть указана фамилия автора в И. п. и слово «статья». Все запросы в редакцию следует делать только по электронной почте.
 3. Число авторов не должно превышать 5–6 человек. Должна быть указана доля участия каждого автора в процентах. Статья должна быть подписана всеми авторами. Отсканированная страница с подписями высылается отдельным файлом.
 4. К статье прилагается отсканированное сопроводительное письмо, подписанное руководителем организации, в которой работают авторы.
 5. Каждый автор должен указать: полное имя, отчество, фамилию, ученую степень, электронный адрес, полное официальное название учреждения, где автор работает (включая организационную форму), полный почтовый адрес (с индексом) учреждения.
 6. Необходимо указать код УДК для статьи.
 7. В обязательном порядке следует указать автора, ответственного за переписку с редакцией, его адрес (с почтовым индексом), телефон. Вся переписка с редакцией осуществляется только по электронной почте.
 8. Все представляемые в журнал материалы направляются редколлегией экспертам для рецензирования. Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору рецензию.
 9. Редколлегия оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
 10. Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
 11. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.
 12. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами.
 13. Статьи, подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.
 14. Автор передает Редакции неисключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, схемы, таблицы и т. п.) в следующих формах: обнародования произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведения в журнале и в сети Интернет; распространения экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевода рукописи (материалов); экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения.
 15. Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия (по распространению опубликованного в составе журнала материала); территории использования в Российской Федерации и за ее пределами.
 16. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.
 17. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях.
 18. Права на материал считаются переданными Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.
 19. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.
- Техническое оформление**
20. Объем оригинальной статьи не должен превышать 6 стандартных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы) без учета резюме, таблиц, иллюстраций, списка литературы. Объем описания клинического случая (заметок из практики) не должен превышать 4 страниц, лекции и обзора литературы – 10 страниц, краткого сообщения – 2 страниц.
 21. Статьи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: обоснование актуальности исследования, цель работы, описание материалов и методов исследования, обсуждение полученных

- результатов, выводы. Статьи, представляемые в разделы «Организация здравоохранения», «Проблемы преподавания», «Обмен опытом (в помощь практическому врачу)», «Обзор литературы», «Случай из практики», «Страницы истории», «Краткие сообщения» могут иметь произвольную структуру. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.
22. Резюме содержит краткое описание цели исследования, материалов и методов, результатов, рекомендаций. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. В конце резюме должны быть представлены 5–6 ключевых слов и сокращенное название статьи для оформления колонтитулов (не более чем 40 знаков).
 23. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь номер, название, заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. В таблицах должна быть четко указана размерность показателей. Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены и соответствовать таковым в тексте. Текст, в свою очередь, не должен повторять содержание таблиц. Необходимо поместить в тексте ссылки на каждую таблицу там, где комментируется ее содержание. Недопустимо оставлять пустые ячейки. С помощью символов должна быть указана статистическая значимость различий ($p < 0,05$).
 24. Фотографии должны быть в формате tif или jpg с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики, схемы и рисунки должны быть выполнены в Excel. Необходимо сохранить возможность их редактирования. Рисунки должны быть пронумерованы, иметь название и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать статистическую значимость различий. Необходимо поместить в тексте ссылки на каждый рисунок там, где комментируется его содержание.
 25. При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов. Рекомендуется не использовать большое число аббревиатур.
 26. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе. Ни в коем случае не следует применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.
 27. Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. При цитировании указывается номер страницы. Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фамилии иностранных исследователей указываются в их оригинальном виде, латиницей (кроме тех случаев, когда их работы переведены на русский и имеется общепринятая запись фамилии кириллицей).
 28. При описании методов исследования указания на авторов должны сопровождаться ссылками на их работы, в которых эти методы были описаны. Эти работы должны быть обязательно включены в список литературы.
 29. Библиографические источники нумеруются в алфавитном порядке. Библиографическое описание дается полностью в соответствии с ГОСТ Р 7.1-2003. Не следует использовать сокращения названий сборников и журналов. Сокращения библиографического описания до «Указ. соч.» или «Там же» не допускаются. В список литературы не рекомендуется включать диссертации, авторефераты и неопубликованные законодательные и нормативные документы. Авторы несут ответственность за правильность приведенных в списке литературы данных. При обнаружении неточностей и ошибок в названиях источников Редакция имеет право отклонить статью.
 30. В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если их общее число не превышает трех человек. Если число авторов более трех, приводится сначала название работы, а потом после знака «косая черта» (/) – фамилия только первого автора, после которой для отечественных публикаций необходимо вставить «[и др.]», для зарубежных – «[et al.]».
 31. Ссылки на источники в тексте статьи оформляются в виде номера в квадратных скобках в строгом соответствии с местом источника в пристатейном списке литературы.

ISSN 1606-8157

Ministry of Public Health of the Russian Federation
Ivanovo State Medical Academy

VESTNIK IVANOVSKOJ MEDICINSKOJ AKADEMII BULLETIN OF THE IVANOVO MEDICAL ACADEMY

Quarterly Reviewed Scientific and Practical Journal

Founded in 1996

Volume 22

№ 1

2017

Editorial Board

Editor-in-Chief – E. V. BORZOV, Doctor of Medical Science, Professor
Editor – V. V. CHEMODANOV, Doctor of Medical Science, Professor
Associate Editor – O. A. NAZAROVA – Doctor of Medical Science, Professor

E. K. BAKLUSHINA, Doctor of Medical Science, Professor
T. R. GRISHINA, Doctor of Medical Science, Professor
L. A. ZHDANOVA, Doctor of Medical Science, Professor
S. I. KATAIEV, Doctor of Medical Science, Professor
E. A. KONKINA, Doctor of Medical Science, Professor
A. I. MALYSHKINA, Doctor of Medical Science, Associated Professor
I. E. MISHINA, Doctor of Medical Science, Professor
A. E. NOVIKOV, Doctor of Medical Science, Professor
S. N. ORLOVA, Doctor of Medical Science, Associated Professor
E. J. POKROVSKIY, Doctor of Medical Science, Associated Professor
A. I. RYVKIN, Doctor of Medical Science, Professor
B. G. SAFRONOV, Doctor of Medical Science, Associated Professor
A. I. STRELNIKOV, Doctor of Medical Science, Professor

Editorial Council

G. ALIEV, Doctor of Medical Science, Professor (USA)	A. I. MARTYNOV, Member of RAS, Doctor of Medical Science, Professor (Moscow)
A. A. BARANOV, Member of RAS&RAMS, Doctor of Medical Science, Professor (Moscow)	A. A. MIRONOV, Doctor of Medical Science, Professor (Italy)
S. A. BOITSOV, Doctor of Medical Science, Professor (Moscow)	Yu. V. NOVIKOV, Member of RAS, Honoured Worker of Science of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor (Yaroslavl)
Yu. E. VYRENKOV, Honoured Worker of Science of the Russian Federation, Doctor of Medical Science, Professor (Moscow)	V. N. RAKITSKIY, Member of RAS, Honoured Worker of Science of the Russian Federation, Doctor of Medical Science, Professor (Moscow)
E. I. GUSEV, Member of RAS, Doctor of Medical Science, Professor (Moscow)	I. E. CHAZOVA, Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Science, Professor (Moscow)
T. I. KADURINA, Doctor of Medical Science, Professor (Saint-Petersburg)	E. I. CHAZOV, Member of RAS&RAMS, Doctor of Medical Science, Professor (Moscow)

Address for the editorial office
Bulletin of the Ivanovo Medical Academy
8 Sheremetev avenue Ivanovo 153012 Russia
Tel.: (493-2) 32-95-74

The journal welcomes for publication contributions that promote medical science and practice:
(1) original articles describing either clinical research or basic scientific work relevant to medicine;
(2) review articles on significant advances or controversies in clinical medicine and clinical science.