

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

№ 3

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, профессор
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: 00.00.2017. Формат 60×84^{1/8}.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 7,9.
Тираж 500 экз. Заказ № 1477. Цена договорная

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

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

Организация здравоохранения

Healthcare management

Баклушина Е. К., Бурсикова Д. В.

Опыт изучения отдельных аспектов состояния здоровья студентов с использованием анонимных интернет-опросов

5

Baklushina E. K., Bursikova D. V.

The experience of the examination of some aspects of health status in students by anonymous Internet-questionnaires

Вопросы общей патологии

Problems of general Pathology

Степанова Г. Н., Пидручная С. Р.

Состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у животных разного возраста в ранний и поздний период политравмы

9

Stepanova G. N., Pidruchnaya S. R.

Lipid peroxidation and antioxidant protection system in rats of various ages in early and late periods of polytrauma

Клиническая медицина

Clinical medicine

Фетисова И. Н., Чаша Т. В., Межинский С. С., Ратникова С. Ю., Фетисов Н. С.

Полиморфизм генов системы HLA II класса у недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией

13

Fetisova I. N., Chasha T. V., Mezhinsky S. S., Ratnikova S. Yu., Fetisov N. S.

Gene polymorphism of HLA system of II class in premature newborns with bronchopulmonary dysplasia

Харламова Н. В., Чаша Т. В., Панова И. А., Рокотьянская Е. А., Шилова Н. А., Ананьева М. А.

Состояние здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности

19

Kharlamova N. V., Chasha T. V., Panova I. A., Rokotyanskaya E. A., Shilova N. A., Ananieva M. A.

Health status of the newborns whose mothers suffered from hypertensive disorders in pregnancy

Кубачев К. Г., Фокин А. М.

Ятрогенные повреждения внепеченочных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии

24

Kubachev K. G., Fokin A. M.

Iatrogenic lesions of extrahepatic biliary ducts in laparoscopic cholecystectomy

Рыбачков В. В., Дряженков И. Г., Сим М. И., Россошанская Е. И.

Влияние объема оперативного вмешательства на факторы защиты и агрессии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

28

Rybachkov V. V., Dryazhenkov I. G., Sim M. I., Rossoshanskaya E. I.

The influence of operative intervention volume on the factors of protection and aggression in ulcerative disease of stomach and duodenum

Обзор литературы

Review

Тычкова Н. В., Дьяконова Е. Н., Воробьева Н. В.

Периферические морфофункциональные составляющие постинсультного гемипареза

34

Tychkova N. V., Diakonova E. N., Vorobieva N. V.

Peripheral morphofunctional constituent parts of post-stroke hemiparesis

В помощь практическому врачу

Guide for practitioners

Солнышков С. К., Калинина О. В., Лебедева А. В., Волчкова С. А.

Цирротическая кардиомиопатия

44

Solnyshkov S. K., Kalinina O. V., Lebedeva A. V., Volchkova S. A.

Cirrhotic cardiomyopathy

Горшенина Е. И., Куркина Н. В., Мишарова А. П., Нотина Н. И.

Кардиомиопатия такоцубо

52

Gorshenina E. I., Kurkina N. V., Misharova A. P., Notina N. I.

Takotsubo cardiomyopathy

Шевырин А. А., Полозов В. В.

Использование программных средств для диагностики, лечения и метафилактики уролитиаза

58

Shevyrin A. A., Polozov V. V.

The application of computer programs for diagnosis, treatment and metaphylaxy of urolithiasis

Случай из практики	Case report
<i>Букушина Е. Б., Орлова С. Н., Тузов О. В., Калистратова Е. П., Киселева Д. В., Лебедев С. Е., Копышева Е. Н.</i> Случай брюшного тифа во время беременности	<i>Bukushina E. N., Orlova S. N., Tuzov O. V., Kalistratova E. P., Kiseleva D. V., Lebedev S. E., Kopysheva E. N.</i> A case of abdominal fever in a patient with pregnancy
60	
Краткие сообщения	Brief reports
<i>Жук Е. А., Мясоедова С. Е.</i> Тревога и депрессия у женщин, страдающих бронхиальной астмой	<i>Zhuk E. A., Myasoedova S. E.</i> Anxiety and depression in women with bronchial asthma
64	

Организация здравоохранения

УДК 614.2

ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ АСПЕКТОВ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНОНИМНЫХ ИНТЕРНЕТ-ОПРОСОВ

Е. К. Баклушина, доктор медицинских наук,
Д. В. Бурсыкова*, кандидат медицинских наук

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

РЕЗЮМЕ *Цель исследования* – апробация методики анонимного интернет-опроса для получения информации от студентов по различным аспектам здорового образа жизни.

Материал и методы. Интернет-опрос студентов об их здоровье проводился по специально разработанной анкете с использованием Google Forms в течение одного семестра 2016/17 учебного года. Анкета была размещена на сайте вуза в свободном доступе, информация об опросе передавалась через деканаты и группы в социальных сетях. Всего в опросе приняли участие 287 студентов всех курсов. При оценке результатов применялись аналитический и статистический методы.

Результаты. В ходе исследования были получены данные о состоянии здоровья респондентов, распространенности хронических заболеваний, физическом развитии. Расчет индекса массы тела с помощью индекса Кетле показал субъективность самооценки: треть опрошенных (39,6%) неправильно оценили свое физическое развитие. Было принято много предложений от студентов по оптимизации деятельности академии в сфере сохранения здоровья, как имевших общее организационное значение, так и носивших частный характер. При сравнении интернет-опроса с традиционным анкетированием были выявлены преимущества инновационного способа получения информации, связанные, в первую очередь, с экономией временных, материальных и человеческих ресурсов, повышением качества заполнения анкет и снижением процента их выбраковки, соблюдением абсолютной анонимности.

Выводы. Разработанная и апробированная методика анонимного интернет-опроса позволила получить необходимую информацию по отдельным аспектам состояния здоровья студентов всех курсов. Интернет-опрос является более эффективной, по сравнению с традиционным анкетированием, формой сбора необходимых данных, учитывает особенности обмена информацией в молодежной среде, является предпочтительным способом донесения своего мнения у студентов.

Ключевые слова: анкетирование, самооценка состояния здоровья, физическое развитие, интернет-опрос, новые информационные технологии.

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

Состояние здоровья молодежи является залогом развития любого государства, гарантом успеха социальных и экономических реформ в стране и, как следствие, объектом пристального изучения [5]. Особую актуальность приобретает исследование состояния здоровья обучающихся в организованных коллективах, поскольку оно обозначает точки приложения усилий администрации вуза, позволяет провести на уровне образовательной организации эффективные мероприятия по формированию убежденности в необходимости бережного отношения к своему здоровью и предоставлению полной информации о методах достижения желаемого благополучия.

На решение указанных задач направлено большинство работ по изучению состояния здоро-

вья и образа жизни студентов [2–4, 6–9]. Содержательная часть данных исследований, как правило, традиционна, включает вопросы по самооценке здоровья, питания, физической нагрузки, режима учёбы и отдыха, уровня стресса, медицинской активности, наличия вредных привычек.

Нам представляется актуальным изменение формы проведения анкетирования при сохранении его содержания, что позволит повысить качество собираемой информации.

Цель исследования – апробация методики анонимного интернет-опроса для получения информации от студентов по различным аспектам здорового образа жизни.

Специалистами центра здоровья Ивановской государственной медицинской академии была разработана и апробирована методика интернет-опроса студентов об их здоровье с использованием Google Forms, представленных в свободном доступе. Исследование проводилось в 2017 году в течение одного семестра.

Специально разработанная анкета состояла из 20 вопросов, касающихся как сведений о респонденте (пол, возраст, курс, принадлежность к студентам академии), так и отдельных аспектов состояния здоровья. Анкета была размещена на сайте академии в свободном доступе, информация об опросе распространялась через деканаты и группы в социальных сетях.

Всего в опросе приняли участие 287 человек, из них примерно одну треть (30,2%) составили мужчины, две трети (69,8%) – женщины. Возраст принявших участие в опросе ожидаемо находился в диапазоне от 18 до 25 лет. Большинство респондентов были студентами 1 курса (24,1%); однако доля студентов 2 и 3 курсов была ненамного меньше (соответственно 22,5 и 19,8%). Учащиеся 4, 5 и 6 курсов составили среди респондентов соответственно 11,1; 9,9 и 12,6%.

В первую очередь студентам предлагалось оценить свое здоровье как «хорошее», «удовлетворительное» или «плохое». Более половины опрошенных (53,9%) охарактеризовали состояние своего здоровья как удовлетворительное и лишь 5,3% – как плохое. Достаточно большой оказалась доля студентов, заявивших о хорошем состоянии здоровья, причем на всех курсах она была практически одинакова и в среднем составляла 40,7%.

Наличие хронических заболеваний отметили 51,3% респондентов, из них две трети имеют сочетанную патологию. Наиболее часто встречались болезни желудочно-кишечного тракта и болезни органов дыхания (по 17%), болезни глаз (12%), сердечно-сосудистые заболевания (10%). Отнесла себя к часто болеющим острыми вирусными заболеваниями (3–4 раза в год и чаще)

треть опрошенных (28,6%), и почти столько же респондентов указали, что практически не болеют (29,6%). По этим показателям статистически значимых различий между студентами разных курсов не выявлено ($p > 0,05$).

Самооценка студентами здоровья связана с наличием у них хронических заболеваний и с частотой острых заболеваний. Так, оценили состояние своего здоровья как хорошее 70,8% респондентов, не страдающих хроническими заболеваниями, и все респонденты, практически не болеющие острыми заболеваниями.

Далее студентам предлагалось назвать имеющиеся у них нарушения здоровья. Наиболее часто студенты указывали на наличие постоянной или периодической головной боли (84%), расстройства сна (64%), пониженного артериального давления (62%), диспепсических расстройств (58%). Только 2 человека ответили, что у них всегда хорошее самочувствие и нет никаких нарушений здоровья.

Отдельный блок вопросов касался физического развития, являющегося объективным критерием состояния здоровья. Респондентам предлагалось не только самостоятельно оценить свое физическое развитие как гармоничное или дисгармоничное, но и представить сведения о росте и весе. Это, в свою очередь, позволило соотнести результат самооценки с реальными данными. Физическое развитие оценивалось с помощью весового индекса Кетле (табл.).

Оценили свое физическое развитие как гармоничное 67,8% опрошенных, как дисгармоничное – 19,1%. Как видно из таблицы, данные самооценки не отражают реальной картины: лица, имеющие избыток массы тела (13,2%), ожирение (2,2%), дефицит массы тела (6,0%), выраженный (5,5%), в том числе считают свое физическое развитие гармоничным. В то же время 10,4% студентов, имеющих нормальное физическое развитие, считают его дисгармоничным.

Необходимость объективизации получаемых данных подтверждается и тем фактом, что сту-

Таблица. Распределение студентов по уровню физического развития (сравнение результатов самооценки и объективной оценки), %

Самооценка физического развития	Оценка физического развития по ИМТ					Всего
	Норма	Избыток массы тела	Ожирение	Дефицит массы тела	Выраженный дефицит массы тела	
Гармоничное	40,9	13,2	2,2	6,0	5,5	67,8
Дисгармоничное	10,4	3,8	1,1	2,2	1,6	19,1
Затруднились с ответом	6,6	3,8	1,6	–	1,1	13,1
Итого	57,9	20,8	4,9	8,2	8,2	100

денты в ряде случаев неправильно определяют свою группу здоровья. Так, среди тех, кто имеет хронические заболевания, 18% отнесли себя к первой группе здоровья. В целом около половины (45,5%) затруднились с определением своей группы здоровья, причем данный показатель не зависит от курса обучения ($p > 0,05$).

Респондентам также было предложено высказать свое мнение о возможных мерах по сохранению их здоровья. Форма подачи анкеты и перечень вопросов гарантировали абсолютную анонимность участия в опросе. Именно это обстоятельство, на наш взгляд, позволило получить большое количество предложений по оптимизации данного направления деятельности академии. Наиболее часто респонденты указывали на необходимость изменить организацию занятий физкультурой (48%), расширить перечень диетических блюд в столовой (12%), оптимизировать организацию учебного процесса (8%), внедрить новые формы работы по оздоровлению обучающихся (6%). В ряде анкет (11%) указывалось на частные проблемы, связанные с сохранением здоровья, что позволило принять административные решения по их устранению.

Специалистами центра здоровья академии была проведена сравнительная оценка методики традиционного [1, 2–4, 6–9] и интернет-анкетирования студентов.

Анкетирование в печатном (бумажном) виде во время нахождения студентов в стенах вуза, зачастую на занятиях или во время кураторского часа, в течение отведенного строго ограниченного периода времени имеет недостатки:

- страх «неправильных» ответов, даже при специальном указании на анонимность опроса. Печатный вариант не может гарантировать полную конфиденциальность. Так, ранее проведенное нами исследование [1] показало, что около 17% бумажных анкет содержали персональные данные респондентов вследствие ошибок оформления, что абсолютно исключено при интернет-опросе. Как следствие, в последнем случае студенты более охотно отвечали на вопросы, предполагающие высказывание собственного мнения или указание личных сведений. Так, сравнение частоты использования вариантов ответов показало, что при интернет-опросе студенты в 1,4 раза реже выбирали такой вариант ответа, как «затрудняюсь ответить»;
- отсутствие возможности обдумать ответы, особенно предполагающие высказывание собственного мнения. При интернет-опросе студент сам выбирает, когда, где и насколько быстро заполнить анкету. Данное обстоятельство, наряду с гарантией анонимности, позволило

получить значительное число предложений по оптимизации деятельности администрации вуза. Если при традиционном опросе на 100 анкет приходилось в среднем 6,25 предложения, то при интернет-опросе этот показатель значительно вырос и составил 45,3 предложения;

- отношение участников к анкетированию как к «повинности», что может вызвать негативное отношение к «насаждению» здорового образа жизни. И наоборот, участие в интернет-опросе является абсолютно добровольным, а набор необходимого числа наблюдений во многом зависит от актуальности исследования, интереса и возможности обратной связи. Апробация интернет-опроса подтвердила возможность использования данного способа для сбора заданной информации;
- подмена анкетированием учебного занятия или внеучебного мероприятия, имеющих определенную образовательную или воспитательную ценность;
- игнорирование предпочтений молодежной среды, которая ориентирована на использование интернет-технологий.

Выявлены следующие преимущества использования интернет-опроса:

- экономия временных, материальных и человеческих ресурсов: отсутствует необходимость тиражирования бумажных анкет, привлечения персонала академии к проведению анкетирования, ручного формирования базы данных (ответы на вопросы интернет-анкеты автоматически направляются в базу Excel для последующей обработки);
- автоматизация процесса выбраковки некачественно заполненных анкет (система интернет-опроса позволяет выбрать только один или несколько ответов при заданных автором параметрах, а также не учитывает неполностью оформленные анкеты);
- нивелирование ошибок формирования базы данных, связанных с человеческим фактором;
- полная гарантия анонимности заполнения, что позволяет получить более объективную картину изучаемого явления;
- возможность участия в опросе в любом удобном месте без ограничения времени.

ВЫВОДЫ

Разработанная и апробированная методика интернет-опроса позволила получить необходимую информацию по отдельным аспектам состояния здоровья студентов всех курсов академии. Интернет-опрос является более эффективной, по сравнению с традиционным анкетированием, формой сбора необходимых данных, учитывает особен-

ности обмена информацией в молодежной среде, является предпочтительным способом донесения своего мнения у студентов. При этом анонимность исследования позволяет объективировать результаты, особенно по наиболее личным и зачастую скрываемым проблемам (например,

наличие вредных привычек, сексуальное поведение, психологическое состояние). В дальнейшем планируется продолжение работы по изучению состояния здоровья студентов, их образа жизни и предложений по оптимизации здоровьесберегающей деятельности вуза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурсикова, Д. В. Особенности образа жизни студентов-первокурсников / Д. В. Бурсикова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т. 15, № 4. – С. 5–7.
2. Ишмухаметов, И. Б. Сравнительный анализ состояния здоровья и образа жизни студентов / И. Б. Ишмухаметов // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. – 2015. – № 3 (121). – С. 42–46.
3. Образ жизни и здоровье студентов / Н. А. Ермакова, П. И. Мельниченко, Н. И. Прохоров [и др.] // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 6. – С. 558–563.
4. Прокопенко, Л. А. Самооценка образа жизни студентов ТИ (Ф) СВФУ / Л. А. Прокопенко, К. А. Полкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11-3. – С. 548–551.
5. Состояние и проблемы здоровья подростков России / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, В. Ю. Альбицкий [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – № 6. – С. 10–14.
6. Спиридонов, Е. А. Об эффективности управления процессами оздоровления и здоровьесбережения / Е. А. Спиридонов, Р. И. Жданов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2016. – Т. 24, № 5. – С. 287–292.
7. Старков, Ю. В. Анализ факторов формирования здоровья студенческой молодежи / Ю. В. Старков, А. А. Мугатарова // Экономика и предпринимательство. – 2014. – № 6 (47). – С. 379–382.
8. Томилова, М. И. Особенности отношения к здоровью студентов первого и выпускного курсов лечебного факультета / М. И. Томилова, И. А. Новикова // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 558–563.
9. Чернышков, Д. В. Основные аспекты здоровья и здоровьесбережения студентов-медиков / Д. В. Чернышков, О. Ю. Проценко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – С. 738.

THE EXPERIENCE OF THE EXAMINATION OF SOME ASPECTS OF HEALTH STATUS IN STUDENTS BY ANONYMOUS INTERNET-QUESTIONNAIRES

E. K. Baklushina, D. V. Bursikova

ABSTRACT *Objective* – to approbate the technique of anonymous internet-questionnaires in order to obtain the necessary information concerning various aspects of healthy life style in students.

Material and methods. Internet-questionnaire concerning students' health status was performed by specially developed application form using Google Forms within one semester of 2016/2017 academic year. The application form was placed on <http://www.isma.ivanovo.ru> (free access); the information about the questionnaire was passed to the dean' offices and network social groups. 287 students participated in the study. Analytical and statistical techniques were used in the estimation of the results.

Results. The data concerning health status of the respondents, chronic diseases prevalence, physical development were obtained in the course of the investigation. The calculation of body mass index by Quetelet index demonstrated the subjectivity of self-estimation, one third of the respondents (39,6%) failed in the proper evaluation of their physical development.

The examined students made many suggestions concerning the optimization of the Academy's activity in the sphere of health preservation; these suggestions had both general organizational significance and particular characteristics. Some advantages of the innovative technique of the information receipt were marked in the comparison of internet-questionnaire with the traditional one; these advantages were in the first place connected with the economy of time, material and man-power resources, the increase of the quality of the forms filling in and the decrease the percentage of their spoilage and the observation of absolute anonymity.

Conclusions. The developed and approbated technique of anonymous internet-questionnaire allowed to receive the necessary information concerning particular aspects of the students health status. In the comparison with traditional inquire Internet-questionnaire was proved to be the most effective form of necessary data collection, it took into account the peculiarities of information exchange in youth environment and it was the preferable mode to bring their opinion in students.

Key words: questionnaire, health status self-estimation, physical development, Internet-questionnaire, new information technologies.

Вопросы общей патологии

УДК 612.015.11-02:617-001.3/6-08]-092.9

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ЖИВОТНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА В РАННИЙ И ПОЗДНИЙ ПЕРИОД ПОЛИТРАВМЫ

Г. Н. Степанова*,
С. Р. Пидручная, доктор медицинских наук

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского Минздрава Украины», 46001, Украина, г. Тернополь, пл. Воли, д. 1

РЕЗЮМЕ *Цель* – исследовать состояние перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной защиты в ранние и поздние сроки политравмы у животных разного возраста.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на 60 нелинейных белых крысах-самцах разного возраста (3, 6 и 24 мес.), у которых воспроизведена политравма. Уровень малонового диальдегида, супероксиддисмутазы и каталазы исследовался через 1, 3, 24 часа и через 14 суток после травмы.

Результаты. В ранние сроки (1, 3 и 24 часа) содержание малонового диальдегида повышалось у животных всех возрастов, достигая максимального значения через 24 часа у крыс 3-месячного возраста. Активность супероксиддисмутазы возрастала через 3 часа после политравмы с последующим резким снижением через 24 часа, особенно в группе молодых животных. Активность каталазы в сыворотке крови увеличивалась на протяжении всех исследуемых сроков с максимальным значением через 24 часа и последующей тенденцией к нормализации на 14-е сутки. Запасы фермента в печени истощались, о чем свидетельствует резкое снижение его активности через 1, 3 и 24 часа с последующим ростом активности на 14-е сутки.

Выводы. Выявленная динамика показателей перекисного окисления липидов и реакции системы антиоксидантной защиты в разные периоды травматической болезни у животных различных возрастов свидетельствует о возрастных различиях преимущественно в системе антиоксидантной защиты, заключающихся в наибольшей ее активности в репродуктивном периоде и ее недостаточности в стадии инволютивных изменений.

Ключевые слова: политравма, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза.

* Ответственный за переписку (corresponding author): h_stepanova@ukr.net

За последние десятилетия травматизм в разных странах мира помолодел и стал одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем [12, 13]. Возраст является важным фактором, влияющим как на распространенность, так и на тяжесть последствий травм. Наибольшую распространенность травматизм имеет среди детей и лиц трудоспособного возраста; как причина смерти и инвалидности он сильно опережает у этих категорий населения и сердечно-сосудистые заболевания (в 10 раз), и новообразования (в 20 раз) [4]. Установлена прямая корреляция между возрастом и уровнем летальности у пострадавших с политравмой [3, 8].

Сегодня достаточно тщательно изучены и описаны характеристики травматического процесса, но практически не исследовано влияние возраста пострадавших от политравмы на процессы пере-

кисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в ранние и поздние сроки, до конца не выяснены особенности патогенетических механизмов и биохимических показателей в зависимости от возраста больных и сроков травматической болезни, хотя среди пострадавших велика доля лиц молодого и трудоспособного возраста.

Цель данного исследования – изучить процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы защиты у крыс разного возраста в ранние и поздние сроки политравматического поражения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на базе центральной научно-исследовательской лаборатории Терно-

польского государственного медицинского университета им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины. Использованы 60 нелинейных белых крыс-самцов, разделенных на 3 экспериментальные и 3 контрольные группы, по 10 крыс в каждой, соответственно молодого (возраст 3 мес.), среднего (6 мес.) и старшего (24 мес.) возраста. Интактные группы содержали в стандартных условиях вивария.

Моделирование политравмы проводили под тилопентал-натриевым обезболиванием (60 мг на кг массы) в асептических условиях. У животных вызывали кровотечение из бедренной вены (около 20% объема циркулирующей крови), 1 мл которой вводили в паранефральную клетчатку для воспроизведения эндогенной интоксикации. Далее из оперативного доступа щипцами Люэра ломали левую бедренную кость, рану на бедре зашивали.

Процессы перекисного окисления оценивали по содержанию тиобарбитурореактивных веществ (малонового диальдегида, МДА) в крови животных по методике В. Б. Гаврилова, М. И. Мишкорудной [1]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методике С. Чевари [7]. Активность каталазы в крови и в печени определяли по методике М. А. Королюка и соавт. [5].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica for Windows версии 10.0 (StatSoft Inc., США). Для каждой исследуемой группы вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и погрешность средней арифметической величины (m). Для проверки статистических гипотез применяли параметрические методы, использовали t -критерий Стьюдента.

Все экспериментальные исследования выполнены с учетом Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследований и других научных целей (1986) [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружено статистически значимое увеличение уровня МДА в сыворотке крови крыс экспериментальных групп на всех сроках после моделирования политравмы (табл.). Через 1 час после политравмы содержание МДА выросло у животных всех трех экспериментальных групп по сравнению с контролем. Наиболее высокое значение показателя мы зафиксировали в группе молодых животных (выше в 1,8 раза по сравнению с интактными). В группах 6- и 24-месячных животных содержание МДА в сыворотке крови статистически значимо возросло в 1,6 раза. Через 3 часа после политравмы у 3-месячных крыс содержание МДА

в крови увеличилось по сравнению с интактными животными в 2,1 раза, у 6- и 24-месячных – в 1,9 и 1,7 раза соответственно. Максимальное значение зарегистрировано через 24 часа после политравмы; в группе 3-месячных животных – выше в 2,6 раза по сравнению с интактными животными, в группе 6-месячных – в 2 раза, в группе 24-месячных – в 1,85 раза. На 14-е сутки эксперимента сохранялись статистически значимые различия с интактными животными в группах 3- и 6-месячных крыс.

Активность СОД также статистически значимо изменялась во всех возрастных группах в течение эксперимента (табл.). В гомогенате печени подопытных крыс всех трех групп в течение первого часа после начала опыта увеличивалась активность СОД по сравнению с интактными животными. Через 1 час после политравмы этот показатель вырос в 1,8 раза у 3-месячных крыс, в 1,6 и 1,3 раза – у 6- и 24-месячных крыс соответственно. Максимальное повышение показателя зафиксировано через 3 часа после начала эксперимента: в 2,3; 2,1 и 1,9 раза соответственно у 3-, 6- и 24-месячных крыс. Через 24 часа после начала эксперимента выявлено снижение активности СОД ниже исходного уровня у всех групп. На 14-е сутки активность СОД во всех группах статистически значимо увеличилась и не имела различий с контролем.

Активность каталазы – фермента, который выполняет функцию разрушения токсического пероксида водорода, статистически значимо изменялась в возрастных группах в течение эксперимента (табл.). Снижение активности каталазы в печени травмированных крыс в течение первого часа происходило во всех трех экспериментальных группах. В этот период активность энзима у 3-месячных животных уменьшилась в 2 раза в сравнении с таковой у интактных животных, у 6- и 24-месячных – в 1,5 раза. Через 3 часа после политравмы произошло статистически значимое уменьшение активности каталазы в печени в 2,2; 2,6 и 1,7 раза соответственно у 3-, 6- и 24-месячных крыс. Через 24 часа после политравмы зафиксировано статистически значимое снижение активности каталазы в печени подопытных крыс. На 14-е сутки во всех возрастных группах активность фермента не отличалась от таковой в контроле. Активность каталазы в сыворотке крови 3-месячных крыс через 1 час после политравмы выросла в 3 раза по сравнению с интактными животными, через 3 часа – в 4,3 раза, а у 6- и 24-месячных – в 3,4 и 1,7 раза соответственно. На 14-е сутки во всех возрастных группах активность фермента в крови уменьшилась и у взрослых крыс вернулась к исходному уровню.

Таблица. Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в условиях моделирования политравмы в ранние и поздние сроки у крыс разных возрастных групп, $M \pm m$

Срок исследования	МДА, ед./мл	СОД, ед./мг	Каталаза	
			в крови, мккат/л	в печени, мккат/кг
у 3-месячных крыс				
Контроль	2,55 ± 0,45	0,72 ± 0,15	0,30 ± 0,05	0,20 ± 0,04
1 час	4,67 ± 0,46*	1,36 ± 0,23*	0,90 ± 0,08*	0,10 ± 0,03*
3 часа	5,42 ± 0,83*	1,69 ± 0,18*	1,30 ± 0,07*	0,09 ± 0,01*
24 часа	6,56 ± 0,70*	0,41 ± 0,08*	1,50 ± 0,20*	0,07 ± 0,02*
14-е сутки	3,55 ± 0,44*	0,86 ± 0,14	0,70 ± 0,25*	0,16 ± 0,02
у 6-месячных крыс				
Контроль	3,41 ± 0,59	1,18 ± 0,21	0,58 ± 0,15	0,51 ± 0,05
1 час	5,56 ± 0,68*	1,93 ± 0,08*	1,30 ± 0,07*	0,35 ± 0,05*
3 часа	6,37 ± 0,91*	2,52 ± 0,19*	1,80 ± 0,24*	0,20 ± 0,05*
24 часа	7,02 ± 0,65*	0,90 ± 0,12*	2,23 ± 0,15*	0,10 ± 0,04*
14-е сутки	3,68 ± 0,43	1,42 ± 0,32	1,11 ± 0,16*	0,42 ± 0,06
у 24-месячных крыс				
Контроль	4,53 ± 0,82	1,9 ± 0,21	1,15 ± 0,30	1,23 ± 0,30
1 час	7,13 ± 1,38*	2,58 ± 0,21*	1,53 ± 0,14*	0,83 ± 0,13*
3 часа	7,88 ± 0,92*	3,70 ± 0,36*	2,04 ± 0,25*	0,72 ± 0,12*
24 часа	8,42 ± 1,63*	1,39 ± 0,18*	2,49 ± 0,44*	0,61 ± 0,09*
14-е сутки	4,74 ± 1,24	2,03 ± 0,48	1,36 ± 0,42	1,10 ± 0,28

Примечание: * – различия с контролем статистически значимы ($p < 0,005$).

Таким образом, у крыс 3-месячного возраста отмечалась значительная активация процессов перекисного окисления липидов на фоне уменьшения защитных ресурсов антиоксидантной системы. Такие изменения можно объяснить незрелостью адаптационно-защитных механизмов молодого организма. У взрослых крыс наблюдалась адекватная реакция обеих систем на поражение. Это можно объяснить зрелостью организма у взрослых животных. В процессе онтогенеза у животных старшего возраста значительно истощался потенциал антиоксидантов, поэтому отмечалась гиперергическая активация процессов липопероксидации. Отмеченные различия свидетельствуют о наибольшей активно-

сти антиоксидантной системы в репродуктивном периоде и ее снижении в стадии инволютивных изменений.

ВЫВОДЫ

Выявленная динамика показателей перекисного окисления липидов и реакции системы антиоксидантной защиты в разные периоды травматической болезни у животных различных возрастов свидетельствует о возрастных различиях преимущественно в системе антиоксидантной защиты, заключающихся в наибольшей ее активности в репродуктивном периоде и ее недостаточности в стадии инволютивных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
2. Ельский, В. Н. Патологическая физиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский, А. М. Кардаш, Г. А. Гордоник ; под ред. В. И. Черния. – Донецк : Новый мир, 2004. – 200 с.
3. Левченко, Т. В. Анализ госпитальной летальности и качества клинической диагностики у пострадавших с политравмой / Т. В. Левченко, С. А. Кравцов, А. Н. Корнев [и др.] // Политравма. – 2014. – № 3. – С. 24–40.
4. Лихтерман, Л. Б. Черепно-мозговая травма / Л. Б. Лихтерман. – М. : Медицинская газета, 2003. – 358 с.
5. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Пат. 30028 Україна МІЖ, 2006 G 09 B 23/00. Спосіб моделювання політравми / Секела Т. Я., Гуди-

- ма А. А. ; заявник і патентовласник Тернопільський медичний університет. – № У 2007 10471 ; заявл. 21.09.07 ; опубл. 11.02.08, Бюл. № 3. – 4 с.
7. Чевари, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
 8. Шаталин, А. В. Основные факторы, влияющие на летальность у пациентов с политравмой транспортированных в специализированный травматологический центр / А. В. Шаталин, С. А. Кравцов, В. В. Агаджанян // Политравма. – 2012. – № 3. – С. 17–36.
 9. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Strasbourg. Council Treatu Series. – 1987. – № 123. – 52 p.
 10. Experimental traumatic brain injury [Electronic resource] / Christiane Albert-Weissenberaer, Anna-Leena Siren // Experimental&Translational Stroke Medicine. – 2010. – № 2. – P. 16. – URL: <http://www.etsmjournal.com/content/2/1/16>
 11. Identification and description of a novel murine model for polytrauma and shock / L. F. Gentile, D. C. Nacionales, A. G. Cuenca [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41 (4). – P. 1075–1085.
 12. Mortality in severe traumatic brain injury / J. Verchere, S. Blanot, E. Vergnaud [et al.] // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12 (5). – P. 426–427.
 13. Traumatic brain injury and fracture / O. Ek, M. Muhr, A. L. Hulting, K. A. Jansson // Lancet. – 2013. – Vol. 381 (9869). – P. 874.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM IN RATS OF VARIOUS AGES IN EARLY AND LATE PERIODS OF POLYTRAUMA

G. N. Stepanova, S. R. Pidruchnaya

ABSTRACT

Objective – to study the state of lipid peroxidation and the enzymes activity of antioxidant protection system in early and late terms in rats of various ages.

Material and methods. The experimental research was performed in 60 unbred white male rats of various ages (3, 6 and 24 months); all of them were exposed to polytrauma. The level of malon dialdehyde (MDA), superoxide-mutase (SOM) and catalase was examined in 1, 3, 24 hours and in 14 days after the trauma.

Results. In early terms the content of MDA increased in animals of all ages and gained its maximal meaning in 24 hours in rats aged 3 months. The activity of superoxidemutase increased in 3 hours after polytrauma and was followed by marked decrease in 24 hours especially in the group of young animals. The activity of catalase in blood serum increased within all examined terms with maximal meaning in 24 hours and was followed by the tendency to its normalization on the 14th day. The enzyme reserves in the liver were exhausted; and its activity diminishment in 1, 3 and 24 hours which was followed by the activity growth on the 14th day testified to this fact.

Conclusions. The revealed dynamics of lipid peroxidation and the reaction of the antioxidant protection system in different periods of traumatic disease in animals of various ages testified to the presence of age distinctions mainly in the system of antioxidant protection; these distinctions were contained in its great activity in reproductive period and its insufficiency in the stage of involutinal alterations.

Key words: polytrauma, lipid peroxidation, antioxidant protection, malon dialdehyde, superoxidemutase, catalase.

Клиническая медицина

УДК 616.89:575.191

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA II КЛАССА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

И. Н. Фетисова^{1,2*}, доктор медицинских наук,
Т. В. Чаша¹, доктор медицинских наук,
С. С. Межинский¹,
С. Ю. Ратникова¹, кандидат биологических наук,
Н. С. Фетисов^{1,2}

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей полиморфизма генов системы HLA II класса (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) у глубоконедоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, имеющих бронхолегочную дисплазию (БЛД), и определение основных факторов риска формирования данного заболевания.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 97 детей на базе ИвНИИ Мид им. В. Н. Городкова: в I группу вошли дети со сформировавшейся БЛД (n = 50), во II (контрольную) – дети без БЛД (n = 47). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов венозной крови и эпителиальных клеток буккального соскоба, тестирование генов HLA II класса проводили с использованием классической полимеразной цепной реакции.

Результаты. В группе детей со сформировавшейся БЛД было выявлено увеличение частоты встречаемости аллелей *DRB1* 17, *DQB1* 0201, а также сочетаний *DRB1* 17 и *DQB1* 0201, *DRB1* 17 и *DQA1* 0501, что может свидетельствовать об неблагоприятном аддитивном эффекте вышеуказанных генов. У недоношенных новорожденных с БЛД не встречалось сочетание аллелей *DQA1* 0301 и *DQB1* 0501, а в группе выздоровевших детей оно наблюдалось в 13,3% случаев, это позволяет предположить, что данная особенность может выступать в роли генетического фактора, препятствующего формированию БЛД. Выявлены различия между основной и контрольной группами в частоте встречаемости гаплотипа *DRB1-DQA1-DQB1* 01-0101-0501.

Выводы. Присутствие аллелей *DRB1* 17, *DQA1* 0501 и *DQB1* 0201, сочетанное присутствие *DRB1* 17 и *DQB1* 0201, *DRB1* 17 и *DQA1* 0501, а также гаплотипа *DRB1-DQA1-DQB1* 01-0101-0501 в генотипе недоношенного новорожденного является фактором риска формирования бронхолегочной дисплазии и может быть использовано в качестве генетического маркера развития изучаемой патологии.

Ключевые слова: полиморфизм генов, глубоконедоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия, факторы риска, главный комплекс гистосовместимости, генетические факторы.

* Ответственный за переписку (corresponding author): ivgenlab@gmail.com

Увеличение выживаемости недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, обусловленное совершенствованием методов интенсивной терапии и респираторной поддержки в комплексе с применением препаратов экзогенного сурфактанта, актуализирует проблему хронического повреждения легких у данного контингента. Бронхолегочная дисплазия (БЛД, бронхопупьмональная дисплазия, BPD), являясь наиболее распространенной формой хронического заболевания легких в периоде новорожденности, становится одной из

самых значимых причин смерти и инвалидизации детей [5].

Впервые БЛД была описана W. H. Northway и соавт. в 1967 г. как заболевание недоношенных детей, у которых в связи с развившейся в период новорожденности дыхательной недостаточностью потребовалась респираторная поддержка с положительным давлением и использование дополнительного кислорода во вдыхаемой смеси [15]. Изначально БЛД рассматривалась как ятрогенная патология, формирующаяся в результате

повреждающего действия кислорода на незрелые легкие новорожденного при искусственной вентиляции. Однако БЛД встречается и у новорожденных, которым не требовалась эндотрахеальная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с использованием высокого среднего давления в дыхательных путях и токсических концентраций кислорода. Это может объясняться широким внедрением в практику интенсивной терапии стратегий раннего применения препаратов экзогенного сурфактанта в комплексе с неинвазивными способами респираторной поддержки. В современной классификации данная БЛД обозначена как «новая форма БЛД» [15]. Формирование БЛД обусловлено комплексом факторов, среди которых не только тяжесть дыхательных нарушений и способ респираторной терапии, но и врожденная и постнатальная инфекция, нарушение обмена веществ и системной гемодинамики, а также генетическая предрасположенность.

С позиций превентивной медицины БЛД может быть рассмотрена в качестве многофакторного заболевания с преимущественно генетическим влиянием. Об этом свидетельствует значительное количество работ, посвященных поиску маркеров БЛД – полиморфных вариантов генов различных генных систем, в том числе генов главного комплекса гистосовместимости [10–14, 17–19].

Главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) представляет собой группу генов, кодирующих белковые молекулы клеточной мембраны, которые участвуют в распознавании чужеродного агента и развитии иммунного ответа. MHC человека (это лейкоцитарные антигены – human leukocyte antigen, HLA) был открыт в 1952 г. [2]. По современным представлениям, система HLA обеспечивает регуляцию иммунного ответа и выполняет такие важнейшие физиологические функции, как взаимодействие иммунокомпетентных клеток организма, запуск и реализация иммунной реакции.

Комплекс генов HLA расположен на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3), имеет длину 3500 п. н. и включает более 220 генов, относящихся к трем классам (рис.). Все гены комплекса наследуются по кодоминантному типу и характеризуются наличием аллельного полиморфизма. Полигенность и полиаллелизм определяют чрезвычайно широкую индивидуальную вариабельность комплекса HLA и, как следствие, уникальность антигенного состава MHC.

К молекулам II класса системы HLA относят HLA-DR, DQ, и DP. Антигены HLA II класса (альфа-бета-гетеродимеры) обеспечивают взаимодействие антиген-презентирующей клетки с Т-хел-

пером при помощи корцептора CD4+, что ведет к формированию популяции Th1- и Th2-клеток, одни из которых индуцируют развитие гуморального иммунного ответа, а другие являются необходимым компонентом в индукции Т-киллеров [9]. Вместе α - и β -цепи образуют антигенсвязывающую щель, расположенную над консервативной мембранной структурой, которая взаимодействует с CD4+ рецептором на Т-клетках и определяет высокую степень полиморфизма HLA молекул II класса [16]. Эти молекулы главным образом связывают пептиды, произведенные в эндоцитозном компартменте (включая лизосомы), однако значительная часть пептидов может также поступать и из цитоплазмы.

Полигенность, полиаллелизм и одновременная экспрессия с обеих молекул ДНК обуславливают широкую индивидуальную вариабельность указанной группы генов и, как следствие, уникальность антигенного состава комплекса HLA [4].

Необходимо отметить, что система HLA не только одна из наиболее полиморфных генных систем, но и наиболее полифункциональная. В многочисленных работах показана ее роль в контроле иммунного ответа, идентификации и презентации антигенов, регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма, синтеза стероидных гормонов и цАМФ. Нарушение данных функций способствует развитию ряда заболеваний, преимущественно аутоиммунных, инфекционно-воспалительных и онкологических. Установлено, что перечисленные выше заболевания чаще имеют ассоциативную связь именно с молекулами HLA II класса. В современной научной литературе накоплены сведения об ассоциации определенных аллельных вариантов генов системы HLA с развитием соматической патологии, различными формами нарушения мужской и женской фертильности, нарушением репродуктивной функции в супружеской паре [3, 7, 8].

Публикации, посвященные причастности генов системы HLA к реализации БЛД, крайне немногочисленны. Согласно имеющимся данным, роль генов HLA противоречива, что, как нам кажется, обусловлено различиями при формировании выборки пациентов с подобными полиэтиологическими нарушениями и полиморфностью изучаемой генетической системы. Так, в работе П. В. Панова установлена положительная ассоциация между развитием БЛД и определенными аллелями локусов *A, B, DRB1* региона HLA [6]. Причастность генов системы HLA к формированию хронического повреждения легких у новорожденного продемонстрирована в пилотном исследовании G. Rocha и соавт. Присутствие в генотипе HLA-*DRB1*01* и HLA-*A*68, -B*51, -C*14*, согласно представлен-

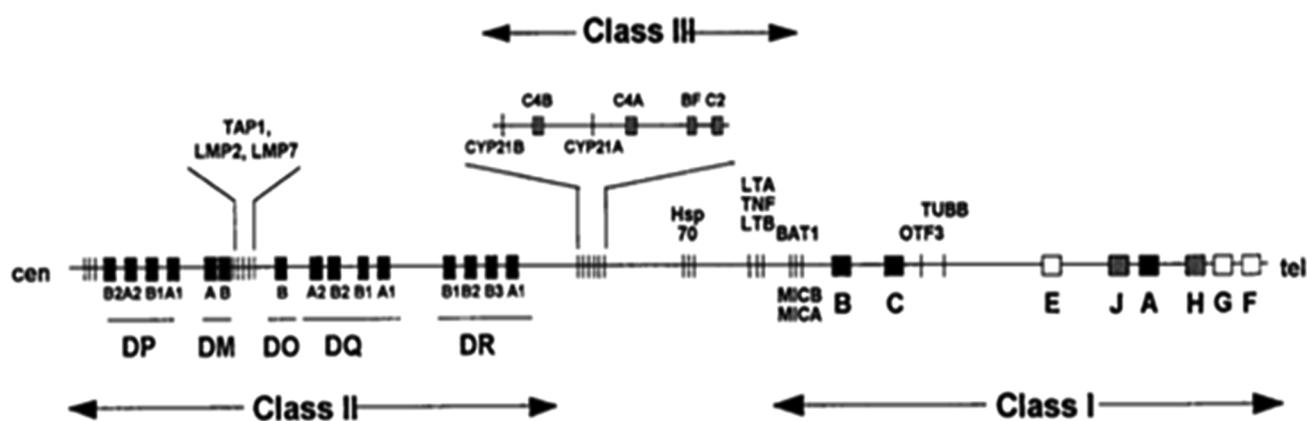


Рис. Расположение различных локусов HLA-комплекса на 6-й хромосоме

ным данным, повышает риск развития БЛД у детей со сроком гестации менее 32 недель [14]. Учитывая дефицит сведений об ассоциации генов системы гистосовместимости с развитием БЛД и отсутствие исследований, посвященных другим локусам указанной системы, изучение иммуногенетических аспектов реализации формирования и тяжести течения БЛД является актуальным.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей полиморфизма генов системы HLA II класса (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) у глубоко недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, имеющих БЛД, и определение основных факторов риска формирования данного заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было проведено комплексное обследование 97 недоношенных детей, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Критерии включения в исследование: масса тела при рождении менее 1500 г, гестационный возраст 24–32 недели, потребность в пролонгированной респираторной терапии и отсутствие врожденных пороков развития. Основными диагностическими критериями БЛД являлись потребность в дополнительном кислороде в возрасте 28 суток и старше, характерные рентгенологические признаки в первые месяцы жизни. Гестационный возраст определялся с использованием даты последней менструации и данных ультразвукового обследования.

Все обследованные недоношенные дети были разделены на две клинические группы: I – дети со сформировавшейся БЛД ($n = 50$), II (контрольная) – дети без БЛД ($n = 47$). Очень низкую мас-

су тела при рождении имели 42 ребенка (43,3%), экстремально низкую – 52 (53,6%), критически низкую – 3 (31%). Средняя масса тела при рождении составила у детей I группы 959,5 [830–1100] г, у детей II группы (контроль) – 1278 [984–1400] г, ($p < 0,0001$); средняя длина тела – соответственно 34 [33–36] и 38 [35–40] см ($p < 0,0001$).

Дыхательные нарушения, требующие неинвазивной респираторной терапии (CPAP, BiLevel), имелись у 25 детей (25,8%), комбинированной схемы респираторной поддержки (CPAP, BiLevel + эндотрахеальная CMV) – у 40 (41,2%), эндотрахеальной CMV – у 13 (13,4%), высокочастотной осцилляционной вентиляции (HFOV) – у 7 (7,2%), низкочастотной терапии кислородом – у 12 (12,4%).

Лечение и обследование осуществлялось в соответствии с протоколом оказания медицинской помощи детям с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Рутинное клинико-инструментальное и лабораторное обследование включало клинический и биохимический анализ крови, анализ кислотно-основного состояния и газового состава артериализированной крови, рентгенографию органов грудной клетки, нейросонографию, эхоКГ, УЗИ внутренних органов.

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов венозной крови и эпителиальных клеток буккального соскоба с использованием реактивов для выделения D1Atom DNA Prep 100 по алгоритму производителя. Тестирование генов HLA II класса в локусах *DRB1*, *DQA1* и *DQB1* проводили с использованием классической полимеразной цепной реакции (электрофорез в 7%-ном акриламидном геле).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2003, версия 7,0, GenStat., MedCalc. Для сравнения распределения ча-

стот аллелей генов HLA II класса, оцениваемых в двух выборках, был использован тест Фишера. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$. Для оценки влияния отдельных факторов на риски развития заболевания осуществлялся расчет отношения шансов (OR), скорректированного методом условной оценки максимального подобия, с 95%-ным доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе детей со сформировавшейся БЛД было выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости аллели *DRB1* 17 (25,5% при БЛД и 6,5% в контроле, $p = 0,022$, OR = 4,376 (1,371–13,974), табл. 1).

Среди аллелей локуса *DQA1* наибольшее различие зафиксировано между частотами встречаемости аллели *DQA1* 0501 у недоношенных новорожденных с БЛД и без таковой (47,8 и 28,9% соответственно), однако оно не было статистически значимым ($p = 0,085$), что, возможно, объясняется недостаточным числом наблюдений (табл. 2).

Изучение частот встречаемости аллелей гена *DQB1* показало, что у детей с БЛД статистически значимо чаще, чем в контроле, встречалась аллель *DQB1* 0201 (40,8 и 19,6% соответственно, $p = 0,028$, OR = 2,743 (1,138–6,613), табл. 3).

Анализ совместного присутствия в генотипе определенных аллелей системы HLA II класса показал, что сочетание *DRB1* 17 и *DQB1* 0201 статистически значимо чаще встречается в группе

детей с БЛД, чем у выздоровевших (23,4 и 4,3% соответственно, $p = 0,014$, OR = 5,608 (1,566–20,079)), что может свидетельствовать о неблагоприятном аддитивном эффекте вышеуказанных генов и значительном увеличении риска хронического повреждения легочной ткани.

Установлено, что частота встречаемости совместного присутствия аллелей *DRB1* 17 и *DQA1* 0501 также статистически значимо выше в группе детей с БЛД, чем у детей без БЛД (20,0 и 4,4% соответственно, $p = 0,044$, OR = 4,529 (1,217–16,855)).

Среди недоношенных новорожденных, у которых сформировалась БЛД, сочетанное наличие в генотипе аллелей *DQA1* 0301 и *DQB1* 0501 не было обнаружено, а в группе выздоровевших детей вышеуказанное сочетание встретилось в 13,3% случаев ($p = 0,012$). Предполагаем, что данная особенность может выступать в роли генетического фактора, препятствующего формированию БЛД.

Сравнение групп пациентов с БЛД и выздоровевших новорожденных между собой выявило статистически значимые различия между основной и контрольной группами в частоте встречаемости гаплотипа *DRB1-DQA1-DQB1* 01-0101-0501. Эта комбинация аллелей встречалась у 20,0% обследованных с БЛД и всего у 4,4% детей без БЛД ($p = 0,028$, OR = 4,529 (1,217–16,855)).

ВЫВОДЫ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что присутствие аллелей *DRB1* 17,

Таблица 1. Частота встречаемости аллелей в локусе *DRB1* у глубоконедоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией и в контроле

Аллель	Дети с БЛД (n = 47)		Контроль (n = 46)		p	OR, 95% ДИ (OR _{min} –OR _{max})
	абс.	%	абс.	%		
01	11	23,4	7	15,2	0,432	1,659 (0,614–4,481)
04	9	19,1	10	21,7	0,802	0,858 (0,325–2,265)
07	6	12,8	7	15,2	0,773	0,825 (0,273–2,495)
08	1	2,1	2	4,3	0,617	0,574 (0,095–3,456)
09	3	6,4	1	2,2	0,617	2,386 (0,434–13,109)
10	2	4,3	5	10,9	0,267	0,415 (0,099–1,728)
11	9	19,1	11	23,9	0,621	0,762 (0,293–1,978)
12	0	0	3	6,5	0,117	0,131 (0,014–1,229)
13	16	34,0	13	28,3	0,656	1,300 (0,553–3,054)
14	1	2,1	2	4,3	0,617	0,574 (0,095–3,456)
15	11	23,4	11	23,9	1,000	0,973 (0,379–2,498)
16	3	6,4	4	8,7	0,714	0,743 (0,187–2,949)
17	12	25,5	3	6,5	0,022	4,376 (1,371–13,974)

Примечание: расхождение в числе наблюдений объясняется тем, что при проведении молекулярно-генетического обследования результаты были получены не у всех детей ввиду наличия технических артефактов.

Таблица 2. Частота встречаемости аллелей в локусе *DQA1* у глубоконедоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией и в контроле

Аллель	Дети с БЛД (n = 46)		Контроль (n = 45)		p	OR, 95% ДИ (OR _{min} –OR _{max})
	абс.	%	абс.	%		
0101	13	28,3	9	20,0	0,464	1,548 (0,610–3,929)
0102	10	21,7	14	31,1	0,349	0,625 (0,252–1,550)
0103	16	34,8	19	42,2	0,522	0,735 (0,322–1,681)
0201	9	19,6	8	17,8	1,000	1,118 (0,413–3,028)
0301	12	26,1	15	33,3	0,497	0,713 (0,297–1,713)
0401	1	2,2	1	2,2	1,000	0,978 (0,061–15,633)
0501	22	47,8	13	28,9	0,085	2,211 (0,957–5,109)

Примечание: расхождение в числе наблюдений объясняется тем, что при проведении молекулярно-генетического обследования результаты были получены не у всех детей ввиду наличия технических артефактов.

Таблица 3. Частота встречаемости аллелей в локусе *DQB1* у глубоконедоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией и в контроле

Аллель	Дети с БЛД (n = 49)		Контроль (n = 46)		p	OR, 95% ДИ (OR _{min} –OR _{max})
	абс.	%	абс.	%		
0201	20	40,8	9	19,6	0,028	2,743 (1,138–6,613)
0301	16	32,7	13	28,3	0,663	1,222 (0,524–2,850)
0302	7	14,3	9	19,6	0,588	0,697 (0,248–1,954)
0303	1	2,0	3	6,5	0,351	0,384 (0,069–2,156)
0304	0	0	1	2,2	0,484	0,306 (0,033–2,862)
0305	1	2,0	0	0	1,000	2,876 (0,343–24,105)
0401	3	6,1	1	2,2	0,618	2,283 (0,421–12,368)
0501	10	20,4	15	32,6	0,244	0,540 (0,221–1,321)
0502	4	8,2	3	6,5	1,000	1,229 (0,328–4,609)
0503	1	2,0	2	4,3	0,609	0,551 (0,089–3,400)
0504	0	0	1	2,2	0,484	0,306 (0,033–2,862)
0601	5	10,2	4	8,7	1,000	1,167 (0,349–3,908)
0602	23	46,9	23	50,0	0,838	0,887 (0,403–1,952)

Примечание: расхождение в числе наблюдений объясняется тем, что при проведении молекулярно-генетического обследования результаты были получены не у всех детей ввиду наличия технических артефактов.

DQA1 0501 и *DQB1* 0201, сочетанное присутствие *DRB1* 17 и *DQB1* 0201, *DRB1* 17 и *DQA1* 0501, а также гаплотипа *DRB1-DQA1-DQB1* 01-0101-0501 в генотипе недоношенного новорожденного является фактором риска формирования бронхолегочной дисплазии и может быть использовано в качестве генетического маркера развития изучаемой патологии. Таким образом, на сегодняшний день можно говорить о том, что в формировании неблагоприятного генетического фона, предрас-

полагающего к данной патологии, участвуют гены главного комплекса гистосовместимости. Раннее исследование генов HLA II класса может быть использовано для персонализации подхода к тактике проведения респираторной поддержки, сурфактантной и противовоспалительной терапии, что позволит оптимизировать лечебно-диагностический процесс, минимизировать агрессивные факторы интенсивной терапии и снизить заболеваемость бронхолегочной дисплазией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхолегочная дисплазия у детей : Научно-практическая программа. – М., 2012. – 81 с.
2. Введение в молекулярную медицину : [монография] / В. Л. Ижевская [и др.] ; под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2004. – С. 319–337.
3. Значение генов главного комплекса гистосовместимости на этапе культивирования эмбрионов в программе экстракорпорального оплодотворения / А. И. Малышкина, И. Н. Фетисова, М. А. Липин, Ж. А. Дюжев, С. Ю. Ратникова // Вестник Иванов-

- ской государственной медицинской академии. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 21–24.
4. Коненков, В. И. Медицинская и экологическая иммуногенетика / В. И. Коненков. – Новосибирск : СО РАМН, 1999. – 250 с.
 5. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия и ее исходы у детей / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко, Е. А. Дегтярева // Лекции по педиатрии / под ред. В. Ф. Демина [и др.]. Т. 5. Болезни органов дыхания. – М. : РГМУ, 2005. – С. 23–51.
 6. Панов, П. В. Перинатальные и иммунологические факторы риска бронхолегочной дисплазии / П. В. Панов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 36–40.
 7. Фетисова, И. Н. Полиморфизм генов HLA II класса в семьях с привычной потерей беременности / И. Н. Фетисова, М. Л. Добрынина, Ж. А. Дюжев // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2–3. – С. 323–324.
 8. Фетисова, И. Н. Полиморфизм генов HLA II класса у мужчин с тяжелыми формами патозооспермии / И. Н. Фетисова // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 19, № 2–3. – С. 267.
 9. Хаитов Р. М. Система генов HLA и регуляция иммунного ответа / Р. М. Хаитов, Л. П. Алексеев // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 8. – С. 7–16.
 10. Association of a vascular endothelial growth factor polymorphism with the development of bronchopulmonary dysplasia in Japanese premature newborns / K. Fujioka, A. Shibata, T. Yokota, T. Koda, M. Nagasaka, M. Yagi, Y. Takeshima, H. Yamada, K. Iijima, I. Morioka // Sci. Rep. – 2014. – Vol. 4. – P. 4459.
 11. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia / M. H. Manar, M. R. Brown, T. W. Gauthier, L. A. Brown // J. Perinatol. – 2004. – Vol. 24, № 12. – P. 800.
 12. Association of interferon gamma T+874A and interleukin 12 p40 promoter CTCTAA/GC polymorphism with the need for respiratory support and perinatal complications in low birthweight neonates / G. Bokodi, L. Derzbach, I. Bányász, T. Tulassay, B. Vászárhelyi // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2007. – Vol. 92, № 1. – P. F25–29.
 13. GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms as major risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a Chinese Han population / X. Wang, W. Li, W. Liu, B. Cai, T. Cheng, C. Gao, L. Mo, H. Yang, L. Chang // Gene. – 2014. – Vol. 533, № 1. – P. 48–51.
 14. HLA and Bronchopulmonary Dysplasia Susceptibility: A Pilot Study / G. Rocha, E. Proença, A. Areias, F. Freitas, B. Lima, T. Rodrigues, H. Alves, H. Guimarães // Disease Markers. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 199–203.
 15. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia / W. H. Northway, R. B. Moss, K. B. Carlisle [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 93–99.
 16. Structure and function of murine class II major histocompatibility complex genes / R. N. Germain, N. S. Braunstein, M. A. Brown, L. H. Glimcher, R. I. Lechler [et al.] // Mt. Sinai. J. Med. – 1986. – Vol. 53, № 3. – P. 194–201.
 17. Surfactant protein B gene polymorphisms is associated with risk of bronchopulmonary dysplasia in Chinese Han population / S. Zhang, X. Zhang, Q. Li, X. Kong, Y. Zhang, X. Wei, J. Song, Z. Feng // J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 2971–1978.
 18. The Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion polymorphism is not associated with an increased risk of death or bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight infants / K. Yanamandra, J. Loggins, R. J. Baier // BMC Pediatr. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 26.
 19. Turk Polymorphisms of surfactant protein A genes and the risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // B. Weber, A. Borkhardt, S. Stoll-Becker, I. Reiss, L. Gortner // J. Pediatr. – 2000. – Vol. 42, № 3. – P. 181–185.

GENE POLYMORPHISM OF HLA SYSTEM OF II CLASS IN PREMATURE NEWBORNS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

I. N. Fetisova, T. V. Chasha, S. S. Mezhinsky, S. Yu. Ratnikova, N. S. Fetisov

ABSTRACT Objective – to examine the peculiarities of gene polymorphism of HLA system of II class (DRB1, DQA1, DQB1) in deeply premature newborns with body mass in birth lower than 1500 g with bronchopulmonary dysplasia (BPD) and to determine the general risk factors for this diseases formation.

Material and methods. Complex examination was performed in 97 infants in the Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood; infants with formed BPD were enrolled in the first group (n = 50), infants without BPD (n = 47) were enrolled into the second group. Genome DNA was isolated from lymphocytes of venous blood and epithelial cell of buccal brushings, test of gene of HLA system of II class were performed by classic polymerase chain reaction.

Results. The increase of prevalence of DRB1 17, DQB1 0201 alleles and combinations of DRB1 17 and DQB1 0201, DRB1 17 and DQB1 0501 were revealed; this fact was allowed to testify to unfavorable additive effect of the above mentioned alleles. There was no combination of DQA1 0301, DQB1 0501 alleles in premature newborns with BPD; in the group of recovered infants it was observed in 13,3% cases; this fact allowed to suggest that this peculiarity might act as genetic factor which could prevent BPD development. The differences between the main and the control groups in the prevalence DRB1-DQA1-DQB1 haplotype were revealed.

Conclusions. The presence of DRB1 17, DQA1 0501 and DQB1 0201 alleles, combined presence of DRB1 17 and DQB1 0201, DRB1 17 and DQB1 0501 also the presence of DRB1-DQA1-DQB1 01-0101-0501 haplotype in the genotype of the preterm infant was proved to be the risk factor for bronchopulmonary dysplasia development and was allowed to be used as the genetic marker for the studied pathology development.

Key words: gene polymorphism, deeply premature infants, bronchopulmonary dysplasia, risk factors, main complex of histocompatibility, genetic factors.

УДК 618

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Н. В. Харламова*, доктор медицинских наук,
Т. В. Чаша, доктор медицинских наук,
И. А. Панова, доктор медицинских наук,
Е. А. Рокотянская, кандидат медицинских наук,
Н. А. Шилова, кандидат медицинских наук,
М. А. Ананьева, кандидат медицинских наук

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

РЕЗЮМЕ Целью исследования явилось изучение состояния здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами при беременности.

Материал и методы. Обследован 151 новорожденный ребенок. В I группу вошло 42 ребенка от матерей с хронической артериальной гипертензией (АГ), во II группу – 64 новорожденных от матерей с умеренной преэклампсией, в III группу – 45 новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией. Проведено клинико-функциональное обследование в неонатальном периоде: использовались клинические методы исследования, нейросонография, эхокардиография.

Результаты. Новорожденные от матерей с преэклампсией, особенно тяжелой, чаще рождаются недоношенными, в том числе с экстремально низкой массой тела, с признаками асфиксии, имеют синдром задержки внутриутробного развития, перинатальное поражение ЦНС, а именно церебральную ишемию II и III степени, внутричерепные кровоизлияния, респираторные нарушения, требующие длительной респираторной поддержки.

Выводы. Гипертензивные расстройства у матери во время беременности (хроническая артериальная гипертензия, умеренная и тяжелая преэклампсия) неблагоприятно влияют на состояние здоровья их новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные, беременность, гипертензивные расстройства, преэклампсия.

* Ответственный за переписку (corresponding author): nataliakhar13@yandex.ru

Гипертензивные расстройства во время беременности встречаются с частотой около 10%; частота преэклампсии составляет 2–8% [1]. По данным Министерства здравоохранения РФ, гипертензивные осложнения беременности занимают 4-е место в списке причин материнской смертности в течение последнего десятилетия [2]. Кроме того, они являются причиной тяжелой заболеваемости, инвалидизации матерей и их детей [4, 5]. Поскольку частота нарушений физического, психосоматического развития преждевременно рожденных детей достаточно высока, так же как и риск развития у них в будущем соматических заболеваний [3], то эта проблема является значимой не только в медицинском, но и в социальном плане.

Цель исследования – изучение состояния здоровья новорожденных, родившихся от матерей с гипертензивными расстройствами: хронической артериальной гипертензией, умеренной и тяжелой преэклампсией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 151 новорожденный; в I группу вошло 42 ребенка от матерей с хронической артериальной гипертензией (АГ), во II группу – 64 новорожденных от матерей с умеренной преэклампсией, в III группу – 45 новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией. Проведено клинико-функциональное обследование детей в неонатальном периоде: использовались клинические методы исследования, нейросонография, эхокардиография.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием компьютерных программ MS Excel, Statistica 6.0. Из совокупности данных рассчитывались следующие показатели: средняя арифметическая вариационного ряда (M) и её ошибка (m), среднее квадратичное отклонение (σ). Достоверность различий оценивали параметрическими методами для различных дисперсий по критерию Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе женщин с хронической АГ большинство детей родилось в срок (73,8%), средний гестационный возраст новорожденных составил 37 ± 3 нед. Недоношенными родились только 11 (26,2%) детей, из них на сроке гестации 34–36 недель – 7 детей, менее 34 нед. – 4 ребенка, в том числе менее 28 недель – 1. Средняя масса доношенных новорожденных составила $3314,8 \pm 478,2$ г, недоношенных – $1965,7 \pm 825,2$. Детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) было 2 (4,8%), с очень низкой массой тела (ОНМТ) – 2 (4,8%). Синдром задержки внутриутробного развития (СЗВУР) диагностирован у 9 (21,4%). Состояние большинства детей при рождении расценивалось как удовлетворительное, асфиксия при рождении зарегистрирована у 23% пациентов (преимущественно это были глубоконедоношенные дети). Оценка по шкале Апгар на первой минуте составила 3 балла и менее – у 3 детей, 4–6 баллов – у 7 детей (3 недоношенных и 4 доношенных). Перинатальное поражение ЦНС было выявлено у 23 новорожденных этой группы (54,8%), в том числе церебральная ишемия I степени – у 7 (16,6%), II степени – у 16 (38,1%) обследованных, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени – у 6 (14,3%) детей, ВЖК II степени – у 2 (4,8%) новорожденных. Респираторные нарушения были характерны только для 6 пациентов от матерей с хронической АГ (14,3%), в том числе респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) + врожденная пневмония – у 4 детей, врожденная пневмония – у 2. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовалась у 4, средняя ее продолжительность составила $76,5 \pm 32$ часа. Из соматической патологии наблюдалась неонатальная желтуха – у 13 (30,9%), открытые фетальные коммуникации – у 9 (21,4%), врожденные anomalies развития – у 4 (9,5%). Анемия выявлена у 3 детей (7,1%) (табл. 1, 2). После рождения 8 новорожденных (19,0%) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, остальные – в отделение новорожденных акушерской клиники. В последующем 15 детей были переведены в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. Не потребовали последующего наблюдения в условиях стационара и были выписаны из родильного дома домой только 27 (64,3%) детей.

В группе женщин с умеренной преэклампсией большинство детей родилось раньше срока (62,5%), что статистически значимо чаще, чем в группе детей от женщин с хронической АГ ($p_{I-II} = 0,004$). Средний гестационный возраст новорожденных составил 34 ± 2 нед. На

сроке гестации 34–36 нед. родились 20 детей, менее 34 нед. – 28 детей, в том числе менее 28 нед. – 2. Средняя масса доношенных новорожденных составила $3010,4 \pm 540,8$ г, недоношенных – $1949,7 \pm 816,0$ г. Детей с ЭНМТ было 5 человек (12,8%), с ОНМТ – 11 (27,5%), что статистически значимо отличается от их числа в группе детей от матерей с хронической АГ ($p_{I-II} = 0,005$). СЗВУР диагностирован у 29 (45,3%) новорожденных. Состояние большинства детей при рождении расценивалось как средней тяжести вследствие асфиксии при рождении, морфофункциональной незрелости. Так, асфиксия при рождении зарегистрирована у 51,6% пациентов, это значимо чаще, чем у пациентов I группы (23,0%, $p_{I-II} = 0,0048$). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 3 балла и менее у 5 детей. Это были новорожденные гестационного возраста 27–33 нед., 3 ребенка с ЭНМТ и 2 ребенка с ОНМТ. Оценка по Апгар 4–6 баллов зарегистрирована у 26 детей (40,6%), что статистически значимо чаще, чем в I группе ($p_{I-II} = 0,001$), только 1 ребенок был доношенным, остальные – недоношенными. Три ребенка были с ЭНМТ и 10 – с ОНМТ. Перинатальное поражение ЦНС было выявлено у 50 новорожденных этой группы (78,1%), в том числе церебральная ишемия I степени – у 7 (14,0%), II степени – у 41 (82,0%), III степени – у 2 (дети с ЭНМТ, гестационного возраста 27 и 28 недель). ВЖК были у 45,3% пациентов, в том числе I степени – у 23 (79,3%), II степени – у 5 (17,2%), III степени – у 1 (новорожденный с ЭНМТ гестационного возраста 32 недели с СЗВУР).

Респираторные нарушения диагностированы у 26 (40,6%) детей этой группы, в том числе РДСН – у 8, РДСН в сочетании с проявлениями врожденной пневмонии – у 15, врожденная пневмония – у 3. Респираторная поддержка потребовалась у 20 пациентов (31,25%), в том числе неинвазивная респираторная терапия – у 13, ИВЛ – у 8. Средняя продолжительность ИВЛ в этой группе составила $151,3 \pm 57$ ч. Из соматической патологии у детей этой группы выявлялась неонатальная желтуха – у 14 (21,8%), открытые фетальные коммуникации – у 26 (40,6%), врожденные anomalies развития – у 5 (7,8%). Анемия диагностирована у 10,9% новорожденных (табл. 1, 2). После рождения 28 детей (43,75%) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Впоследствии умерло 2 ребенка (летальность составила 3,1%); 17 новорожденных были переведены из отделений новорожденных акушерской клиники в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей. Не потребовали последующего наблюдения в условиях стационара и из

Таблица 1. Состояние детей при рождении от матерей

Показатель	Число случаев, %			p
	I группа (n = 42)	II группа (n = 64)	III группа (n = 5)	
Состояние удовлетворительное	76,2	28,1	4,4	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,05$
Состояние средней тяжести	9,5	45,3	24,4	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,05$
Состояние тяжелое	14,3	26,6	71,1	$p_{I-III} < 0,001$
Асфиксия тяжелая	7,1	7,8	22,2	$p_{II-III} < 0,05$
Асфиксия умеренная	16,7	40,6	66,7	$p_{I-II} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,01$ $p_{I-III} < 0,001$
Синдром задержки внутриутробного развития	21,4	45,3	48,9	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,01$
Недоношенные дети	26,2	62,5	91,1	$p_{I-II} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,01$ $p_{I-III} < 0,001$
Дети с ЭНМТ	4,8	12,8	24,4	$p_{I-III} < 0,001$
Дети с ОНМТ	4,8	27,5	41,5	$p_{I-II} < 0,01$ $p_{I-III} < 0,001$

родильного дома и были выписаны домой только 19 (29,7%) детей.

В группе женщин с тяжелой преэклампсией большинство детей были недоношенными – 91,1%, что статистически значимо отличается от показателей I и II групп ($p_{I-III} = 0,0000$, $p_{II-III} = 0,001$). При этом средний гестационный возраст новорожденных составил $32,4 \pm 3$ нед. На сроке гестации 34–36 нед. родилось 13 детей, менее 34 нед. – 28 детей, в том числе менее 28 нед. – 2. Средняя масса доношенных новорожденных составила $3150 \pm 248,3$ г, недоношенных – $1462,4 \pm 626,6$ г. Детей с ЭНМТ было 10 человек (24,4%), с ОНМТ – 17 (41,5%). Частота рождений детей с ОНМТ была статистически значимо больше, чем в I группе ($p_{I-III} = 0,0002$). СЗВУР диагностирован у 22 (48,9%) новорожденных детей, что чаще, чем в I группе (21,4%; $p_{I-III} = 0,007$). Асфиксия при рождении зарегистрирована практически у всех (88,9%) пациентов ($p_{I-III} = 0,025$, $p_{II-III} = 0,0001$). Тяжелая асфиксия имела место у 10 детей (22,2%), что значимо чаще, чем в других группах новорожденных ($p_{I-III} = 0,025$, $p_{II-III} = 0,009$). Из 7 детей с проявлениями тяжелой асфиксии у 2 была ЭНМТ и у 2 – ОНМТ. Частота умеренной асфиксии также была значимо чаще у новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией ($p_{I-III} = 0,0000$, $p_{II-III} = 0,0087$). Оценка по Апгар 4–6 баллов на 1-й минуте зарегистрирована у 30 (66,7%) детей, 2 из которых были доношенными. 3 – с ЭНМТ и 15 – с ОНМТ.

Перинатальное поражение ЦНС выявлено у 42 новорожденных этой группы (93,3%), что стати-

стически значимо чаще, чем в других группах наблюдения ($p_{II-III} = 0,030$, $p_{I-III} = 0,0001$), в том числе церебральная ишемия I степени – у 2 (4,8%), что статистически значимо реже, чем в I группе ($p_{I-III} = 0,0477$); II степени – у 35 (83,3%) ($p_{I-II} = 0,0050$, $p_{II-III} = 0,0002$); III степени – у 5. Тяжелая церебральная ишемия зарегистрирована у 3 детей с ЭНМТ гестационного возраста 28 нед. и у 2 детей с ОНМТ гестационного возраста 33 и 35 нед. ВЖК были выявлены у 68,9% пациентов ($p_{I-III} = 0,0000$, $p_{II-III} = 0,0194$), в том числе I степени – у 19 (61,3%), II степени – у 10 (32,2%), III степени – у 2 детей (с ЭНМТ и выраженным СЗВУР, гестационный возраст 27 нед.). Респираторные нарушения отсутствовали только у 28,9% новорожденных, а у остальных (71,1%) они были диагностированы, в том числе РДСН – у 11. Частота респираторных нарушений была статистически значимо выше в III группе ($p_{I-III} = 0,0000$, $p_{II-III} = 0,0009$), что объясняется большой долей преждевременно родившихся детей в этой группе. У 19 детей РДСН сочетался с врожденной пневмонией, у 2 детей диагностирована врожденная пневмония. Респираторной поддержки потребовали 19 пациентов (42,2%), в том числе ИВЛ – 12. Средняя продолжительность ИВЛ в этой группе составила 220 ± 60 ч, что значимо больше, чем в I группе ($p_{I-III} = 0,049$). Кроме того, у детей выявлялась неонатальная желтуха – у 12 (26,7%), открытые фетальные коммуникации – у 35 (77,8%), врожденные аномалии развития – у 3 (6,7%). Анемия диагностирована у 5 (11,1%) новорожденных (табл. 1, 2). После рождения в отделение реанимации и интенсивной терапии госпитализированы 34 новорожденных

Таблица 2. Частота перинатальной патологии у обследованных новорожденных, %

Показатель	I группа (n = 42)	II группа (n = 64)	III группа (n = 45)	p
Перинатальные поражения ЦНС (в целом)	54,8	78,1	93,3	$p_{I-II} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,001$
Церебральная ишемия I степени	16,7	10,9	4,8	–
Церебральная ишемия II степени	38,1	64,1	83,3	$p_{I-II} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,001$
Церебральная ишемия III степени	0	3,1	11,1	$p_{I-III} < 0,05$
Внутричерепные кровоизлияния (в целом)	19,0	45,3	68,9	$p_{I-II} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,001$
ВЖК I степени	14,3	35,9	61,3	$p_{II-III} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,05$
ВЖК II степени	4,8	7,8	32,2	$p_{I-II} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,01$ $p_{I-III} < 0,005$
ВЖК III степени	0	1,6	4,4	–
Дыхательные нарушения	14,3	40,6	71,1	$p_{I-II} < 0,001$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{I-III} < 0,001$
Потребность в ИВЛ	9,5	12,5	26,7	$p_{I-III} < 0,05$
Неонатальная желтуха	30,9	21,9	26,7	–
Анемия	7,1	10,9	11,1	–
Врожденные аномалии развития	9,5	7,8	6,7	–

(75,6%). Впоследствии умерло 4 ребенка (летальность составила 8,9%). Семь детей были переведены из отделений новорожденных акушерской клиники в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей; из родильного дома были выписаны домой только 4 (8,9%) ребенка.

Мы сравнили состояние здоровья поздних недоношенных новорожденных всех групп. Поздними недоношенными («почти доношенными», *near term, late preterm*) являются младенцы, рожденные на сроке гестации от 34 нед. до 36 нед. 6 дней. Частота асфиксии при рождении в группе поздних недоношенных новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией (79,9%) была выше, чем в группах новорожденных от матерей с умеренной преэклампсией и хронической АГ (50,0 и 28,7%, соответственно, $p_{I-III} = 0,0174$). СЗВУР чаще выявлялся у новорожденных в III группе – 69,2% (в I группе – 42,6%, во II – 45,0%, $p > 0,05$). В 2 раза чаще дети от матерей с тяжелой преэклампсией требовали респираторной поддержки, в том числе ИВЛ. Средняя масса тела детей, родившихся у матерей с хронической АГ и от матерей с тяжелой преэклампсией, статистически значимо различалась ($2475,5 \pm 193,4$ и $2030,15 \pm 131,7$ г, $p_{I-III} = 0,03$). Различий в росте и окружности головы и груди не выявлено.

Также имелись различия в группах умеренно недоношенных детей. Умеренно недоношенными считаются новорожденные, родившиеся на сроке гестации от 32 нед. до 33 нед. 6 дней. Проявления тяжелой асфиксии регистрировались у 25,6% детей от матерей с тяжелой преэклампсией и у 21,4% – с умеренной преэклампсией, в то время как у детей от матерей с хронической АГ случаев тяжелой асфиксии не было ($p > 0,05$). Значимых различий в показателях физического развития не зафиксировано.

ВЫВОДЫ

Таким образом, гипертензивные расстройства матери при беременности: хроническая артериальная гипертензия, умеренная и тяжелая преэклампсия – неблагоприятно влияют на состояние здоровья их новорожденных детей. В группе женщин с преэклампсией чаще регистрируется рождение детей раньше срока. Наиболее часто из патологий перинатального периода у детей от матерей с гипертензивными расстройствами регистрируются: асфиксия, синдром задержки внутриутробного развития, перинатальные поражения центральной нервной системы. Новорожденные от матерей с тяжелой преэклампсией статистически значимо чаще рождаются недоношенными,

в том числе с экстремально низкой массой тела, чаще имеют синдром задержки внутриутробного развития, рождаются с признаками асфиксии, в том числе тяжелой, чаще имеют перинатальное

поражение ЦНС, а именно церебральную ишемию II и III степени, внутричерепные кровоизлияния, респираторные нарушения, требующие длительной респираторной поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия : клинические рекомендации (протокол). – М., 2014. – 61 с.
2. Макаров, О. В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия, клинические аспекты / О. В. Макаров, О. Н. Ткачева, Е. В. Волкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 136 с.
3. Медицинская помощь детям, родившимся на сроке гестации 27 недель и менее / Н. В. Харламова, Т. В. Чаша, А. И. Малышкина, И. А. Панова, Е. А. Матвеева // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4. – С. 31–32.
4. Особенности анамнеза матерей глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями инфекционной и неинфекционной этиологии / М. А. Ананьева, Н. А. Шилова, Т. В. Чаша, Н. В. Харламова, С. Б. Назаров // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 71–75.
5. Смирнова, Е. В. Факторы риска развития преэклампсии разной степени тяжести и исходы беременности / Е. В. Смирнова, И. А. Панова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 54–55.

HEALTH STATUS OF THE NEWBORNS WHOSE MOTHERS SUFFERED FROM HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY

N. V. Kharlamova, T. V. Chasha, I. A. Panova, E. A. Rokotyanskaya, N. A. Shilova, M. A. Ananieva

ABSTRACT *Objective* – to examine the health status in the newborns whose mothers suffered from hypertensive disorders in pregnancy.

Material and methods. 151 newborns were examined. 42 infants whose mothers had chronic arterial hypertension (AH) were enrolled into I group, 64 infants whose mothers had moderate preeclampsia were enrolled into II group and 45 babies whose mothers had severe preeclampsia were enrolled into III group. Clinical functional examination was performed in neonatal period; clinical techniques of examination, neurosonography and echocardiography were used.

Results. Women with preeclampsia especially in severe form more often gave birth to premature infants with extremely low body mass and asphyxia signs. Their babies were characterized by the syndrome of intrauterine development arrest, perinatal affection of central nervous system (cerebral ischemia of II and III stages, intracranial hemorrhage), marked respiratory disorders. Mothers with severe preeclampsia statistically more often gave birth to premature infants.

Conclusions. Hypertensive disorders of mothers within pregnancy period unfavorably influenced health status of their newborns.

Key words: newborns, pregnancy, hypertensive disorders, preeclampsia.

ЯТРОГЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

К. Г. Кубачев¹, доктор медицинских наук,
А. М. Фокин^{2*}

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² ОБУЗ «Городская клиническая больница № 7», 153032, Россия, г. Иваново, ул. Воронина, д. 11

РЕЗЮМЕ *Цель* – оценить результаты лечения больных с ятрогенными повреждениями внепеченочных желчных протоков для формирования общехирургического алгоритма и подходов к решению данной проблемы.

Материал и методы. Проведен анализ лечения 113 больных (возраст от 20 до 71 года) с ятрогенными повреждениями магистральных желчных протоков при выполнении лапароскопической холецистэктомии по поводу неосложненного холецистолитиаза, холецистолитиаза, осложненного механической желтухой, острого холецистита. Для стратификации повреждений использована классификация Э. И. Гальперина.

Результаты и выводы. Установлено, что повреждение протоков было диагностировано в ходе операции только в 25,7% случаев, у остальных больных – в сроки от 14 часов до 8 суток после операции. Исходя из этого рассмотрены виды и методы повторного оперативного вмешательства, оценены их результаты.

Ключевые слова: ятрогенные повреждения желчных протоков, диагностика, хирургическое лечение.

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

В связи со значительным ростом числа операций по поводу желчнокаменной болезни и, соответственно, в связи с широким внедрением эндовидеохирургических технологий заметно увеличилась частота ятрогенных повреждений магистральных желчных протоков, которая сейчас составляет 1 случай на 300–500 лапароскопических холецистэктомий [3, 5]. Причинами неудовлетворительных результатов лечения являются поздняя диагностика, неадекватное хирургическое пособие, высокая частота стриктур анастомозов с развитием гнойного холангита [2, 4]. В этих случаях больные подвергаются неоднократным повторным оперативным вмешательствам, причем несмотря на это около 80% из них становятся глубокими инвалидами, а летальность после реконструктивных хирургических вмешательств достигает 7–19% [6]. До сих пор остаются дискуссионными вопросы о способах восстановления пассажа желчи и дренирования желчных протоков, в том числе при возникновении стриктур анастомозов. В связи с этим сохраняется актуальность исследований, направленных на поиск путей улучшения результатов лечения больных с ятрогенными повреждениями внепеченочных желчных протоков.

Цель настоящего исследования – оценить результаты лечения больных с ятрогенными повреждениями внепеченочных желчных протоков

и с учетом этих данных усовершенствовать методические подходы к лечению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За 2001–2016 гг. включительно на клинических базах кафедры хирургии им. Н. Д. Монастырского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» и ОБУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Иванова прошли лечение 113 больных в возрасте от 20 до 71 года с ятрогенными повреждениями магистральных желчных протоков (71,7% пациентов были моложе 60 лет). Соотношение женщин и мужчин составило 10 к 1. Для отображения уровня поражения холедоха была использована классификация Э. И. Гальперина (2009) [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 39,8% больных повреждение внепеченочных желчных протоков произошло при выполнении лапароскопической холецистэктомии по поводу неосложненного холецистолитиаза, у 16,8% больных – обострения хронического холецистита, у 7,1% – холецистолитиаза, осложненного механической желтухой, у 36,3% – острого холецистита.

Причинами повреждения внепеченочных желчных протоков при лапароскопической холецистэк-

томии являются «плоская» картина изображения операционного поля на экране монитора, отсутствие возможности мануальной ревизии желчных протоков, невозможность выполнения интраоперационного инструментального исследования желчных протоков по причине отсутствия у врачей навыков эндовидеохирургической ревизии внепеченочных желчных протоков или опыта хирургического лечения желчных протоков [1, 2, 5].

В ряде случаев отказ от интраоперационной ревизии желчных протоков обоснован результатами дооперационного ультразвукового исследования (УЗИ). Между тем возможности визуализации особенностей анатомии внепеченочных желчных протоков посредством УЗИ являются низкими и зависят от степени подготовки больного, квалификации врача, класса и технического состояния оборудования. Чувствительность и общая точность УЗИ при диагностике патологии ретродуоденального отдела протока и большого дуоденального сосочка не превышает 5–10%. При этом частота ошибочных заключений при острой патологии на порядок выше, нежели при плановых оперативных вмешательствах.

Сроки диагностики повреждений внепеченочных желчных протоков остаются неудовлетворительными. Только 25,7% повреждений протоков было диагностировано интраоперационно. В остальных случаях ятрогенные повреждения магистральных желчных протоков выявлены в сроки от 14 часов до 8 суток после операции.

Основным маркером повреждения желчных протоков во время операции служит обнаружение желчи в зоне операционного поля, что имело место у 29 больных. В остальных случаях повреждение протоков было выявлено в послеоперационном периоде на основании желчеистечения из дренажа, повышения уровня билирубина, указывающих на неблагополучие, при этом инструментальные исследования нередко выполнялись с большим опозданием.

В настоящее время известно, что при лапароскопической холецистэктомии по поводу неосложненного холецистита желчеистечение в количестве 10–100 мл/сут наблюдается у 2–3% больных и прекращается на 2–3-и сутки. Источником обычно служат ходы Люшке, реже – частичная или полная несостоятельность культи пузырного протока, вероятно из-за неправильно наложенной клипсы. Желчеистечение в объеме 600–1700 мл свидетельствует о сбросе всего суточного количества желчи и является признаком повреждения желчного протока, при котором проксимальная культя протока не клипирована или имеется боковой дефект протока и вся или большая часть

суточного объема желчи поступает в брюшную полость. При недостаточности дренажа подобная ситуация осложняется развитием разлитого желчного перитонита.

Вторым важнейшим и общепризнанным критерием неблагополучия после холецистэктомии является синдром желтухи. При боковом неполном сдавлении просвета протока клипсой уровень билирубина поднимается медленно, носит интермиттирующий характер, иногда снижаясь, но не достигает нормальных величин. В большинстве случаев подобный вид травмы протоков наблюдается в области слияния пузырного протока и гепатикохоледоха вследствие излишней тракции за пузырный проток при его клипировании. Со временем, когда начинает формироваться рубец в области наложения клипсы, темп роста уровня билирубина увеличивается, и рост становится необратимым. При полной обструкции протока вследствие наложения клипсы или его пересечения с последующим клипированием проксимальной культи концентрация билирубина растет быстро, достигая за несколько дней 200–300 мкмоль/л.

При анализе нашего материала выявлены следующие причины непреднамеренного повреждения внепеченочных желчных протоков (табл. 1).

В зависимости от дистальной части гепатикохоледоха, используемой для восстановления пассажа желчи, была определена частота повреждения протоков по классификации Э. И. Гальперина (2009) [1]:

тип «+2» – 28,3%,	тип «-1» – у 16,8%,
тип «+1» – у 30,1%,	тип «-2» – у 3,5%,
тип «0» – у 20,3%,	тип «-3» – у 0,9%.

При интраоперационной диагностике ятрогенных повреждений магистральных желчных протоков выполнены следующие вмешательства: пластика дефекта холедоха расщепленным лоскутом из пузырного протока – у 2 больных, циркулярный шов желчного протока с дренированием по Керу – у 1 и гепатикоеюноанастомоз с выключенной по Ру петлей с дренированием по Фелькеру – у 26.

Лечебная тактика при диагностике повреждения в послеоперационном периоде зависела от характера возникшего осложнения и включала следующие оперативные пособия (табл. 2).

При боковом клипировании протока клипса удалена при релапароскопии с дополнительным интраоперационным стентированием протока. Желчный перитонит предполагал формирование полного наружного желчного свища после санации брюшной полости. В последующем при по-

Таблица 1. Характер повреждения протоков в анализируемой группе больных (n = 113)

Характер повреждения	Число диагностированных случаев, абс.		
	после операции	в ходе операции	всего
Боковое неполное сдавление протока клипсой в области слияния пузырного протока и гепатикохоледоха	5	0	5
Полное поперечное наложение клипсы на гепатикохоледох без пересечения протока	7	0	7
Боковой дефект холедоха	0	2	2
Пересечение или иссечение части гепатикохоледоха с клипированием:	проксимальной культы	2	18
	дистальной культы	14	21
	проксимальной и дистальной культы	0	23
Пересечение холедоха или иссечение части с клипированием:	проксимальной культы	1	14
	дистальной культы	9	14
	проксимальной и дистальной культы	1	9
Всего	84	29	113

Таблица 2. Оперативные вмешательства при повреждениях внепеченочных желчных протоков, диагностированных в послеоперационном периоде (n = 84)

Объем операции	Число больных, абс.
Релапароскопия, снятие клипсы с протока, эвакуация подпеченочной биломы, ретроградная холангиопанкреатография, стентирование желчного протока саморасправляющимся стентом	6
Релапароскопия, снятие клипсы с протока, ретроградная холангиопанкреатография, стентирование желчного протока саморасправляющимся стентом	3
Лапаротомия, санация брюшной полости, формирование полного наружного желчного свища	14
Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков	10
Гепатикоюноанастомоз с выключенной по Ру петлей и дренированием гепатикохоледоха по Фелькеру	47
Гепатикоюноанастомоз с выключенной по Ру петлей и дренированием обоих внутрипеченочных протоков расщепленным дренажем по Дряшину	3
Бигепатикоюноанастомоз с выключенной по Ру петлей и раздельным дренированием обоих внутрипеченочных протоков по Фелькеру	1

вреждении гепатикохоледоха типа «+2» и «+1» методом выбора являлся гепатикоюноанастомоз на выключенной по Ру петле. При хирургическом лечении высоких повреждений гепатикохоледоха (от «0» до «-3») с вовлечением конfluence выполняли плоскостную резекцию паренхимы ворот печени, объединение долевого протока в один ствол с последующим формированием бигепатикоюноанастомоза.

Послеоперационные осложнения развились у 11 (13,%) больных, в том числе тромбоз мелких ветвей легочной артерии – у 1, внутрибрюшные абсцессы – у 4, несостоятельность гепатикоюноанастомоза в виде подтекания желчи по дренажу – у 3, очаговая пневмония – у 1 и нагноение раны – у 2 пациентов. Умерло от прогрессирования гнойно-септических осложнений, печеночно-почечной недостаточности 4 пациента (при чрескожном чреспеченочном дренировании желчных протоков – 3 больных, при формиро-

вании полного наружного желчного свища – 1). Летальность составила 4,8%.

ВЫВОДЫ

1. Интраоперационное подтекание желчи требует обязательной диагностики источника желчеистечения с четким пониманием структуры желчеотводящих путей. Понимание анатомической структуры, достаточное оснащение и хирургический опыт позволяют восстановить или реконструировать отток желчи в ходе первичной операции. В других случаях целесообразно ограничиться формированием наружного желчного свища и последующим переводом в специализированное отделение.
2. Желчеистечение, желтуха и желчный перитонит – диагностическая триада повреждения внепеченочных желчных протоков в послеоперационном периоде. Хирургическая тактика в этом случае строится на полном понимании

анатомической структуры желчных протоков, уровня и характера повреждений. Предпочтение отдается реконструктивным операциям. В редких случаях возможно восстановление анатомического желчеоттока, которое целесообразно дополнять внутривнутрипротоковым стентированием.

3. Противопоказанием к реконструктивной операции является желчный перитонит. В этой

ситуации на первом этапе формируется наружный желчный свищ и вторым этапом выполняется реконструктивная операция.

4. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков при формировании синдрома желтухи и непреднамеренном повреждении внепеченочных желчных протоков в послеоперационном периоде нецелесообразно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин, Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С. Ветшев. – М. : Видар, 2009. – 456 с.
2. Сарванов, И. А. Хирургическое лечение ятрогенных повреждений и стриктур желчных протоков / И. А. Сарванов, В. Г. Раповка // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2015. – № 3. – С. 14–17.
3. Хирургическое лечение ятрогенного повреждения желчных протоков / Н. А. Майстренко, П. Н. Ромащенко, А. К. Алиев [и др.] // Вестник хирургии. – 2016. – № 3. – С. 83–85.
4. Чан Ючун. Прогностический анализ результатов отсроченной лапароскопической холецистэктомии при воспалительных изменениях желчного пузыря / Чан Ючун // Анналы хир. гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 59–77.
5. Bile duct injury after laparoscopic cholecystectomy in hospitals with and without surgical residency programs: is there a difference? / V. L. Harrison, J. P. Dolan, T. H. Pham [et al.] // Surg. Endosc. – 2011. – Vol. 25. – P. 1969–1974.
6. Tuveri, M. Laparoscopic cholecystectomy: complications and conversions with the 3-trocar technique: a 10-year review / M. Tuveri, A. Tuveri // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2007. – Vol. 17. – P. 380–384.

IATROGENIC LESIONS OF EXTRAHEPATIC BILIARY DUCTS IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

K. G. Kubachev, A. M. Fokin

ABSTRACT *Objective* – to estimate the results of the treatment in patients with iatrogenic lesions of extrahepatic biliary ducts.

Material and methods. The authors analyzed the treatment for 113 patients (aged 20–71 years) with iatrogenic lesions of magistral biliary ducts in performing laparoscopic cholecystectomy for ordinary cholecystolithiasis, chronic cholecystitis aggravation, cholecystocholedocholithiasis aggravated by mechanical jaundice, acute cholecystitis.

Results and conclusions. Laparoscopic cholecystectomy was performed in ordinary cholecystolithiasis and acute cholecystitis in patients with lesions of extrahepatic biliary ducts. Intraoperatively the lesions of ducts were diagnosed in 25,7% cases only; in other patients – from 14 hours till 8 days after the operation. In spite of the appearance of unfavorable signs in postoperative period (bile production from the drainage, bilirubin level increase) necessary diagnostic trials were often performed with delay. Roux-en-Y hepaticojejunostomy with drainage by Felker were more often performed while diagnosis of lesions of magistral biliary ducts both in laparoscopic cholecystectomy and in postoperative period. In postoperative period within lesion diagnosis laparotomy, abdominal cavity sanitation and full outer biliary fistula formation were performed in 14 patients, percutaneous perhepatic drainage of biliary ducts was performed in 10 patients.

Key words: iatrogenic lesions of extrahepatic biliary ducts, diagnosis, operative treatment.

ВЛИЯНИЕ ОБЪЕМА ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ФАКТОРЫ ЗАЩИТЫ И АГРЕССИИ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

В. В. Рыбачков¹, доктор медицинских наук,
И. Г. Дряженков¹, доктор медицинских наук,
М. И. Сим², кандидат медицинских наук,
Е. И. Россошанская^{1*}, кандидат медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД», 150030, Россия, г. Ярославль, Суздальское шос., д. 21

РЕЗЮМЕ *Цель* – определить влияние объема оперативных вмешательств при гастродуоденальных язвах на частоту их рецидивов.

Материал и методы. У 144 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки проведен анализ результатов оперативных вмешательств (ушивание перфоративной язвы – 48 случаев, резекция желудка – 53, ваготомия – 43) на протяжении 3 лет.

Результаты и выводы. Установлена высокая степень обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori* после ушивания прободной язвы в течение первого года (62,5%) на фоне усиления слизеобразования и лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки и снижения базальной кислотности. В отдаленный период выявленные изменения нарастают, а кроме того, повышается концентрация фактора некроза опухоли в плазме крови. Рецидив язвенной болезни наблюдается в 18,8% случаев. По мере увеличения срока после резекции желудка степень обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori* также возрастает и составляет через 3 года 77,8%. Гиперацидные состояния имеют место у 22,3% больных, но концентрация фактора некроза опухоли в плазме крови уменьшается более чем в 2,2 раза. Рецидив язвы наблюдается в 3,8% случаев. В течение 3 месяцев после селективной ваготомии хеликобактерная обсемененность слизистой оболочки наблюдается у 40% больных на фоне уменьшения уровня слизеобразования и усиления компенсации ощелачивания. В более поздние сроки число больных с гиперацидным характером кислотообразования составляет 33%. Рецидив язвы в этот период наблюдается в 9,3% случаев.

Ключевые слова: язвенная болезнь, хирургическое лечение, результаты, *Helicobacter pylori*, фактор некроза опухоли.

* Ответственный за переписку (corresponding author): jugine-84@mail.ru

Значительные и неоспоримые успехи в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, к сожалению, не привели к исчезновению ряда осложнений язвенной болезни. Летальные исходы, особенно при перфорации язвы и кровотечениях, имеют большую частоту при этой urgentной хирургической патологии [6, 8, 10, 12, 19, 20, 21]. Многочисленные исследования не могут дать исчерпывающего ответа на некоторые вопросы, в частности до сих пор нельзя однозначно судить о механизмах, способствующих рецидиву язвы в ближайшие и отдаленные сроки после различных оперативных вмешательств [1–5, 7, 9, 11, 13–18].

Цель настоящего исследования – определить влияние объема оперативных вмешательств при гастродуоденальных язвах на частоту их рецидивов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 144 пациента (85 мужчин и 59 женщин) с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, у которых было выполнено оперативное вмешательство: ушивание перфоративного отверстия – у 48 (в 93,7% случаев оно было локализовано в пилородуоденальной зоне), резекция желудка – у 53, селективная проксимальная ваготомия – у 43. Показаниями к резекции желудка у 40 больных являлись прогрессирующие каллезные язвы желудка, у 3 – двенадцатиперстной кишки, у 10 – стеноз выходного отдела желудка в стадии субкомпенсации или декомпенсации. Показаниями к селективной проксимальной ваготомии стали рецидивирующая антральная язва (в 16,3% случаев) и дуоденальная язва (83,7%) с длительностью язвенного анамнеза от 1,5 до 5 лет. Результаты оперативных вмешательств прослежены в различные сроки после проведен-

ных операций: 3 и 6 месяцев, 1 и 3 года, более 3 лет.

Для оценки эффективности результатов лечения у всех больных неоднократно проводилась гастроскопия с прицельной биопсией. Состояние факторов защиты и агрессии оценивали по состоянию кислотообразования, в том числе по характеру кислотообразования, уровню компенсации ощелачивания в антральном отделе желудка и непрерывности кислотообразования, а также по степени лейкоцитарной инфильтрации и обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori*, уровню слизиобразования и содержанию в плазме крови фактора некроза опухоли, оцененному методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов TNF-alpha (Cusabio Biotech, Китай). Статистическая обработка данных выполнялась с вычислением доверительных интервалов и критерия Стьюдента с помощью пакета прикладных программ Statistica 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После ушивания перфоративной язвы уже в ранние сроки после операции (до 3 месяцев) обсемененность *Helicobacter pylori* составила 75% (рис. 1). В более поздние сроки (1 год и более), несмотря на проведение профилактических курсов противоязвенной терапии, степень обсемененности *Helicobacter pylori* возрастала до первоначальных величин и составляла в среднем 80% (рис. 1). Более того, почти у 1/5 больных этой

группы (18,8%) наблюдалось обострение язвенной болезни уже в ранние сроки (6–12 месяцев) после операции, а рецидив прободения язвы пилородуоденальной зоны имел место у 3 больных (6,3%) в сроки от 1 до 3 лет после операции.

Значительно более радикальной в отношении инфекционного агента можно считать резекцию желудка, о чем свидетельствовало практически полное отсутствие *Helicobacter pylori* в культуре желудка и зоне гастроэнтероанастомоза в ранние сроки после операции (до 6 месяцев). Несмотря на это, уже через 6 месяцев после операции обсемененность *Helicobacter pylori* возрастала до 16,7% и имела тенденцию к дальнейшему росту (рис. 1). Через 3 года после операции обсемененность увеличивалась вдвое, а в более поздние сроки достигала в среднем 75%. Обострение язвенной болезни желудка наблюдали лишь у 2 больных (3,8%) в отдаленные сроки после операции (более 3 лет), а осложнений не зарегистрировано.

При ваготомии степень обсемененности *Helicobacter pylori* снижалась до 40% в ближайший период после операции (3 месяца), что, по-видимому, связано с проведением противоязвенной терапии. Через 6 месяцев после ваготомии степень обсемененности *Helicobacter pylori* повышалась до 90% и более (рис. 1). Обострение язвенной болезни после ваготомии наблюдалось относительно редко (9,3%) в период от 1 до 3 лет после операции. Осложнений язвенной болезни после ваготомии не было.

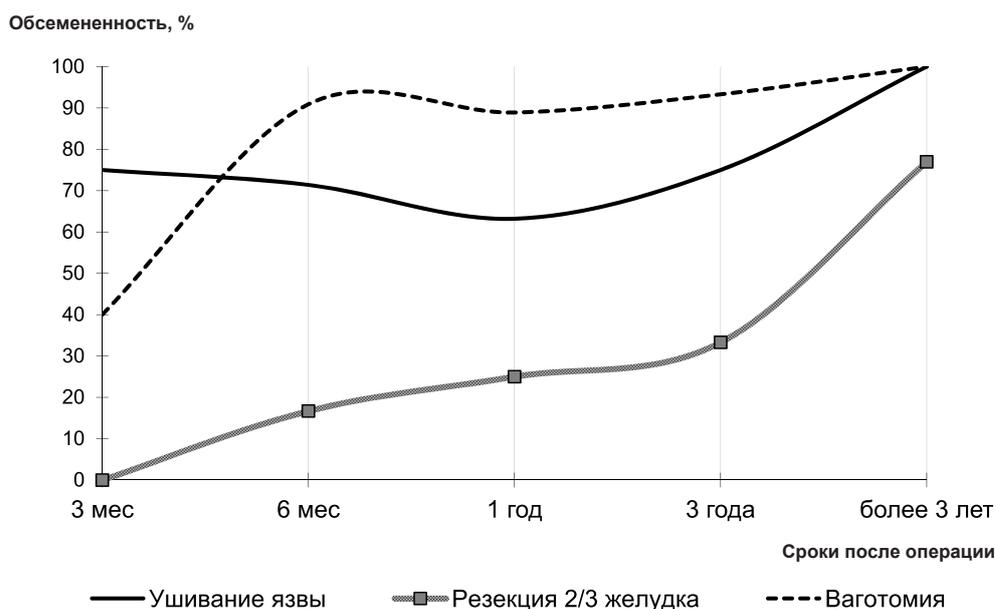


Рис. 1. Влияние различных видов хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на степень обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой оболочки в различные сроки после операции

Характер кислотообразования после оперативных вмешательств также претерпевал изменения. После ушивания прободной гастродуоденальной язвы отмечено снижение кислотности лишь в ранний послеоперационный период. Оно было связано, по-видимому, с приемом H_2 -гистаминовых блокаторов и ингибиторов протонной помпы в условиях стационара. Число больных с гиперацидным характером кислотообразования через 3 месяца после ушивания язвы составило лишь 12,5% (рис. 2), а через 1 год с момента операции оно увеличилось более чем в 4 раза. В более поздние сроки доля больных с повышенной кислотностью достигала 90–100%.

При резекции желудка механически удаляется вся кислотопродуцирующая зона, поэтому изменения кислотности характерны именно для этого вида оперативного вмешательства. В ранние сроки после операции (через 3 месяца) ни у одного больного не было обнаружено повышенной кислотности (рис. 2). В более поздние сроки доля больных с гиперацидным характером кислотообразования варьировала от 8 до 20%, что в 2–3 раза меньше дооперационных показателей.

После ваготомии характер кислотообразования в основном соответствовал таковому после резекции желудка, за исключением отдаленного послеоперационного периода: более чем через 3 года после ваготомии число больных с повышенной кислотностью составило 33,3% (рис. 2), что в 1,5 раза больше, чем после резекции желудка, и, вероятно, связано с частичным восстанов-

лением функции секреторных клеток слизистой оболочки желудка.

Более заметно хирургическое лечение повлияло на уровень слизиобразования (рис. 3). После резекции желудка и ушивания прободной язвы первоначально повышенный уровень слизиобразования со временем снижался. Через 3 года с момента операции число больных с повышенным слизиобразованием уменьшалось почти в 2 раза. После 3 лет с момента операции вновь появилась тенденция к увеличению доли пациентов с повышенным уровнем слизиобразования. Наиболее выражен был регресс продукции слизи после ваготомии, в процессе которой механически нарушалась эфферентная иннервация функциональных структур слизистой оболочки желудка.

Вследствие реакции организма на хирургическое вмешательство степень лейкоцитарной инфильтрации в ранний послеоперационный период повышалась, в большей мере – после резекции желудка и в меньшей – после ушивания и ваготомии (рис. 4). В более поздний послеоперационный период (спустя 1 год) лейкоцитарная инфильтрация слизистой оболочки уменьшалась почти в 2 раза после резекции желудка и ваготомии. После ушивания прободной язвы, напротив, в эти сроки значительно возросло число больных с повышенным уровнем лейкоцитарной инфильтрации, что, вероятно, связано с высокой частотой рецидивов заболевания и осложнений.

Одним из интегральных показателей комплексной оценки происходящих изменений может слу-

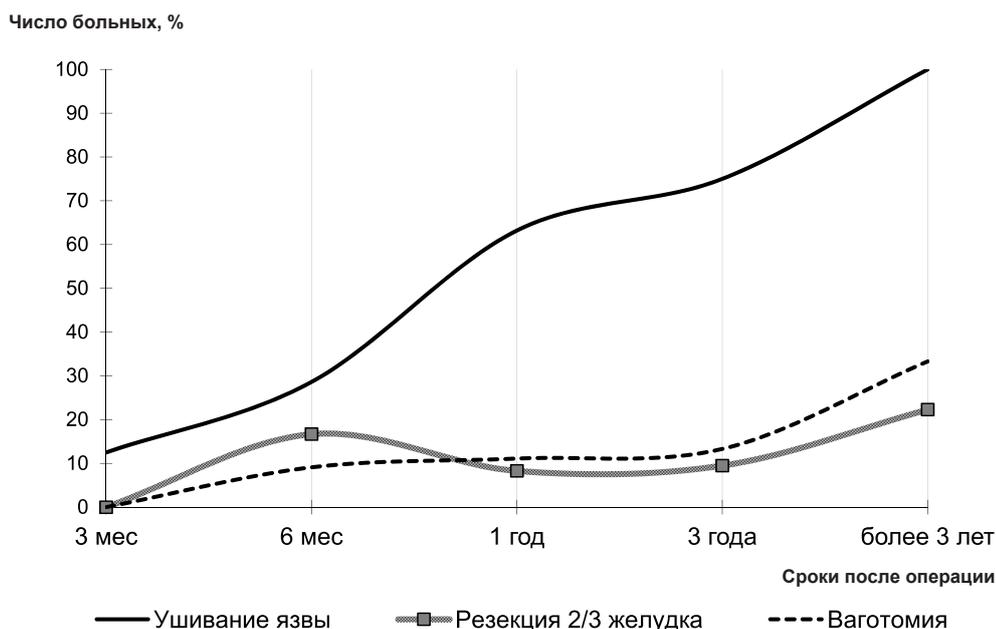


Рис. 2. Влияние различных видов хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на число больных с гиперацидным характером кислотообразования в различные сроки после операции

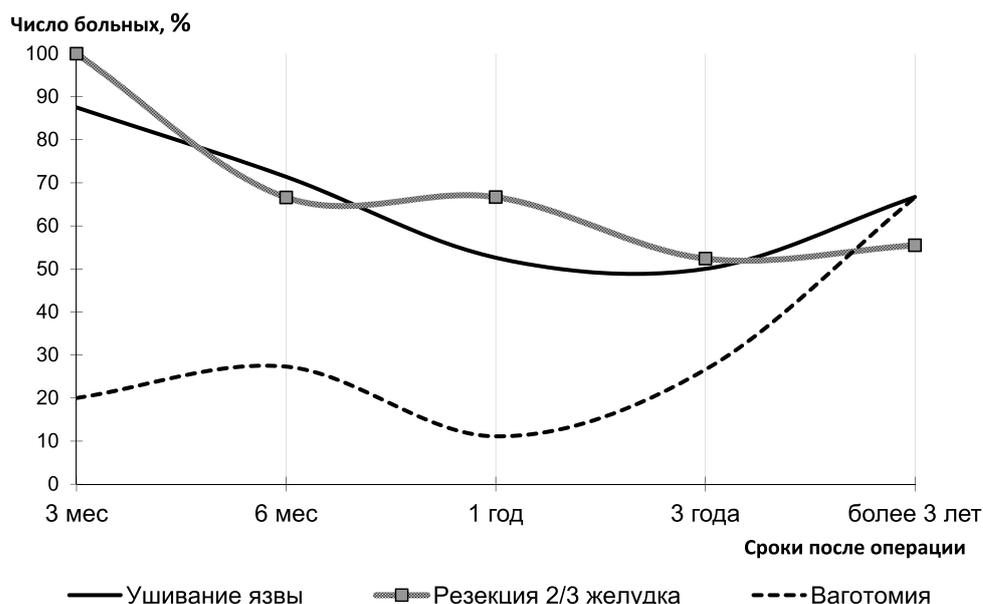


Рис. 3. Влияние различных видов хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на число больных с повышенным уровнем слизиобразования в желудке в различные сроки после операции

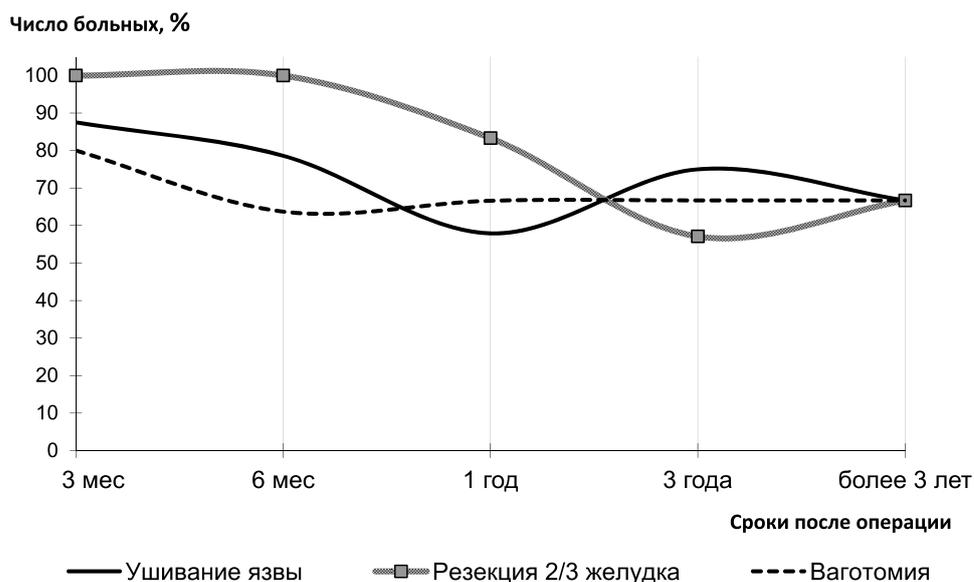


Рис. 4. Влияние различных видов хирургического лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на число больных с повышенной лейкоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки в различные сроки после операции

жить содержание в плазме крови фактора некроза опухоли (ФНО). В этой связи проведено исследование динамики данного показателя после ушивания прободной язвы и после резекции желудка в различные сроки после операции (табл.).

В результате установлено, что в ранние сроки после ушивания прободной язвы уровень ФНО остается на высоком уровне (1,2051 мкг/мл). Че-

рез 3–6 месяцев после оперативного лечения его уровень в сыворотке крови снижается более чем в 2 раза. В последующий период наблюдается тенденция к увеличению концентрации ФНО в сыворотке крови, а через 3 года после операции его концентрация достигает максимальных значений, составляя в среднем 1,1189 мкг/мл. Высокий уровень ФНО в ранние сроки после операции, по-видимому, отражает реакцию организма на

Таблица. Уровень фактора некроза опухоли в плазме крови (мкг/мл) в различные сроки после ушивания прободной язвы и резекции желудка

Срок после операции	Ушивание прободной язвы			Резекция желудка		
	n	M ± m	p	n	M ± m	p
3 месяца	8	1,2051 ± 0,2631	p < 0,01	5	0,9566 ± 0,2631	p < 0,05
6 месяцев	14	0,5966 ± 0,0582	p > 0,01	6	0,2896 ± 0,0582	p > 0,05
1 год	19	0,8256 ± 0,1034	p > 0,01	12	0,1144 ± 0,0334	p < 0,05
3 года	4	1,1189 ± 0,2235	p < 0,01	21	0,1089 ± 0,0435	p < 0,05
Более 3 лет	3	0,9141 ± 0,2042	p < 0,05	9	0,1242 ± 0,0328	p < 0,05

Примечание. Статистическая значимость различий указана в сравнении с показателями до операции (0,5238 ± 0,0169 мкг/мл).

повреждение и операционную травму. В дальнейшем повышение показателя может свидетельствовать об активизации процессов деструкции в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки.

После резекции желудка уровень ФНО наиболее высок в течение первых 3 месяцев с момента операции (0,9566 ± 0,2631 мкг/мл). В дальнейшем прослеживается отчетливая тенденция к снижению со стабилизацией уровня данного показателя. Его колебания весьма незначительны. Гранничные отклонения варьируют от 0,1089 ± 0,0435 до 0,2896 ± 0,0582 мкг/мл. В отдаленный период после операции содержание ФНО в плазме крови уменьшается или остается неизменным. С учетом функциональной значимости данного показателя есть все основания полагать, что вероятность образования язвы культи желудка в отдаленные сроки после операции минимальна.

ВЫВОДЫ

1. Рецидив язвенной болезни после ушивания перфоративного дефекта наблюдается в 18,8% случаев. Этому способствует высокая степень обсемененности *Helicobacter pylori* в течение первого года (62,5%). Кроме того, в этот период уровень слизееобразования и лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки остается

высоким, базальная кислотность снижается, а декомпенсация оцелачивания прогрессирует. В отдаленный период на фоне снижения секреции слизи выраженность выявленных изменений нарастает, а концентрация фактора некроза опухоли в плазме крови повышается.

2. Рецидив язвенной болезни после резекции желудка (в модификации Гофмейстера – Финстерера) нами отмечен в 3,8% случаев. Происходит это на фоне усиления обсемененности слизистой оболочки *Helicobacter pylori* по мере увеличения срока после операции. Через 3 года она составляет 77,8%. Важно подчеркнуть, что гиперацидные состояния имеют место у 22,3% больных, но при этом концентрация фактора некроза опухоли в плазме крови уменьшается более чем в 2,2 раза.
3. Рецидив язвенной болезни после селективной ваготомии составил 9,3%. На наш взгляд, этому способствовала достаточно высокая хеликобактерная обсемененность слизистой (40%) на фоне угнетения слизееобразования и усиления компенсации оцелачивания. В более поздние сроки уровень лейкоцитарной инфильтрации и обсемененности слизистой оболочки продолжает повышаться, а число больных с гиперацидным характером кислотообразования возрастает до 33%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородач, А. В. Современная концепция язвенной болезни: насколько она обоснована / А. В. Бородач // Хирургия. – 2013. – № 10. – С. 38–42.
2. Булгаков, Г. А. Современные проблемы хирургического лечения неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Г. А. Булгаков, В. А. Кубышкин // Хирургия. – 2001. – № 5. – С. 31–35.
3. Васильев, Ю. В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина / Ю. В. Васильев. – М. : Дубль Фрейг, 2002. – 93 с.
4. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения и озона на иммунный статус больных осложненной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Р. А. Мамедов [и др.] // Хирургия. – 2001. – № 2. – С. 53–55.
5. Возможности консервативного лечения прободной язвы / А. Г. Бебуришвили [и др.] // Хирургия. – 2016. – № 5. – С. 69–73.
6. Гостищев, В. К. Проблема выбора метода лечения при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев // Хирургия. – 2009. – № 3. – С. 46–52.
7. Иммунные нарушения при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях / Д. Н. Гаджиев [и др.] // Хирургия. – 2015. – № 6. – С. 32–34.

8. Королев, М. П. Гастродуоденальные кровотечения как проблема urgentной хирургии / М. П. Королев // Вестник хирургии. – 2011. – № 2. – С. 52–54.
9. Крылов, Н. Н. К методике оценки результатов операций на желудке / Н. Н. Крылов, М. И. Кузин // Хирургия. – 2000. – № 2. – С. 17–20.
10. Кубышкин, В. Н. Методы эндоскопического гемостаза в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений / В. Н. Кубышкин, Д. Ю. Петров, А. В. Смирнов // Хирургия. – 2013. – № 9. – С. 67–72.
11. Курыгин, А. А. Спорные вопросы хирургического лечения перфоративных гастродуоденальных язв / А. А. Курыгин, С. И. Перегудов // Хирургия. – 1999. – № 6. – С. 15–19.
12. Луцевич, Э. В. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. От хирургии к терапии? / Э. В. Луцевич, И. Н. Белов // Хирургия. – 2008. – № 1. – С. 4–7.
13. Лысиков, Ю. А. Слизистая оболочка желудка и начального отдела тонкой кишки у больных, перенесших резекцию желудка / Ю. А. Лысиков, А. Б. Петухов // Морфологические ведомости. – 2004. – № 1–2. – С. 68–73.
14. Никитин, Е. Н. Клинико-морфологические аспекты патологии гастродуоденальной зоны после селективной проксимальной ваготомии / Е. Н. Никитин, И. Г. Малахова, Е. Л. Баженов // Морфологические ведомости. – 2004. – № 1–2. – С. 83–85.
15. Овчинников, В. А. Выбор способа хирургического лечения пептических язв оперированного желудка / В. А. Овчинников, А. В. Меньков // Хирургия. – 2000. – № 11. – С. 15–18.
16. Острые язвы желудка при острой кишечной непроходимости / В. Е. Милюков [и др.] // Хирургия. – 2013. – № 9. – С. 79–84.
17. Пахомова, Г. В. Прогнозирование результатов ваготомии / Г. В. Пахомова, П. А. Ярцев, Н. С. Утешев // Хирургия. – 2001. – № 2. – С. 52–55.
18. Совцов, С. А. Выбор способа лечения прободной гастродуоденальной язвы / С. А. Совцов // Хирургия. – 2015. – № 11. – С. 41–45.
19. Федоров, А. В. Лапароскопическая хирургия в регионах России: проблемы и пути развития / А. В. Федоров, В. Е. Оловянный // Хирургия. – 2011. – № 6. – С. 4–10.
20. Хирургическое лечение прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв / Ю. М. Панцырев [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 43–49.
21. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / В. В. Рыбачков [и др.]. – Ярославль : Верхняя Волга, 2008. – 272 с.

THE INFLUENCE OF OPERATIVE INTERVENTION VOLUME ON THE FACTORS OF PROTECTION AND AGGRESSION IN ULCERATIVE DISEASE OF STOMACH AND DUODENUM

V. V. Rybachkov, I. G. Dryazhenkov, M. I. Sim, E. I. Rossoshanskaya

ABSTRACT Objective – to determine the influence of operative intervention volume in gastroduodenal ulcers on the frequency of their recurrence.

Material and methods. The results of operative interventions (perforative ulcer closure – 48 cases, stomach resection – 53 cases, vagotomy – 43 cases) were analyzed in 144 patients with stomach and duodenum ulcer for the space of 3 years.

Results and conclusions. High degree of *Helicobacter pylori* seeding in mucous membrane was determined after perforative ulcer closure within first year (62,5%) on the background of blennogenesis increase and leucocyte infiltration of mucous membrane and decrease of basal acidity.

In long-term period these revealed alterations accumulated and the concentration of tumor necrosis factor in blood increased. Ulcerative diseases recurrence was observed in 18,8% cases.

The degree of *Helicobacter pylori* seeding in mucous membrane was risen according to the increase of the term after stomach resection and was amounting to 77,8% in 3 years. Hyperacid states took places in 22,3% patients. But the concentration of tumor necrosis factor in blood plasma decreased 2, 2 times more. Ulcer recurrence was observed in 3,8% cases. Within 3 months after selective vagotomy *Helicobacter pylori* seeding in mucous membrane was observed in 40% patients on the background of the diminishment of blennogenesis degree and the decrease of alkalification compensation. In more late terms the number of patients with hyperacid character of acid formation was amounting to 33%. Ulcer recurrence was observed in this period in 9,3% cases only.

Key words: ulcerative disease, surgical treatment, results, *Helicobacter pylori*, tumor necrosis factor.

Обзор литературы

УДК 616.7

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ПОСТИНСУЛЬТНОГО ГЕМИПАРЕЗА

Н. В. Тычкова*, кандидат медицинских наук,
Е. Н. Дьяконова, доктор медицинских наук,
Н. В. Воробьева

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

РЕЗЮМЕ Описан комплекс периферических морфофункциональных составляющих постинсультного двигательного дефекта: изменения в мышечной и костной ткани, вегетативные дисфункции, болевые проявления и спастичность, развивающиеся на стороне гемипареза, вторичные невральные осложнения. Подчеркивается необходимость более пристального исследования и учёта данных постинсультных периферических нарушений для оптимизации проведения реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: инсульт, двигательные нарушения, постинсультные изменения мышечной и костной ткани, спастичность мышц, вегетативно-трофическая регуляция, капилляризация, микроциркуляция конечностей, туннельные синдромы.

* Ответственный за переписку (corresponding author): tnataliv@bk.ru

По данным Всемирной организации здравоохранения, начало XXI в. во всём мире ознаменовано ростом распространенности атеросклероза и гипертонической болезни. Наиболее грозным последствием данной патологии, наряду с инфарктом миокарда, является инсульт. По данным ВОЗ, ежегодно в мире происходит 2,5 млн смертей по причине инсульта¹. Высокая эффективность безотлагательной помощи при инсульте может уменьшить смертность, однако неминуемо приведет к росту числа пациентов с его последствиями, в первую очередь с функциональными двигательными дефектами.

В России проблема болезней системы кровообращения сегодня стоит чрезвычайно остро: заболеваемость населения с 2000 по 2016 г. возросла с 2483 до 4649 тыс. чел.², ежегодно в России инсульт поражает около полумиллиона человек [17].

Лечение выживших после инсульта пациентов, у которых развивается центральный парез мускулатуры, дело чрезвычайно трудоемкое, требующее не только четкого понимания и контроля

церебральных пато- и саногенетических механизмов, но и ясных представлений о динамике постинсультного двигательного дефекта, который порою начинает «жить своей жизнью», усложняя клиническую картину разнообразными периферическими составляющими. Врачу и пациенту приходится прилагать огромные усилия для лечения постинсультных изменений в структурах опорно-двигательной системы (мышцах, фасциях, сухожилиях, суставах, периартикулярных тканях и пр.). Для повышения эффективности реабилитационных мероприятий чрезвычайно важно точно понимать, прогнозировать и предотвращать развитие (усугубление) не только церебрального очага, связанной с ним устойчивой патологической системы³ (в виде комплекса центральных нейрофизиологических взаимосвязей), но и двигательного дефекта, формулу развития которого можно условно описать так: постинсультный центральный гемипарез + изменения непосредственно в сухожильно-мышечном аппарате + в костных тканях + постинсультный сколиоз [19] + координаторные нарушения [24] + гемодинамические и микроциркуляторные дисфункции в области плечевого и тазового пояса + прочие трофические

¹ URL: www.who.int/entity/mediacentre/news/releases/2016/deaths-attributable-to-unhealthy-environments/ru/ 0k

² URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls

³ Термин «устойчивая патологическая система» впервые введен в нейрофизиологию группой советских ученых во главе с Н. П. Бехтеревой во второй половине XX в.

нарушения на парализованной (и здоровой) стороне.

В современной России внедрена программа комплексной ранней мультидисциплинарной реабилитации после инсульта, что позволило за последние 10 лет снизить инвалидность после острых сосудистых нарушений на 42,8%. Но поставленная амбициозная задача – «более 70% выживших в течение первого месяца должны через 3 месяца быть полностью дееспособными» – предполагает поиск дополнительных путей предотвращения двигательных нарушений, являющихся главной причиной инвалидизации после инсульта [3].

В данной статье мы предприняли попытку обобщить имеющиеся в научной литературе данные о морфофункциональных изменениях, развивающихся после инсульта на стороне гемипареза. Проведен анализ отечественных и зарубежных научных исследований, рассматривающих морфофункциональные изменения (микроциркуляторные, вегетативные, невральные, сухожильно-мышечные и др.), которые отражают патологические и (или) саногенетические процессы, лежащие в основе формирования постинсультного гемипареза и двигательного дефекта.

Клинические проявления двигательных нарушений, возникших вследствие инсульта, а также их динамика весьма вариативны. Восстановление движений в парализованных конечностях может начаться в первые дни (чаще через 7–14 дней), именно в этот период оно более активно; через 3 месяца регресс двигательного дефекта замедляется, и совсем редко восстановление длится более полугода. Особенно показательна динамика восстановления в первый месяц болезни. Если её нет или она минимальна, то прогноз восстановления неутешителен. Но вместе с тем ряд авторов [11] отмечает, что упорные и систематические тренировки в сочетании с реабилитационными мероприятиями могут в ряде случаев приводить к заметному регрессу двигательного дефекта в течение даже нескольких лет.

В случае если начало реабилитационных мероприятий было по какой-либо причине отсрочено или они осуществлялись не в полном объеме, то возможно развитие различных осложнений: пневмонии, сосудистых нарушений на периферии, контрактур суставов и мышц, патологических поз, боли, психоэмоциональных нарушений, зависимости от посторонней помощи и пр. [11].

При возникновении в головном мозге ишемического очага поражения происходят выраженные изменения и в комплексе нейрогуморальных регуляторных приспособительных реакций [4]. Адек-

ватное функционирование вегетативной нервной системы (ВНС) при инсульте чрезвычайно важно, так как именно нейроэндокринные дисфункции и напряжение всех звеньев вегетативной нервной системы являются одним из ведущих факторов формирования морфофункциональных составляющих постинсультного двигательного дефекта.

Изменения вегетативно-трофической регуляции: нарушения микроциркуляции, терморегуляции, потоотделения, постинсультные отёки. Оценка характера изменений вегетативного статуса после ишемического инсульта неоднозначна. В острый период инсульта вегетативная дисфункция проявляется увеличением симпатической активности [47]. С одной стороны, преобладание активности симпатического отдела ВНС ассоциируется с более благоприятным прогнозом [1], а с другой стороны, есть данные о том, что повышение уровня катехоламинов приводит к развитию кардиальных осложнений и прогрессирующему течению патологического процесса [2, 5, 16]. Н. В. Галиновская и соавт., поведя анализ параметров variability сердечного ритма у больных цереброваскулярной патологией, показали, что в группе с наибольшим объемом поражения мозгового вещества преобладает ваготония, а симпатикотония чаще наблюдается у лиц, имеющих преходящий неврологический дефицит [5].

Вегетативные дисфункции проявляются на периферии (особенно на стороне постинсультного пареза) микроциркуляторными нарушениями. Некоторые авторы [39, 64] не только выявили такие нарушения, но и отметили, что они уменьшались при проведении нервно-мышечной электростимуляции конечностей на стороне пареза – улучшался артериальный кровоток и увеличивался венозный отток.

После инсульта происходят вторичные дисметаболические и микроциркуляторные изменения в скелетных мышцах, что в свою очередь усугубляет постинсультный двигательный дефект [58, 64]. По данным S. J. Prior и соавт., на стороне пареза после инсульта имеют место взаимозависимые процессы: уменьшение капилляризации, ухудшение метаболизма глюкозы в тканях, перестройка мышечной ткани. При гистохимическом исследовании биопсийного материала авторы обнаружили снижение капилляризации мышц на 10% на стороне гемипареза (по сравнению со здоровой стороной). Они также предложили компенсировать выявленные нарушения с помощью аэробных упражнений, усиления физической нагрузки, что, по их мнению, не только благотворно скажется на самих мышцах, но и снизит риск развития повторного инсульта, а также диабета 2 типа [75].

J. S. Wang и соавт. для оценки состояния микроциркуляции на стороне постинсультного гемипареза изучали перфузию с помощью лазерной доплерографии. Они выявили выраженные нарушения гемодинамики, а для её коррекции (улучшения артериального притока и венозного оттока) предложили использовать трансдермальный ионофорез эндотелийзависимого вазодилатора – ацетилхолина [64].

A. Tang и соавт. показали, что те изменения, которые в сосудистой стенке происходят с возрастом (перепроизводство коллагена, накопление липидов, кальцификация), усугубляются вследствие постинсультных двигательных нарушений. Авторы считают, что в какой-то мере этому препятствует физическая нагрузка и на парализованные, и на здоровые конечности [71].

После инсульта имеет место резкое увеличение жесткости артерий, которое может быть вызвано сложным взаимодействием нескольких факторов, в том числе прогрессирующим процессом атеросклероза, воспаления, окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией. R. Okabe и соавт. отметили, что развивающаяся жесткость артерий на стороне пареза после инсульта, в свою очередь, может быть связана с потерей мышечной массы и может влиять на её прогрессирование, а адекватная физическая нагрузка препятствует этому [50].

Отечность парализованных конечностей после инсульта встречается достаточно часто и постоянно становится предметом исследований [36, 49, 53]. Она является важным прогностическим признаком развития постинсультной рефлекторной симпатической дистрофии [73].

На стороне гемипареза наряду с отёком нередко выявляются изменения поверхностной температуры и потоотделения, трофические нарушения кожи различной степени выраженности. Многие авторы отмечают, что изучение этих изменений порой рождает больше вопросов, чем ответов. Так, N. Gebruers и соавт., исследуя отечность руки на стороне пареза после инсульта, не обнаружили никаких различий в степени двигательных нарушений верхней конечности между пациентами с отеком после инсульта и без него. По их мнению, потерю активности паретичной верхней конечности нельзя считать единственной причиной развития отека после инсульта [49, 53].

Следует отметить, что отек конечностей на стороне пареза нередко является частью комплексного регионарного болевого синдрома, который обнаруживает себя в первую очередь нейропатической болью. Он встречается не только после инсульта, но также после травмы конечно-

сти, локальной травмы периферического нерва, поражения спинного мозга и даже после инфаркта миокарда [70]. Вследствие инсульта нередко развивается один из вариантов комплексного регионарного болевого синдрома в верхней конечности, который сегодня часто называют постинсультным синдромом «плечо – кисть» [70]. Его выраженность зависит и от тяжести инсульта, и от быстроты восстановления двигательного дефицита, и от выраженности спастичности, и от наличия сенсорных нарушений, постинсультного подвывиха плечевого сустава [19]. На сегодня нет целостного и однозначного патофизиологического представления о данном явлении. По мнению S. Pertoldi, P. di Benedetto, роль воспалительной реакции в развитии постинсультного комплексного регионарного болевого синдрома преувеличена, хотя некоторые химические медиаторы и были идентифицированы в области первичных афферентных волокон, и в какой-то мере они могут индуцировать гипервозбудимость афферентных волокон (первичную сенсibilизацию), что может лежать в основе нейрогенного воспаления и проявляться отёком, гипергидрозом, расширением кровеносных сосудов на начальных этапах. Определенную роль в этом играет и повышение возбудимости соматосенсорной коры головного мозга (центральная сенсibilизация) как результат длительного раздражения С-волокон [70].

Вклад симпатической нервной системы в ведущие механизмы данного состояния на данный момент обсуждается. Однако существует группа пациентов, у которых гиперактивность симпатической нервной системы в реализации постинсультного синдрома «плечо – кисть» является если не главенствующим, то важным патогенетическим звеном, о чём свидетельствует эффективность симпатических блокад [70]. M. Paoloni и соавт. убеждены, что патогенез постинсультного комплексного регионарного болевого синдрома, проявляющегося болевыми ощущениями, отечностью, изменением кожной температуры, тактильных ощущений, дистрофическими изменениями кожи на стороне пареза, ещё более сложен, чем во всех иных случаях [69].

K. Diserens и соавт. установили, что острая вегетативная дисфункция на стороне пареза более характерна для очага, локализованного в полушариях, в области от коры до внутренней капсулы, островковой коры и значительно менее распространена при стволовых поражениях [27].

J. C. Daviet и соавт. выявили значимую корреляцию между тяжестью постинсультной симпатической дистрофии и выраженностью двигательного дефицита, спастичностью, но не обнаружили свя-

зи со стороны пареза, наличием подвывиха плеча и депрессии [84].

J. T. Korpelainen и соавт., исследуя температуру кожных покровов на различных стадиях инсульта, установили, что на контралатеральной очагу поражения стороне наблюдается снижение температуры, которое они интерпретировали как следствие постинсультной вегетативной недостаточности [55]. Эти же авторы в более ранних исследованиях [56] показали, что гипергидроз – один из наиболее частых постинсультных симптомов вегетативной недостаточности. Он был выявлен в исходном состоянии в 55% случаев, а после нагревания в течение 5 и 10 минут – у 74 и 77% пациентов соответственно [55, 56].

Следует согласиться с A. Zyluk, B. Zyluk в том, что разнообразные трофические и вазомоторные изменения конечностей на стороне пареза после инсульта – это частые симптомы, которые вызывают у пациентов большой дискомфорт, явно недооцениваются клиницистами и требуют дополнительного изучения и коррекции [87].

Изменения мышечной, костной, жировой и других тканей. O. Lazouga и соавт. обнаружили, что после инсульта на стороне пареза уменьшается масса костной и мышечной ткани, увеличиваются жировые отложения [80].

Ещё в 1998 г. в наших работах продемонстрирована информативность постинсультного изучения структур опорно-двигательного аппарата с помощью современных визуализационных технологий [19]. Целесообразно использовать данный метод для оценки степени дегенерации мышечной ткани в динамике и для оценки качества реабилитационных мероприятий (рис.).

Ряд авторов [39, 45, 61] показал, что после инсульта происходит изменение размера мышечных волокон и их истончение, трансформация;

мышечные клетки атрофируются [61]; значительно уменьшается длина саркомеров спастичной мышцы в покое [42, 83]; мышцы на стороне пареза становятся более жесткими и короткими, что отражается также и на состоянии сухожилий [85], увеличиваются жировые отложения вокруг и внутри мышечных волокон [32, 84].

Многие зарубежные и отечественные исследователи отмечают, что выраженные постинсультные изменения (атрофия) мышечной ткани на стороне пареза взаимосвязаны с уменьшением её капилляризации и с ухудшением метаболизма глюкозы в тканях [7, 57, 61, 75, 81]. Таким образом, потеря мышечной массы после инсульта приводит не только к усугублению двигательного дефекта, но и к риску развития диабета II типа. Более 70% перенесших инсульт имеют нарушения углеводного обмена [44, 57, 84]. Атрофия скелетных мышц на стороне пареза усугубляет мышечную слабость, ограничивает двигательную активность, делая пациента ещё более зависимым от посторонней помощи [28], а нарушения углеводного обмена, увеличение риска развития диабета, в свою очередь, создают опасность повторного инсульта [32, 48].

Следует заметить, что проведенные на модели опыты показали, что после церебральной ишемии не только происходят сложные процессы атрофии поперечно-полосатой мускулатуры (потеря мышечной массы вследствие вынужденной гиподинамии), но и включаются компенсаторные механизмы, в частности активируется морфогенетический белок Smad 1/5/8 [60].

M. Y. Pang и соавт. отметили, что изменения, происходящие в парализованных конечностях после инсульта, касаются не только мышечной ткани, но и костной [74]. Была выявлена непосредственная связь выраженности постинсультного пареза и спастичности мышц со степенью деминерализа-

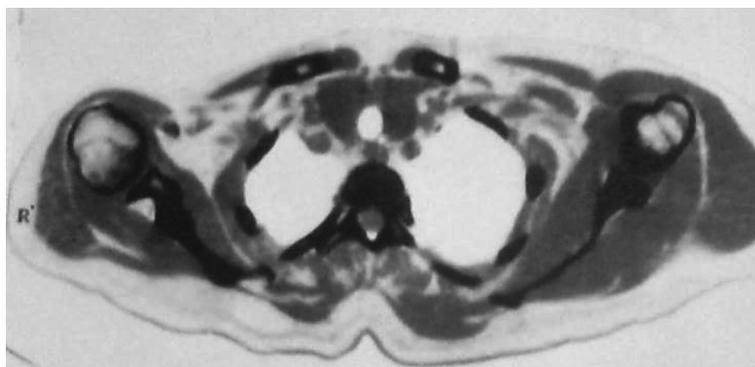


Рис. Компьютерная томограмма на уровне плечевого пояса. Больной К., 47 лет, с последствиями ишемического инсульта, гемипарезом. На стороне инсульта наблюдается снижение плотности костной ткани (головки плечевой кости и суставного отростка лопатки), уменьшение толщины и плотности мышц

ции и структурных костных изменений на стороне пареза [68]. Кроме того, в отдаленные периоды после инсульта была установлена взаимосвязь снижения минерализации костной ткани на стороне пареза с потерей эластичности периферических сосудов [66], отмечено изменение ряда параметров, отражающих состояние костей на стороне пареза (диаметр диафиза, уменьшение плотности кости) в динамике [32]. По результатам большинства исследований можно утверждать, что именно степень мышечной слабости является главным фактором патологических изменений костной ткани на стороне пареза [77].

N. Paker и соавт. измерили минеральную плотность костной ткани проксимальной области бедренной кости у больных после инсульта и обнаружили значительную потерю костной массы на стороне пареза [76]. Исследование индекса прочности дистального эпифиза большеберцовой кости у пациентов с последствиями инсульта показало, что структурные изменения тесно связаны со степенью обездвиженности пациента, спастичностью мышц и атрофией [67]. Также установлено, что снижение мышечной силы больше способствует деминерализации диафиза кости, а наличие сосудистых нарушений – эпифиза [86]. V. Kumar отметили значительное снижение плотности костной ткани у пациентов с постинсультным комплексным регионарным болевым синдромом, причем оно коррелировало с тяжестью пареза, его продолжительностью и тяжестью инсульта [25].

M. Y. Pang, R. W. Lau показали, что систематические занятия на беговой дорожке лиц с последствиями инсульта позволяют достичь улучшения геометрии большеберцовой кости [67].

Изменения периферических нервов. Обследовав пациентов с постинсультным гемипарезом, F. O. Odabas и соавт. обнаружили признаки туннельных невропатий (в 35% случаев – туннельный синдром запястного канала, в 15% – локтевой туннельный синдром, а также явные признаки снижения нарушения проводимости по малоберцовому и срединному нервам). Они считают, что постинсультные невропатии достаточно легко развиваются на стороне пареза, особенно если его выраженность значительна и движения в конечностях минимальны [41]. M. Paoloni и соавт. также отметили, что риск развития периферических невропатий после инсульта чрезвычайно высок [69]. В. И. Шмырев, А. С. Васильев, В. В. Васильева указывают, что весьма ощутимым периферическим компонентом постинсультного пареза является возникновение новых и/или декомпенсация имевшихся ранее туннельных состояний и регионарных суставно-связочно-сухожильных

изменений в проблемной зоне [23]. Многие исследования [38, 40, 46] доказывают эффективность и целесообразность включения электростимуляции периферических нервов в комплексное лечение на этапе восстановления после инсульта.

Болевой синдром. Несомненно, все рассматриваемые изменения в тканях на стороне гемипареза тесно связаны с постинсультными болевыми проявлениями и спастичностью мышц. Не останавливаясь детально на причинах и характере постинсультной боли, следует отметить, что происхождение болевого синдрома на стороне пареза всегда было чрезвычайно дискуссионным вопросом. Одни авторы приписывают главенствующую роль центральным ноцицептивным механизмам, другие – совокупности периферических компонентов. Частое развитие вторичных миалгических феноменов при центральных парезах давно отмечено многими авторами [8, 15, 18, 19]. Боли на стороне пареза чаще возникают у пациентов с поражением правой гемисферы, а также с сахарным диабетом [79] и депрессией [72]. Длительность постинсультных болей в области плеча ассоциируется с усилением роли центральных механизмов боли, а именно увеличением частоты центральной сенситизации ноцицептивных нейронов [14]. Ряд исследователей выдвигает на первый план в этиологии постинсультных мышечно-фасциальных болей центральные механизмы и связывает их с поражением зрительного бугра и его связей с теменной областью [34]; другие предполагают, что существует некая патогенетическая цепочка спазм – боль – спазм с первичной и/или центральной сенситизацией [6, 13]; третьи связывают боли в конечностях после инсульта на стороне пареза с повышением мышечного тонуса и уменьшением движений [20]. Ф. В. Тахавиева, Э. С. Зиннатулина установили, что в развитии миофасциального болевого синдрома у больных с постинсультным гемипарезом большое значение имеет повышение спастичности в парализованных конечностях [18].

Спастические изменения мышц после инсульта и контрактуры. Это сложнейшая проблема при постинсультном двигательном дефекте и одно из главных проявлений постинсультного двигательного дефекта. Значительное повышение мышечного тонуса наблюдается в 20–40% случаев [21]. По данным ряда исследований, через 3 месяца после инсульта спастичность выявляется у 19%, а через 12 месяцев – у 21–39% пациентов, при этом только в руке – у 15%, только в ноге – у 18%, одновременно в руке и ноге – у 67% [22, 82].

Многие авторы сходятся во мнении, что контрактура после инсульта первоначально является нейрогенной, но в последующем становится

сложно дифференцируемой сухожильно-мышечной и нейрогенной. Сегодня под спастичностью понимают нарушение, вызванное комплексом патонейрофизиологических механизмов: во-первых, это нарушение дифференцированной регуляции α - и γ -мотонейронов, во-вторых, гипервозбудимость спинальных α -мотонейронов, в-третьих, уменьшение активности некоторых ингибиторных механизмов [9]. Нарушение физиологического проявления рефлекса на растяжение, лежащего в рефлекторной основе спастичности, состоит в изменении нисходящего (эфферентного) компонента или/ нарушении интраспинальной обработки рефлекса растяжения [42]. Кроме того, в настоящее время повышение мышечного тонуса связывают с поражением не собственно пирамидных волокон, а тесно переплетенных с ними волокон экстрапирамидных систем, в частности кортикоспинальных, кортикострикулярных и кортиковестибулоспинальных трактов [22]. L. Galiana и соавт. высказали мнение о том, что спастичность после инсульта возникает в ответ на паретическую обездвиженность мышц, повышение жесткости за счет изменений в соединительной ткани [61].

Спастичность формируется чаще всего к третьей-четвертой неделе после инсульта, при этом страдает и активный, и пассивный компоненты движения. Если постинсультный гемипарез сохраняется в течение длительного времени (дольше нескольких месяцев), то могут возникнуть структурные изменения сегментарного аппарата (укорочение дендритов α -мотонейронов и коллатеральный спраунтинг афферентных волокон, входящих в состав задних корешков), что способствует прогрессированию спастичности. Развиваются вторичные изменения в паретичных мышцах, сухожилиях и суставах, усугубляются двигательные нарушения и усиливается сопротивление в мышцах, возникающее при их растяжении (это необходимо учитывать при оценке мышечного тонуса в паретичных конечностях) [10, 12]. Н. В. Шапаронова, А. С. Кадыков также отмечают, что уже в первые месяцы после инсульта при прогрессировании выраженности мышечной спастичности возникают и мышечные контрактуры [22].

Для определения генеза спастичности, то есть дифференцирования нейрогенной контрактуры и сухожильно-мышечной, P. Mertens и M. Sindou в 1988 г. впервые были применены локальные анестетики для блокады нервов и нейротомия большеберцового нерва при спастичности стопы, на что указывают в своей работе В. И. Цымбалюк, Ю. А. Зозуля [21]. S. G. Chung и соавт. отмечают, что спастичность при последствиях инсульта свя-

зана не только с гиперактивностью рефлекса на растяжение, но и с прогрессированием тугоподвижности суставов [78].

Составные компоненты спастичности (избыточный рефлекс на растяжение, изменения мышц, соединительной ткани, сухожилий, суставных капсул) взаимосвязаны и взаимозависимы, соотношение их меняется на протяжении болезни и при различных функциональных состояниях [29, 59, 62].

Сегодня многие авторы отмечают, что причина спастичности мышц после инсульта состоит в наличии не только очага поражения в центральной нервной системе, но и структурных и механических изменений в скелетных мышцах, фасциях и сухожилиях. До сих пор окончательно не решен вопрос о том, «рефлекторные механизмы» или непосредственные изменения в мышечной и иных тканях вызывают эти характерные для постинсультного гемипареза проявления [51, 52, 62], а также о том, как они взаимосвязаны и каково их взаимодействие в динамике формирования постинсультного двигательного дефекта.

Некоторые авторы полагают, что спастичность не всегда следует оценивать отрицательно. В некоторых случаях повышенный тонус мышц может в какой-то мере облегчать передвижение при центральном гемипарезе, хотя в других, напротив, препятствует ей [57]. B. Celik, K. Ones, N. Ince считают, что спастичность способствует предотвращению потери минерализации костной ткани и уменьшению мышечной массы [31].

Таким образом, постинсультный гемипарез имеет сложную характеристику. На развитие и выраженность морфофункциональных изменений на стороне постинсультного пареза большое влияние оказывает исходный нейрогуморальный статус заболевшего и оптимальность нейротрофической саногенетической реакции (как общей, так и местной) в ответ на поражение мозга и возникший (как следствие) гемипарез.

При развитии постинсультного гемипареза происходит целый ряд типичных изменений в тканях парализованных конечностей:

- 1) в сосудистой системе: уменьшение капилляризации тканей, увеличение жесткости артериальной стенки, нарушение венозного оттока;
- 2) нейротрофические кожные нарушения: изменение температуры кожи (гипотермия) и потоотделения (гипергидроз), развитие отека на стороне пареза;
- 3) в мышцах: гипотрофия с истончением мышечной ткани; перестройка её структуры; укорочение и уменьшение числа саркомеров; нарушение утилизации глюкозы в парализованных

мышцах (создающее риск развития диабета II типа), повышение жесткости мышц, замена мышечной ткани на жировую; спастические изменения как не только избыточный рефлекторный ответ на растяжение мышцы, но и одновременно развитие внутренней жесткости, которая обусловлена морфофункциональным состоянием мышечных волокон, окружающей их соединительной ткани и жесткостью суставных капсул;

- 4) в периферических нервах: риск развития туннельных невропатий на фоне постинсультного гемипареза;
- 5) в костях: деминерализация, снижение плотности и структурные изменения костной ткани.

Как результат всех вышеупомянутых нарушений, усугубляется двигательный дефект, в свою очередь нередко осложняемый полиморфным по клинической картине болевым синдромом.

Проведенный анализ современной отечественной и зарубежной литературы показывает, что пока не существует точного и целостного представления о периферических морфофункциональных составляющих постинсультного двигательного дефекта, их динамике, патогенетической роли, значении для прогноза течения болезни. Многообразие клинических проявлений двигательного дефекта, недостаточная эффективность методов их коррекции обязывают к продолжению исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астраков, С. В. Нейрореанимационный этап лечения ишемических инсультов / С. В. Астраков // Мастер-класс по нейроанестезиологии и нейрореаниматологии: лекции. – СПб., 2009. – С. 38–85.
2. Гончар, И. А. Состояние вариабельности сердечного ритма у больных с прогрессирующим атеротромботическим инфарктом мозга / И. А. Гончар // Дальневосточный медицинский журн. – 2011. – № 2. – С. 12–15.
3. Доклад министра здравоохранения РФ на заседании президиума Совета при Президенте Российской Федерации по реализации приоритетных национальных проектов и демографической политике. 20 декабря 2013 года [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2013/12/20>.
4. Долгов, А. М. Клиническое значение основных типов реакций стресс-регулирующих систем организма при ишемическом инсульте / А. М. Долгов, А. Ю. Рябченко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 1. – С. 49–53.
5. Зависимость вегетативного статуса от тяжести ишемического поражения головного мозга / Н. В. Галиновская [и др.] // Проблемы экологии и здоровья. – 2012. – № 1 (31). – С. 92–97.
6. Иваничев, Г. А. Миофасциальный генерализованный альгический (фибромиальгический) синдром / Г. А. Иваничев, Н. Г. Старосельцева. – Казань, 2002.
7. Катушкина, Э. А. Трансформация миозинового фенотипа в «быструю» сторону и снижение капилляризации мышцы при постинсультной спастичности / Э. А. Катушкина, О. Е. Зиновьева, Б. С. Шенкман // Материалы X Всероссийского съезда неврологов. – Н. Новгород, 2012. – С. 82–83.
8. Лернер, Л. С. Плечелопаточный периартроз у больных с постинсультными гемипарезами и его динамика при электростимуляции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Лернер Л. С. – Казань, 1980.
9. Нарушение мышечного тонуса и их лечение сирдалудом у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / А. Б. Гехт [и др.] // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1998. – № 10.
10. Парфенов, В. А. Постинсультная спастичность и ее лечение / В. А. Парфенов // Русский медицинский журн. – 2006. – Т. 14, № 9. – С. 689–693.
11. Рахматуллина, Э. Ф. Принцип восстановительного лечения постинсультного двигательного дефекта / Э. Ф. Рахматуллина, М. Ф. Ибрагимов // Практическая медицина (Неврология. Психиатрия). – 2012. – № 2 (57). – С. 66–69.
12. Роль спастичности в возникновении боли в плечевом суставе у больных с мозговым инсультом / Л. А. Мухамедеева [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2013. – Т. 1, № 1–2 (69). – С. 72–74.
13. Симонс, Д. Г. Миофасциальные боли и дисфункции : руководство по триггерным точкам : пер. с англ. В 2 т. / Д. Г. Симонс, Ж. Г. Трэвелл, Л. С. Симонс. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 2005.
14. Ситнова, М. А. Постинсультная боль в области плеча: патогенез, принципы лечения / М. А. Ситнова, О. Р. Есин, Р. Г. Есин // Практическая медицина. – 2014. – № 2 (78). – С. 48–51.
15. Сократительные свойства мышц голени у больных с постинсультными двигательными нарушениями / Я. Ю. Попелянский [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1989. – Т. 89, № 6. – С. 68–71.
16. Сон, А. С. Характер вегетативных расстройств в остром периоде ишемического инсульта / А. С. Сон, Ю. А. Солодовникова // Международный неврологический журн. – 2010. – № 7 (37). – С. 49–55.
17. Стародубцева, О. С. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий / О. С. Стародубцева, С. В. Бегичева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8, ч. 2. – С. 424–427.
18. Тахавиева, Ф. В. Реабилитация больных с церебральными гемипарезами, осложненными вторичными миофасциальными болевыми синдромами / Ф. В. Тахавиева, Э. С. Зиннатулина // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 3. – С. 211–215.
19. Тычкова, Н. В. Плечелопаточный периартроз и изменения позвоночника у больных после мозгового инсульта (клинико-биомеханические аспекты) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Тычкова Н. В. – Иваново, 1998. – С. 17.

20. Хабилов, Ф. А. Мышечная боль / Ф. А. Хабилов, Р. А. Хабилов. – Казань, 1995.
21. Цымбалюк, В. И. Селективная фазикулотомия и нейростимуляция в лечении спастичности кисти / В. И. Цымбалюк, Ю. А. Зозуля // Украинский нейрохірургічний журнал. – 2011. – № 1. – С. 60–65.
22. Шахпаронова, Н. В. Реабилитация больных с постинсультными спастическими парезами / Н. В. Шахпаронова, А. С. Кадыков // РМЖ. Неврология. – 2012. – № 31. – С. 1533–1535.
23. Шмырев, В. И. Периферический компонент постинсультного двигательного пареза (клиника, диагностика, коррекция, вопросы патогенеза) / В. И. Шмырев, А. С. Васильев, В. В. Васильева. – М., 2003. – 152 с.
24. Ястребцева, И. П. Нарушения пострального баланса при инсульте: принципы диагностики и коррекции / И. П. Ястребцева, А. Е. Новиков // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2012. – Т. 17. – № 4. – С. 69–70.
25. A study of bone densitometry in patients with complex regional pain syndrome after stroke / V. Kumar[et al.] // Postgrad. Med. J. – 2001. – Vol. 77, № 910. – P. 519–522.
26. Accelerometer monitoring of home- and community-based ambulatory activity after stroke / E. Haeuber [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2004. – Vol. 85. – P. 1997–2001.
27. Acute autonomic dysfunction contralateral to acute strokes: a prospective study of 100 consecutive cases / K. Diserens [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2006. – Vol. 13, № 11. – P. 1245–1250.
28. Atrophy and intramuscular fat in specific muscles of the thigh: associated weakness and hyperinsulinemia in stroke survivors / A. S. Ryan [et al.] // Neurorehabil Neural Repair. – 2011. – Vol. 25, № 9. – P. 865–872. – Epub 2011 Jul 6. – doi: 10.1177/1545968311408920.
29. Biomechanical approaches applied to the lower and upper limb for the measurement of spasticity: A systematic review of the literature / D. E. Wood [et al.] // Disabil Rehabil. – 2005. – Vol. 27. – P. 19–32.
30. Burke, D. Pathophysiology of spasticity in stroke / D. Burke, J. Wissel, G. A. Donnan // Neurology. – 2013. – Vol. 80, Suppl. 2. – P. S20–26. – doi: 10.1212/WNL.0b013e31827624a7.
31. Celik, B. Body composition after stroke / B. Celik, K. Ones, N. Ince // Int. J. Rehabil. Res. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 93–96. – doi: 10.1097/MRR.0b013e3282f7521a.
32. Changes in bone density and geometry of the radius in chronic stroke and related factors: a one-year prospective study / M. Y. Pang [et al.] // J. Musculoskelet Neuronal Interact. – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 77–88.
33. Changes in fat mass in stroke survivors: a systematic review / C. English [et al.] // Int. J. Stroke. – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 491–498.
34. Cline, M. A. Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C nociceptors / M. A. Cline, J. Ochoa, H. E. Torebjörk // Brain. – 1989. – Vol. 112. – P. 621–647.
35. Correlation of resting elbow angle with spasticity in chronic stroke survivors / M. Y. Bhadane [et al.] // Front Neurol. – 2015. – Vol. 6. – P. 183. – Published online 2015 Aug 26. – doi: 10.3389/fneur.2015.00183
36. Edema of the paretic hand in elderly post-stroke nursing patients / A. Leibovitz [et al.] // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2007. – Vol. 44, № 1. – P. 37–42.
37. Effect of intensive rehabilitation on physical function and arterial function in community-dwelling chronic stroke survivors / K. Takatori [et al.] // Top Stroke Rehabil. – 2012. – Vol. 19. – P. 377–383.
38. Effects of an implantable two-channel peroneal nerve stimulator versus conventional walking device on spatiotemporal parameters and kinematics of hemiparetic gait / A. I. Kottink[et al.] // J. Rehabil. Med. – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 51–57.
39. Effects of neuromuscular electrical stimulation on arterial hemodynamic properties and body composition in paretic upper extremities of patients with subacute stroke / S. C. Huang [et al.] // Biomed J. – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 205–210.
40. Effects of peripheral sensory nerve stimulation plus task-oriented training on upper extremity function in patients with subacute stroke: a pilot randomized crossover trial / K. Ikuno [et al.] // Clin. Rehabil. – 2012. – Vol. 26, № 11. – P. 999–1009.
41. Electrophysiological analysis of entrapment neuropathies developed in acute and subacute period in paretic and non-paretic extremities in patients with stroke / F. O. Odabas [et al.] // J. Pak. Med. Assoc. – 2012. – Vol. 62, № 7. – P. 649–652.
42. Friden, J. Spastic muscle cells are shorter and stiffer than normal cells / J. Friden, R. L. Lieber // Muscle Nerve. – 2003. – Vol. 27. – P. 157–164. – doi: 10.1002/mus.10247.
43. Galiana, L. Identification of intrinsic and reflex ankle stiffness components in stroke patients / L. Galiana, J. Fung, R. Kearney // Exp. Brain Res. – 2005. – Vol. 165. – P. 422–434. – doi: 10.1007/s00221-005-2320-z.
44. High prevalence of abnormal glucose metabolism and poor sensitivity of fasting plasma glucose in the chronic phase of stroke / F. M. Ivey [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2006. – Vol. 22, № 5–6. – P. 368–371.
45. Histological and morphological aspects of muscle in infantile cerebral palsy / L. Romanini, C. Villani, C. Meloni, V. Calvisi // Ital. J. Orthop. Traumatol. – 1989. – Vol. 15. – P. 87–93.
46. Home-based nerve stimulation to enhance effects of motor training in patients in the chronic phase after stroke: a proof-of-principle study / R. L. dos Santos-Fontes, K. N. Ferreira de Andrade, A. Sterr, A. B. Conforto // Neurorehabil Neural Repair. – 2013. – Vol. 27, № 6. – P. 483–490.
47. Identifying autonomic nervous system dysfunction in acute cerebrovascular attack by assessments of heart rate variability and catecholamine levels / E. Akil [et al.] // J. Neurosci. Rural. Pract. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 145–150.
48. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke / S. E. Vermeer [et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 37, № 6. – P. 1413–1417.
49. Incidence of upper limb oedema in patients with acute hemiparetic stroke / N. Gebruers, S. Truijen, S. Engelborghs, P. P. De Deyn // Disabil. Rehabil. – 2011. – Vol. 33, № 19–20. – P. 1791–1796.

50. Increased arterial stiffening and thickening in the paretic lower limb in patients with hemiparesis / R. Okabe [et al.] // *Clin. Sci (Lond)*. – 2004. – Vol. 106, № 6. – P. 613–918.
51. Inferior mechanical properties of spastic muscle bundles due to hypertrophic but compromised extracellular matrix material / R. L. Lieber, E. Runesson, F. Einarsson, J. Fridén // *Muscle Nerve*. – 2003. – Vol. 28, № 4. – P. 464–471.
52. Intrinsic and reflex stiffness in normal and spastic, spinal cord injured subjects / M. M. Mirbagheri, H. Barbeau, M. Ladouceur, R. E. Kearney // *Exp. Brain Res.* – 2001. – Vol. 141, № 4. – P. 446–459. – Epub 2001 Oct 26.
53. Is activity loss predictive for development of upper limb oedema after stroke? / N. Gebruers, S. Truijien, S. Engelborghs, P. P. De Deyn // *J. Rehabil. Med.* – 2011. – Vol. 43, № 5. – P. 398–403.
54. Kernan, W. N. Type 2 diabetes mellitus and insulin resistance: stroke prevention and management / W. N. Kernan, S. E. Inzucchi // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2004. – Vol. 6. – P. 443–450.
55. Korpelainen, J. T. Asymmetrical skin temperature in ischemic stroke / J. T. Korpelainen, K. A. Sotaniemi, V. V. Myllylä // *Stroke*. – 1995. – Vol. 26, № 9. – P. 1543–1547.
56. Korpelainen, J. T. Hyperhidrosis as a reflection of autonomic failure in patients with acute hemispherical brain infarction. An evaporimetric study / J. T. Korpelainen, K. A. Sotaniemi, V. V. Myllylä // *Stroke*. – 1992. – Vol. 23, № 9. – P. 1271–1275.
57. Loss of skeletal muscle mass after stroke: a systematic review / C. English [et al.] // *Int. J. Stroke*. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. 395–402.
58. Michael, K. M. Reduced ambulatory activity after stroke: the role of balance, gait, and cardiovascular fitness / K. M. Michael, J. K. Allen, R. F. Macko // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2005. – Vol. 86. – P. 1552–1556.
59. Mirbagheri, M. M. Intrinsic and reflex contributions to human ankle stiffness: variation with activation level and position / M. M. Mirbagheri, H. Barbeau, R. E. Kearney // *Exp. Brain Res.* – 2000. – Vol. 135. – P. 423–436. – doi: 10.1007/s002210000534.
60. Molecular mechanisms of skeletal muscle atrophy in a mouse model of cerebral ischemia / M. M. Desgeorges [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 1673–1680.
61. Motor unit involvement in spastic paresis. Relationship between leg muscle activation and histochemistry / V. Dietz, U. P. Ketelsen, W. Berger, J. Quintern // *J. Neurol. Sci.* – 1986. – Vol. 75. – P. 89–103. – doi: 10.1016/0022-510X(86)90052-3.
62. Muscle and reflex changes with varying joint angle in hemiparetic stroke / M. M. Mirbagheri, L. Alibiglou, M. Thajchayapong, W. Z. Rymer // *Neuroeng. Rehabil.* – 2008. – Vol. 5. – P. 6.
63. Muscle histopathology in spastic cerebral palsy / J. Ito [et al.] // *Brain Dev.* – 1996. – Vol. 18. – P. 299–303. – doi: 10.1016/0387-7604(96)00006-X.
64. Neuromuscular electric stimulation enhances endothelial vascular control and hemodynamic function in paretic upper extremities of patients with stroke / J. S. Wang [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2004. – Vol. 85, № 7. – P. 1112–1116.
65. Pang, M. Y. The effects of treadmill exercise training on hip bone density and tibial bone geometry in stroke survivors: a pilot study / M. Y. Pang, R. W. Lau // *Neurorehabil. Neural Repair*. – 2010. – Vol. 24, № 4. – P. 368–376. – Epub 2009 Dec 3. – doi: 10.1177/1545968309353326.
66. Pang, M. Y. Vascular elasticity and grip strength are associated with bone health of the hemiparetic radius in people with chronic stroke: implications for rehabilitation / M. Y. Pang, F. Z. Yang, A. Y. Jones // *Phys. Ther.* – 2013. – Vol. 93, № 6. – P. 774–785.
67. Pang, M. Y. Compromised bone strength index in the hemiparetic distal tibia epiphysis among chronic stroke patients: the association with cardiovascular function, muscle atrophy, mobility, and spasticity / M. Y. Pang, M. C. Ashe, J. J. Eng // *Osteoporos Int.* – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 997–1007.
68. Pang, M. Y. Muscle weakness, spasticity and disuse contribute to demineralization and geometric changes in the radius following chronic stroke / M. Y. Pang, M. C. Ashe, J. J. Eng // *Osteoporos Int.* – 2007. – Vol. 18, № 9. – P. 1243–1252.
69. Peripheral nerve conduction abnormalities in nonparetic side of ischemic stroke patients / M. Paoloni [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* – 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 48–51.
70. Pertoldi, S. Shoulder-hand syndrome after stroke. A complex regional pain syndrome / S. Pertoldi, P. di Benedetto // *Eura Medicophys.* – 2005. – Vol. 41, № 4. – P. 283–292.
71. Physical activity correlates with arterial stiffness in community-dwelling individuals with stroke / A. Tang [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 23, № 2. – P. 259–266.
72. Poststroke shoulder pain: a prospective study of the association and risk factors in 152 patients from a consecutive cohort of 205 patients presenting with stroke / G. E. Gamble [et al.] // *Eur. J. of Pain*. – 2002. – Vol. 6. – P. 467–474.
73. Prediction of reflex sympathetic dystrophy in hemiplegia by evaluation of hand edema / M. Iwata [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2002. – Vol. 83, № 10. – P. 1428–1431.
74. Reduced hip bone mineral density is related to physical fitness and leg lean mass in ambulatory individuals with chronic stroke / M. Y. Pang [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2005. – Vol. 16, № 12. – P. 1769–1779. – Epub 2005 May 19.
75. Reduced skeletal muscle capillarization and glucose intolerance / S. J. Prior [et al.] // *Microcirculation*. – 2009. – Vol. 16, № 3. – P. 203–212.
76. Relationship between bone turnover and bone density at the proximal femur in stroke patients / N. Paker [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 18, № 2. – P. 139–143.
77. Relative impact of neuromuscular and cardiovascular factors on bone strength index of the hemiparetic distal radius epiphysis among individuals with chronic stroke / M. Y. Pang, A. Q. Cheng, D. E. Warburton, A. Y. Jones // *Osteoporos Int.* – 2012. – Vol. 23, № 9. – P. 2369–2379.
78. Separate quantification of reflex and nonreflex components of spastic hypertonia in chronic hemiparesis / S. G. Chung [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* –

2008. – Vol. 89, № 4. – P. 700–710. – doi: 10.1016/j.apmr.2007.09.051.
79. Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study / J. Lindgren [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 8. – P. 343–348.
80. Skeletal and body composition changes in hemiplegic patients / O. Lazoura // *J. Clin. Densitom.* – 2010. – Vol. 13, № 2. – P. 175–180. – Epub 2010 Mar 29. – doi: 10.1016/j.jocd.2010.01.008.
81. Skeletal muscle changes after hemiparetic stroke and potential beneficial effects of exercise intervention strategies / C. E. Hafer-Macko, A. S. Ryan, F. M. Ivey, R. F. Macko // *J. Rehabil. Res. Dev.* – 2008. – Vol. 45, № 2. – P. 261–272.
82. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairment and activity limitations / D. K. Sommerfeld [et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35, № 1. – P. 134–139.
83. Structural and mechanical alterations in spastic skeletal muscle / J. R. H. Foran // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2005. – Vol. 47. – P. 713–717. – doi: 10.1017/S0012162205001465.
84. The shoulder-hand syndrome after stroke: clinical factors of severity and value of prognostic score of Perrigot / J. C. Daviet [et al.] // *Ann. Readapt. Med. Phys.* – 2001. – Vol. 44, № 6. – P. 326–332.
85. Ultrasonic evaluations of Achilles tendon mechanical properties poststroke / H. Zhao [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1985. – 2009. – Vol. 106, № 3. – P. 843–849.
86. Yang, F. Z. Influence of chronic stroke impairments on bone strength index of the tibial distal epiphysis and diaphysis / F. Z. Yang, M. Y. Pang // *Osteoporos Int.* – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. 469–80.
87. Zyluk, A. Upper limb pain and limited mobility in the patients after stroke / A. Zyluk, B. Zyluk // *Wiad Lek.* – 2006. – Vol. 59, № 3–4. – P. 227–231.

PERIPHERAL MORPHOFUNCTIONAL CONSTITUENT PARTS OF POSTSTROKE HEMIPARESIS

N. V. Tychkova, E. N. Diakonova, N. V. Vorobieva

ABSTRACT Complex of peripheral morphofunctional constituent parts of poststroke motor defect; alterations in muscle and bone tissue, vegetative dysfunctions, pain manifestations, spasticity which were developed on the background of hemiparesis, possibility of secondary neural complications were discussed. Necessity of more intent study and registration of poststroke peripheral disorders data for the optimization of rehabilitation measures was stressed.

Key words: stroke, motor disorders, poststroke alterations of muscle and bone tissue, muscle spasticity, vegetative trophic regulation, capillarization, limb microcirculation, tunnel syndromes.

В помощь практическому врачу

УДК 616.127-007.61-07-085:616.36-004

ЦИРРОТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

С. К. Солнышков*, кандидат медицинских наук,
О. В. Калинина, кандидат медицинских наук,
А. В. Лебедева, кандидат медицинских наук,
С. А. Волчкова

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

РЕЗЮМЕ Описаны современные представления о клиническом синдроме поражения сердца у больных циррозом печени. Обсуждаются механизмы развития, критерии диагноза, возможные осложнения и подходы к лечению цирротической кардиомиопатии.

Ключевые слова: цирроз печени, кардиомиопатия, дисфункция миокарда.

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

Определение. У больных циррозом печени, особенно в терминальной стадии, наблюдается полиорганная недостаточность, включающая изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [1, 3, 57]. Одно из первых описаний нарушения функции сердца у пациентов с циррозом печени алкогольного генеза было сделано в 1953 г. Н. J. Kowalski и W. H. Abelman [48]. Нарушение заключалось в увеличении сердечного выброса в покое, снижении артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления. Последующие наблюдения подтвердили гиперкинетический тип кровообращения и нарушенный резерв сократимости миокарда в ответ на различные стрессовые факторы [8, 15, 26, 44].

Долгое время считалось, что дисфункция миокарда у больных циррозом печени обусловлена прямым токсическим эффектом алкоголя и является отражением латентной алкогольной кардиомиопатии. Однако с 1980-х гг. исследования на экспериментальных моделях и на пациентах с неалкогольным циррозом также продемонстрировали нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), снижение резерва сократимости и толерантности к физической нагрузке [28, 36, 51].

Термин «цирротическая кардиомиопатия» (ЦКМП) появился в 1989 г. для обозначения хронической дисфункции миокарда у больных с циррозом печени независимо от его этиологии при отсутствии установленного заболевания сердца

[49]. В настоящее время ЦКМП определяется при наличии одного или нескольких нарушений миокарда: 1) нормальная или повышенная сократимость ЛЖ в покое, но нарушение систолической или диастолической функции ЛЖ при стрессе; 2) структурные или гистологические изменения камер сердца; 3) электрофизиологические нарушения сердца, такие как удлиненный интервал QT на ЭКГ; 4) повышение уровня сывороточных маркеров миокардиального стресса [5].

В 2005 г. рабочая группа экспертов приняла определение ЦКМП и предложила ее диагностические и вспомогательные критерии (табл. 1) [58].

Патогенез. У больных циррозом печени гиперкинетический тип гемодинамики первоначально обусловлен сниженным сосудистым сопротивлением и перераспределением объема плазмы [25]. Повышение внутрипеченочного сопротивления вследствие фиброза вызывает портальную гипертензию, которая в свою очередь способствует увеличению уровня циркулирующих и эндотелиальных вазодилататоров вследствие как компенсаторного выброса, так и замедления их печеночной деградации. По мере ухудшения функции печени объем плазмы перераспределяется в абдоминальное русло. Поэтому, несмотря на общее увеличение объема плазмы, объем циркулирующей крови в центральном русле снижается. Это активирует симпатикоадреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы, позволяя компенсировать снижение артериального дав-

ления и редуцию объема циркулирующей крови [60, 83]. Увеличение сердечного выброса и снижение общего периферического сопротивления коррелирует с выраженностью печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии [46].

На состояние сердечной мышцы при циррозе печени оказывают влияние многие факторы [6, 52, 55, 56, 63]:

- снижение плотности бета-адренергических рецепторов;
- уменьшение концентрации Gs-белка;
- нарушение активности аденилатциклазы;

- снижение плотности тока для всех трех типов калиевых каналов;
- нарушение проницаемости клеточных мембран в связи с изменением их липидного состава;
- переактивация системы эндоканнабиноидов;
- увеличение концентрации оксидов азота (NO) и углерода (CO).

Вероятная реализация патофизиологических механизмов в нарушениях функции сердца представлена в таблице 2.

Клиническая картина. Скрытое течение ЦКМП маскирует клинические симптомы и признаки

Таблица 1. Критерии цирротической кардиомиопатии, предложенные на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов

Определение	Дисфункция сердца у больных циррозом печени, характеризующаяся нарушением сократимости миокарда при стрессе и/или диастолического расслабления в сочетании с электрофизиологическими изменениями в отсутствие другого установленного заболевания сердца
Диагностические критерии	Систолическая дисфункция: – замедленное повышение сердечного выброса при физической нагрузке, нагрузке объемом или фармакологической стимуляции, – фракция выброса ЛЖ в покое <55%
	Диастолическая дисфункция: – отношение E/A <1, – время раннего диастолического наполнения >200 мс, – время изоволюмического расслабления >80 мс
Вспомогательные критерии	– Электрофизиологические аномалии, – нарушенный хронотропный ответ, – электромеханическая разобщенность (диссинхрония), – удлиненный интервал QT, – расширение левого предсердия, – увеличение массы ЛЖ, – увеличение концентрации BNP и NT-proBNP, – увеличение концентрации тропонина I

Примечание: E/A – отношение пиковых скоростей трансмитрального потока в фазу раннего диастолического наполнения и в фазу систолы левого предсердия; BNP – натрийуретический пептид В-типа, NT-proBNP – N-концевой про-B-тип натрийуретического пептида.

Таблица 2. Патофизиология сердечных нарушений при цирротической кардиомиопатии [24].

Сердечные нарушения	Патофизиологический механизм
Удлинение интервала QT	Аномалия K ⁺ -каналов
	Симпатоадреналовая гиперактивность
Электромеханическая разобщенность	Аномалия K ⁺ -каналов
	Симпатоадреналовая гиперактивность
Диастолическая дисфункция	Повышенная жесткость миокарда
	Гипертрофия ЛЖ
	Миокардиальный фиброз
	Нарушение текучести плазматических мембран кардиомиоцитов
	Нарушение кальцийзависимых систем в кардиомиоцитах
Систолическая дисфункция	Снижение миокардиального резерва
	Нарушение экстракции кислорода (локальный дисбаланс NO)
	Нарушение энергетического метаболизма миокарда
	Отрицательный инотропный эффект эндоканнабиноидов
	Нарушение продукции пероксинитрита
	Изменения бета-адренорецепторов миокарда желудочков
	Изменения мускариновых рецепторов миокарда желудочков

поражения сердца в покое. Часто отмечаются лишь проявления периферической вазодилатации и гиперкинетического типа кровообращения: пальмарная эритема, гиперемия кожи, высокий скорый пульс, артериальная гипотензия [57]. Манифестация сердечной недостаточности обычно возникает в условиях повышенной потребности миокарда, например при бактериальной инфекции, после операций трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) или трансплантации печени [24].

У большинства пациентов с циррозом печени фракция выброса ЛЖ в покое нормальная или даже повышенная [16, 39, 79]. Этим ЦКМП принципиально отличается от дилатационной кардиомиопатии алкогольного генеза [59]. У пациентов без асцита повышение преднагрузки может компенсировать скрытую дисфункцию сердца. При развитии асцита уже снижение постнагрузки (за счет системной артериальной вазодилатации) компенсирует низкую преднагрузку и нарушение сократимости миокарда [76]. Таким образом, у большинства пациентов клинических проявлений застойной сердечной недостаточности в покое не бывает. Систолическая дисфункция становится очевидной при тестировании с физической или фармакологической нагрузкой, что выражается в недостаточном приросте сердечного индекса или фракции выброса ЛЖ [21, 37, 38]. Кроме того, у больных с циррозом печени при физическом стрессе аэробный порог и максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) достигаются при значительно меньших нагрузках, чем в контроле [57].

Диастолическая дисфункция ЛЖ считается характерной особенностью ЦКМП. С помощью трансторакальной эхокардиографии она выявляется более чем у 50% больных циррозом печени [12, 67, 74]. Установлено, что развитие диастолической дисфункции ЛЖ не связано с этиологией заболевания печени [29], но коррелирует с тяжестью поражения печени и наличием асцита [30].

Наличие и степень тяжести диастолической дисфункции ЛЖ ассоциируются с увеличением смертности после трансплантации печени. D. Karagiannakis и соавт. доложили о меньшей выживаемости больных, имевших до операции диастолическую дисфункцию ЛЖ, в сравнении с пациентами без нее: 70,6% против 89,3% через год после трансплантации печени, 47% против 82,1% через 2 года [29]. В исследовании L. Ruízdel-Árbol и соавт. 12-месячная выживаемость после трансплантации печени составила 95% у больных без диастолической дисфункции ЛЖ, 79% – у пациентов с I типом и 39% – у больных со II типом диастолической дисфункции ЛЖ [30].

Электрофизиологические нарушения. К основным электрофизиологическим нарушениям при ЦКМП относятся удлинение интервала QT, электромеханическая диссинхрония и хронотропная некомпетентность.

Удлинение интервала QT рассматривается как один из ранних признаков ЦКМП [23, 69]. Данная аномалия сопряжена с риском жизнеугрожающих желудочковых аритмий и внезапной смерти. Корректированный интервал QTc более 400 мс отмечен у 37–84% больных циррозом печени [68]. Удлинение QTc коррелирует с тяжестью печеночной недостаточности по Чайлду – Пью, уровнем норадреналина плазмы крови и худшей выживаемостью больных [68, 71]. Напротив, улучшение функции печени, например после ее трансплантации, а также применение бета-блокаторов сопровождается нормализацией интервала QTc [4, 35, 70].

J. H. Henriksen и соавт., исследуя связь между электрической деполяризацией и сокращением желудочков, выявили существенное увеличение временного промежутка между электрической и механической систолой желудочков у больных с удлиненным интервалом QTc (0,078 с против 0,031 с у лиц с нормальным интервалом QTc, $p < 0,005$) [33]. Такая электромеханическая диссинхрония способствует дальнейшему ухудшению сократимости миокарда [72].

Наконец, у больных ЦКМП нарушена способность к увеличению ЧСС в ответ на активацию симпатической нервной системы и потребность в усилении сердечного выброса [9, 50]. В частности, при проведении стресс-эхокардиографии с добутамином у больных циррозом печени часто не удается достигнуть диагностически значимой максимальной ЧСС [32, 66].

Хронотропная некомпетентность (отсутствие должного прироста ЧСС в ответ на физическую нагрузку или фармакологические стимулы) и низкая вариабельность ритма сердца сопровождаются риском периоперативных осложнений во время трансплантации печени и худшим прогнозом [66, 81, 82].

Биомаркеры. В настоящее время BNP и его предшественник NT-proBNP являются общепризнанными маркерами сердечной недостаточности [2]. NT-proBNP выделяется из кардиомиоцитов в ответ на напряжение стенок желудочков или ишемию миокарда. Образующийся в плазме крови BNP стимулирует натрийурез, вызывает снижение преднагрузки и артериального давления, тем самым уменьшая риск развития гипертрофии миокарда и его фиброза [64, 75]. Повышение концентрации обоих маркеров коррелирует с тяжестью

поражения печени, наличием диастолической дисфункции ЛЖ, гипертрофией миокарда и выживаемостью больных с циррозом печени [42, 45, 62]. Установлено, что уровни NT-proBNP и BNP являются сильными независимыми предикторами сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных, которым проводились несердечные хирургические вмешательства [47, 65].

Другим прогностическим маркером у больных циррозом печени является сердечный тропонин I. S. Wiese и соавт. показали, что уровень высокочувствительного тропонина I от 4 до 8 нг/мл увеличивает риск смерти в течение года в 1,6 раза, а уровень тропонина более 8 нг/мл – в 2,7 раза [10].

Клиническое значение. У больных с конечной стадией цирроза печени, в том числе ожидающих трансплантацию печени, ЦКМП может быть клинически важной проблемой, способствующей развитию целого ряда осложнений.

В частности, процедура TIPS по крайней мере в 2 раза увеличивает центральное венозное давление и давление заклинивания легочной артерии [13, 77]. Быстрое увеличение преднагрузки в случае диастолической дисфункции ЛЖ может спровоцировать сердечную недостаточность [43, 53, 78] и увеличить риск смерти в сравнении с таковым у больных без ЦКМП [31, 84]. С учетом этих данных при диастолической дисфункции ЛЖ предлагается направлять пациентов на трансплантацию печени без предшествующей TIPS или, по крайней мере, проводить тщательный контроль функции сердца для ранней диагностики и терапии сердечных осложнений [72].

Накапливаются данные о том, что инотропная и хронотропная недостаточность, вызванная ЦКМП, может провоцировать у больных с декомпенсированным циррозом печени развитие функциональной почечной недостаточности, так называемого гепаторенального синдрома. A. Krag и соавт. показали, что в течение 3 месяцев у пациентов с циррозом печени с низким сердечным выбросом ($<1,5$ л/мин/м²) гепаторенальный синдром развивался значительно чаще, чем у больных с высоким сердечным выбросом (43% против 5% соответственно) [53]. Сниженный сердечный выброс ($<6,0$ л/мин/м²) был независимым предиктором риска гепаторенального синдрома у пациентов с напряженным асцитом при исходно нормальном уровне креатинина крови [22].

Сниженный резерв сократимости миокарда может проявиться развитием почечной недостаточности в условиях системной инфекции, например при спонтанном бактериальном перитоните [79]. В ситуации вазодилатации, вызванной воспалением, и недостаточного инотропного резерва

может наступить быстро прогрессирующее нарушение системной гемодинамики с развитием тяжелой почечной и печеночной недостаточности, нарастанием выраженности асцита, энцефалопатии с последующим летальным исходом [72].

Лечение. В настоящее время специфического лечения ЦКМП не существует. Единственным установленным эффективным лечением ЦКМП является трансплантация печени [23]. Показано, что после трансплантации печени восстанавливается систолическая и диастолическая функция сердца, нормализуется интервал QT [9, 60]. Изменения гемодинамики выражаются в снижении сердечного выброса, ЧСС и давления в легочной артерии, повышении артериального давления и периферического сосудистого сопротивления [40, 41]. Нормализация функции миокарда и его массы наблюдаются уже через 6–12 месяцев после операции [60].

С другой стороны, трансплантация печени, вызывая быстрое восстановление венозного возврата к сердцу с увеличением давления наполнения, может ухудшить течение скрытой сердечной недостаточности. Так, около 25% больных циррозом печени имеют послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения, в частности высокий риск отека легких [11, 14, 18, 85]. Поэтому считается целесообразным оценивать сердечно-сосудистый риск у всех кандидатов на трансплантацию печени [1, 7]. В частности, отечественные эксперты предлагают проводить следующие исследования: ЭКГ, эхоКГ, а также холтеровское мониторирование, пробы с нагрузкой, коронарографию по показаниям [3].

Убедительных доказательств эффективности при ЦКМП лекарственных препаратов, применяемых для лечения хронической сердечной недостаточности, не существует [23]. Выраженная системная вазодилатация и низкое артериальное давление ограничивает или делает невозможным применение вазодилататоров, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина. Тем не менее имеются данные о приемлемом профиле безопасности и положительном воздействии лосартана на портальную гипертензию у больных компенсированным и декомпенсированным циррозом печени [27].

Неселективные бета-адреноблокаторы, иногда в сочетании с нитратами, используются для профилактики повторных кровотечений из варикозных вен пищевода. Исследований по их применению при ЦКМП недостаточно. Сообщается, что у больных циррозом печени длительная терапия неселективным альфа-бета-блокатором карве-

дилолом неплохо переносилась и была не менее эффективной в снижении портальной гипертензии, чем лечение пропранололом [19, 20, 73]. Другим потенциально полезным эффектом бета-блокаторов является их положительное влияние на удлиненный интервал QT, что может препятствовать развитию жизнеугрожающих аритмий [34].

Петлевые диуретики и антагонисты альдостерона часто применяются у больных циррозом печени с ЦКМП или без нее в случае клинических признаков задержки жидкости, гиперволемии, асцита. Длительная блокада минералокортикоидных рецепторов при ЦКМП также может быть полезной, поскольку уменьшает выраженность гипертрофии миокарда и улучшает диастолическую функцию ЛЖ [17].

Заключение. Под ЦКМП понимают поражение сердца, характеризующееся недостаточностью сократительного резерва в ответ на стресс, диа-

столической дисфункцией миокарда и электрофизиологическими нарушениями. Хотя этот синдром в большинстве случаев протекает бессимптомно в покое, сердечная недостаточность возникает в ситуациях, увеличивающих нагрузку на миокард, таких как инфекция, портосистемное шунтирование, трансплантация печени. ЦКМП увеличивает риск развития гепаторенального синдрома, отека легких и жизнеугрожающих аритмий.

Предполагается, что поиск клинических и диагностических признаков поражения сердца у больных циррозом печени позволит уменьшить риск гемодинамических осложнений, в том числе после трансплантации печени (рис.) [23]. Тем не менее в настоящее время согласованные рекомендации по диагностике и лечению больных с ЦКМП отсутствуют. Для решения этой сложной междисциплинарной проблемы требуется проведение новых проспективных исследований.

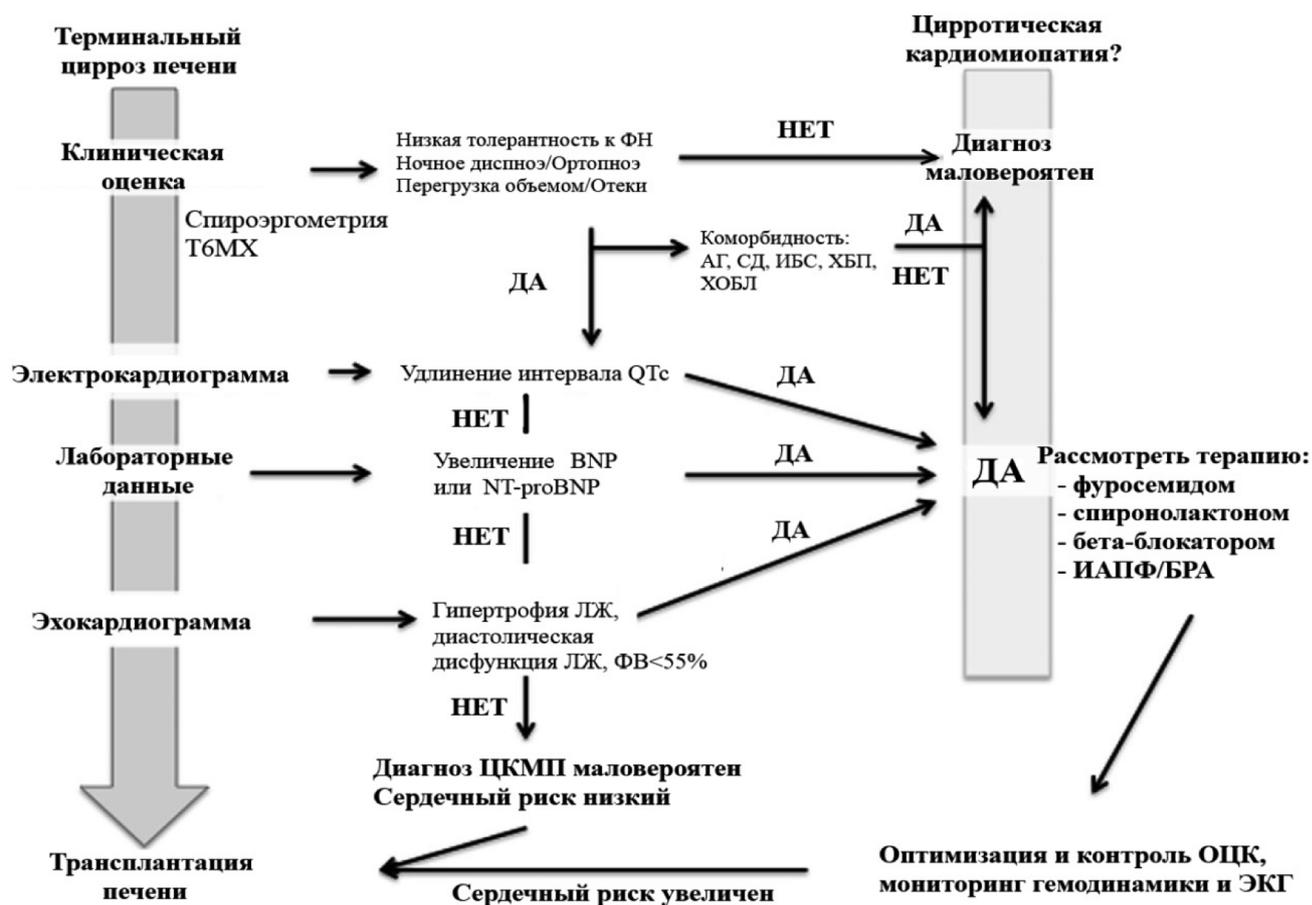


Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения цирротической кардиомиопатии у больных, ожидающих трансплантации печени [23].

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОЦК – объем циркулирующей крови, СД – сахарный диабет, Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы, ФВ – фракция выброса, ФН – физическая нагрузка, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации EASL: трансплантация печени // *J. Hepatology*. Русское издание. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 84–108.
2. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 / Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC) // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – № 1 (141). – С. 7–81.
3. Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации 2013 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://transpl.ru/files/rto/transpl_pecheni.pdf
4. Acute nonselective beta-adrenergic blockade reduces prolonged frequency adjusted Q-T interval (QTc) in patients with cirrhosis / J. H. Henriksen [et al.] // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 239–246.
5. Al Hamoudi, W. Cirrhotic cardiomyopathy / W. Al Hamoudi, S. S. Lee // *Ann. Hepatol.* – 2006. – Vol. 5, № 3. – P. 132–139.
6. Alqahtani, S. A. Cirrhotic cardiomyopathy / S. A. Alqahtani, T. R. Fouad, S. S. Lee // *Semin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28. – P. 59–69.
7. American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation / K. L. Lentine [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 617–663.
8. Bayley, T. J. The circulatory changes in patients with cirrhosis of the liver at rest and during exercise / T. J. Bayley, N. Segel, J. M. Bishop // *Clin. Sci.* – 1964. – Vol. 26. – P. 227–235.
9. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation / M. Torregrosa [et al.] // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 68–74.
10. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis / S. Wiese [et al.] // *Liver Int.* – 2014. – Vol. 34. – P. e19–e30.
11. Cardiac dysfunction during liver transplantation: incidence and preoperative predictors / C. Ripoll [et al.] // *Transplantation*. – 2008. – Vol. 85. – P. 1766–1772.
12. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease / M. Merli [et al.] // *Eur. J. Int. Med.* – 2013. – Vol. 24. – P. 172–176.
13. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt / M. Huonker [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol. 44. – P. 743–748.
14. Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation / S. D. Tiukinhoy-Laing [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 178–181.
15. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop / L. Gould [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1969. – Vol. 58. – P. 860–868.
16. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver / H. Kelbaek [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1984. – Vol. 54. – P. 852–855.
17. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis / M. Pozzi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1110–1116.
18. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation / S. D. Johnston [et al.] // *Transplantation*. – 2002. – Vol. 73. – P. 901–906.
19. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol / T. Reiberger [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 1634–1641.
20. Carvedilol or propranolol in portal hypertension? A randomized comparison / L. Hobolth [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47. – P. 467–474.
21. Central and systemic haemodynamic effects of terlipressin in portal hypertensive patients / S. Møller [et al.] // *Liver*. – 2000. – Vol. 20. – P. 51–59.
22. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis / L. Ruiz-del-Árbol [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 439–447.
23. Cirrhotic cardiomyopathy / E. M. Zardi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 539–549.
24. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase / E. M. Zardi [et al.] // *J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 67(2). – P. 125–130.
25. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance / S. Wiese [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 11. – P. 177–186.
26. Claypool, J. G. Hemodynamic studies in patients with Laennec's cirrhosis / J. G. Claypool // *Am. J. Med. Sci.* – 1957. – Vol. 234. – P. 48–55.
27. Comparative randomized study on efficacy of losartan versus propranolol in lowering portal pressure in decompensated chronic liver disease / A. K. Agasti [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2013. – Vol. 14. – P. 266–271.
28. Desensitization of myocardial β -adrenergic receptors in cirrhotic rats / S. S. Lee [et al.] // *Hepatology*. – 1990. – Vol. 12. – P. 481–485.
29. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis / D. Karagiannakis [et al.] // *Hepatology Int.* – 2014. – Vol. 8. – P. 588–594.
30. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine / L. Ruiz-del-Árbol [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58. – P. 1732–1741.
31. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt / M. Cazzaniga [et al.] // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 869–875.
32. Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis / M. Y. Kim [et al.] // *Korean J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 376–382.
33. Dyssynchronous electrical and mechanical systole in patients with cirrhosis / J. H. Henriksen [et al.] // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 36. – P. 513–520.
34. Effect of chronic beta-blockade on QT interval in patients with liver cirrhosis / A. Zambruni [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 415–421.

35. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease / R. Mohamed [et al.] // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 1128–1134.
36. Effect of volume expansion on hemodynamics, capillary permeability and renal function in conscious, cirrhotic rats / C. Caramelo [et al.] // *Hepatology*. – 1986. – Vol. 6. – P. 129–134.
37. Effects of a single terlipressin administration on cardiac function and perfusion in cirrhosis / A. Krag [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 1085–1092.
38. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis / R. D. Grose [et al.] // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 326–332.
39. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis / H. Kelbaek [et al.] // *Clin. Physiol.* – 1987. – Vol. 7. – P. 35–41.
40. Hemodynamic and humoral changes after liver transplantation in patients with cirrhosis / M. Navasa [et al.] // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 17. – P. 355–360.
41. Hemodynamics after orthotopic liver transplantation: study of associated factors and long-term effects / A. Gadano [et al.] // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 22. – P. 458–465.
42. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients / F.H. Saner [et al.] // *Transpl. Int.* – 2011. – Vol. 24. – P. 425–432.
43. High-output congestive heart failure following transjugular intrahepatic portalsystemic shunting / A. C. Braverman [et al.] // *Chest*. – 1995. – Vol. 107. – P. 1467–1469.
44. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites / C. J. Limas [et al.] // *Circulation*. – 1974. – Vol. 49. – P. 755–760.
45. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease / J. H. Henriksen [et al.] // *Gut*. – 2003. – Vol. 52. – P. 1511–1517.
46. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis / A. Braillon [et al.] // *Gut*. – 1986. – Vol. 27. – P. 1204–1209.
47. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies / G. Karthikeyan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1599–1606.
48. Kowalski, H. J. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis / H. J. Kowalski, W. H. Abelmann // *J. Clin. Invest.* – 1953. – Vol. 32. – P. 1025–1033.
49. Lee, S. S. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis / S. S. Lee // *West J. Med.* – 1989. – Vol. 151. – P. 530–535.
50. Left ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction / A. Nazar [et al.] // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 51–57.
51. Limited cardiac preload reserve in conscious cirrhotic rats / A.C. Ingles [et al.] // *American J. Physiology*. – 1991. – Vol. 260. – P. 1912–1917.
52. Liu, H. Contribution of nitric oxide to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats / H. Liu, Z. Ma, S. S. Lee // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118. – P. 937–944.
53. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites / A. Krag [et al.] // *Gut*. – 2010. – Vol. 59. – P. 105–110.
54. Ma, Z. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter / Z. Ma, S. S. Lee // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 24. – P. 451–459.
55. Ma, Z. Effects of altered cardiac membrane fluidity on beta-adrenergic receptor signalling in rats with cirrhotic cardiomyopathy / Z. Ma, S. S. Lee, J. B. Meddings // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26. – P. 904–912.
56. Ma, Z. Role of altered beta-adrenoreceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats / Z. Ma, A. Miyamoto, S. S. Lee // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110. – P. 1191–1198.
57. Møller, S. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease / S. Møller, J. H. Henriksen // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 526–538.
58. Møller, S. Cardiovascular complications of cirrhosis / S. Møller, J. H. Henriksen // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – P. 268–278.
59. Møller, S. Cirrhotic cardiomyopathy / S. Møller, J. H. Henriksen // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 179–190.
60. Møller, S. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease / S. Møller, J. H. Henriksen // *Heart*. – 2002. – Vol. 87. – P. 9–15.
61. Myers, R. P. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation / R. P. Myers, S. S. Lee // *Liver Transpl.* – 2000. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 44–52.
62. New insights into cirrhotic cardiomyopathy / S. Møller [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167. – P. 1101–1108.
63. Potassium currents in atrial and ventricular myocytes from a rat model of cirrhosis / C. A. Ward [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997. – Vol. 273. – P. 537–544.
64. Potter, L. R. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation / L. R. Potter // *FEBS J.* – 2011. – Vol. 278. – P. 1808–1817.
65. Predictive value of plasma brain natriuretic peptide for postoperative cardiac complications – a systemic review and metaanalysis / Y. R. Young [et al.] // *J. Crit. Care*. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. e1–e10.
66. Preoperative dobutamine stress echocardiographic findings and subsequent short-term adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation / L. G. Umphrey [et al.] // *Liver Transpl.* – 2008. – Vol. 14. – P. 886–892.
67. Prevalence of diastolic dysfunction in cirrhosis and its clinical significance / F. Wong [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. A475–A476.
68. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors / M. Bernardi [et al.] // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 27. – P. 28–34.
69. QT interval prolongation in liver cirrhosis: innocent bystander or serious threat? / M. Bernardi [et al.] // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 6. – P. 57–66.

70. Q-T interval prolongation in liver cirrhosis. Reversibility after orthotopic liver transplantation / G. Finucci [et al.] // *Jpn. Heart J.* – 1998. – Vol. 39. – P. 321–329.
71. QT prolongation and sudden cardiac death in patients with alcoholic liver disease / C. P. Day [et al.] // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 1423–1428.
72. Rahman, S. Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for the perioperative management of liver transplant patients / S. Rahman, S. V. Mallett // *World J. Hepatology.* – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 507–520.
73. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis / R. Bañares [et al.] // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, № 6. – P. 1367–1373.
74. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging / K. Kazankov [et al.] // *Liver Int.* – 2011. – Vol. 31. – P. 534–540.
75. Rodseth, R. N. B type natriuretic peptide – a diagnostic breakthrough in peri-operative cardiac risk assessment? / R. N. Rodseth // *Anaesthesia.* – 2009. – Vol. 64. – P. 165–178.
76. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis / F. Wong [et al.] // *Clin. Sci.* – 1999. – Vol. 97. – P. 259–267.
77. Shortterm effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: preliminary results / A. Kovács [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2010. – Vol. 33. – P. 290–296.
78. Should portosystemic shunt be reconsidered in the treatment of intractable ascites in cirrhosis? / D. Franco [et al.] // *Arch. Surg.* – 1988. – Vol. 123. – P. 987–991.
79. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis / L. Ruíz-del-Árbol [et al.] // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38. – P. 1210–1218.
80. The cardiac response to exercise in cirrhosis / F. Wong [et al.] // *Gut.* – 2001. – Vol. 49. – P. 268–275.
81. The end-organ impairment in liver cirrhosis: appointments for critical care / A. Figueiredo [et al.] // *Critical Care Res. Pract.* – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 539412. – Epub 2012 May 16. – doi: 10.1155/2012/539412.
82. The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis / F. Ates [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 1614–1618.
83. The sympathetic nervous system in liver disease / J. H. Henriksen [et al.] // *J. Hepatol.* – 1998. – Vol. 29. – P. 328–341.
84. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt / R. N. Rabie [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 2458–2466.
85. Therapondos, G. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation / G. Therapondos [et al.] // *Liver Transpl.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1441–1453.

CIRRHOTIC CARDIOMYOPATHY

S. K. Solnyshkov, O. V. Kalinina, A. V. Lebedeva, S. A. Volchkova

ABSTRACT The review describes current notions concerning clinical syndrome of heart failure in patients with liver cirrhosis. The mechanisms of development, the criteria for diagnosis, possible complications and approaches to the treatment for cirrhotic cardiomyopathy are discussed.

Key words: liver cirrhosis, cardiomyopathy, myocardial dysfunction.

КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОЦУБО

Е. И. Горшенина, кандидат медицинских наук,
Н. В. Куркина, кандидат медицинских наук,
А. П. Мишарова*,
Н. И. Нотина

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68

РЕЗЮМЕ Рассматривается новая форма приобретенной кардиомиопатии – кардиомиопатия такоцубо, в основе патогенеза которой лежит доброкачественно обратимый спазм коронарных артерий, клинически напоминающий приступ инфаркта миокарда. Причиной патологии, встречающейся у людей разных возрастных групп, чаще всего является стресс, исход ее обычно благоприятный.

Ключевые слова: кардиомиопатия такоцубо, стресс, расширение верхушки сердца, акинезия, «синдром разбитого сердца», стресс-индуцированная кардиомиопатия.

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

Определение. В последнее время все чаще приходится слышать о новой нозологической форме приобретенной кардиомиопатии, а именно о кардиомиопатии такоцубо (КТ), известной также как стресс-индуцированная кардиомиопатия или «синдром разбитого сердца». Термин *takotsubo* в переводе с японского означает «ловушка для осьминогов»: сердце во время приступа КТ выглядит как эта ловушка, которая представляет собой глиняный горшок с широким основанием и узким горлышком (рис. 1).

Впервые КТ была описана в 1990 г. японским кардиологом Н. Sato с соавт. как транзиторное шарообразное (баллоноподобное) расширение верхушки сердца (apical ballooning) с одновременной гиперкинезией базальных сегментов левого желудочка (ЛЖ), сопровождающееся апикальной желудочковой дисфункцией [36]. В 2006 г. кардиомиопатия такоцубо была официально отнесена к группе стресс-индуцированных кардиомиопатий [29].

В научной литературе дано не одно определение КТ, однако наиболее полным и точным можно считать следующее: кардиомиопатия такоцубо – это доброкачественная обратимая патология, характеризующаяся преходящей систолической дисфункцией желудочков и клинически проявляющаяся как острый инфаркт миокарда (ИМ). Типична длительная давящая, сжимающая боль за грудной, характерные для ИМ проявления на ЭКГ, повышение уровня маркеров некроза миокарда при отсутствии видимой обструкции коронарных артерий [23]. КТ имеет множество синонимов: транзиторное катехоламинергическое оглушение,

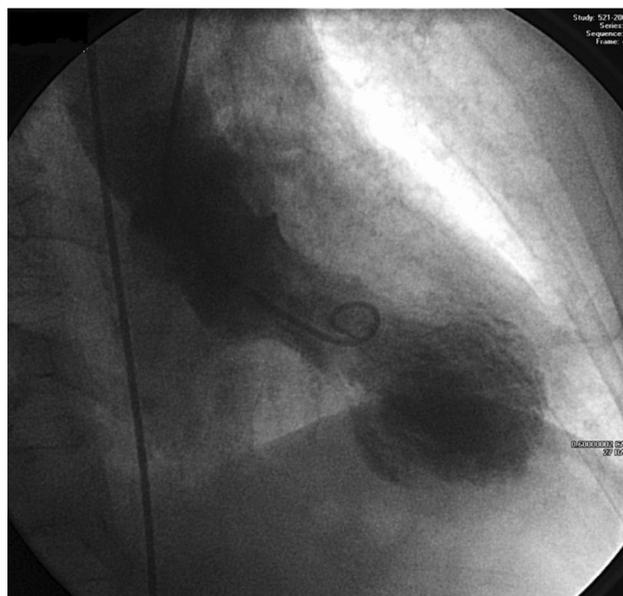


Рис. 1. Коронароангиография пациента с кардиомиопатией такоцубо в систолу. Апикальная акинезия [31]

ампульная (амфороподобная) кардиомиопатия, преходящее шарообразное (баллонное) расширение верхушки ЛЖ, «синдром разбитого сердца» [4], из которых наиболее точным считается термин «синдром транзиторной дисфункции ЛЖ» (transient left ventricular dysfunction syndrome) [38].

Этиология. На данный момент точная причина развития КТ не установлена. Считается, что КТ могут спровоцировать как эмоциональные, так и физические нагрузки, а также прием алкоголя и наркотических средств, обострения хронических

заболеваний, вновь выявленные заболевания, проведение стресс-тестов и др. Существует несколько предположительных теорий, согласно которым причинами являются [7, 33]:

- спазм коронарных артерий разного уровня,
- микроваскулярная дисфункция,
- нарушение метаболизма жирных кислот,
- острый коронарный синдром (ОКС) с последующими повреждениями,
- эндогенное катехоламин-индуцированное оглушение миокарда и микроинфаркт.

С. Templin и соавт. в своих исследованиях, сравнивая КТ и ОКС, приходят к выводу, что КТ встречается у женщин чаще, чем у мужчин (89 и 8% соответственно), и что причиной КТ чаще становятся физические нагрузки, чем эмоциональные (36 и 27,7% соответственно), хотя у 28,5% пациентов конкретной причины выявить не удалось [12].

Патофизиология. Патофизиологические процессы в сердечной мышце при КТ также являются предметом спора, так как до сих пор нет единой теории ее патогенеза. Наиболее распространены теории, согласно которым важными факторами выступают увеличенная симпатoadrenalовая активность, катехоламин-индуцированный множественный коронарораспазм, нарушение метаболизма жирных кислот и действие эстрогенов [1]. Мы поддерживаем точку зрения Т. А. Boland и соавт. о том, что наиболее вероятный механизм развития КТ – это стресс-индуцированная выработка катехоламинов с их последующим токсическим действием на миокард [6]. Как известно, норадреналин действует на кардиомиоциты преимущественно через β_1 -адренорецепторы, проявляя положительный инотропный и хронотропный эффекты. Также известно, что базальные отделы ЛЖ имеют самую высокую плотность симпатических нервных окончаний – она приблизительно на 40% больше, чем в апикальных отделах [27]. В норме норадреналин не оказывает губительного действия на миокард, но при появлении стрессовых факторов распространенность действия норадреналина на миокард будет зависеть от локальной плотности адренорецепторов. Таким образом, в разных отделах сердца катехоламины выборочно затрагивают отдельные сегменты ЛЖ [15]. Результаты биопсии миокарда у пациентов с КТ показали наличие обратимого центрального миоцитолита, мононуклеарного инфильтрата и окольцованного некроза. Данная теория получила развитие благодаря проведенному опыту с крысами, подвергнутыми физическому стрессу, предварительно получившими α - и β -блокаторы. Другие доказательства были получены путем проведения обратного исследования, заключа-

вшегося в применении аналогов катехоламинов с последующим увеличением активности симпатической нервной системы. Оно доказало, что у пациентов с КТ уровень катехоламинов в несколько раз выше, чем у пациентов с ИМ [31].

Нарушение метаболизма жирных кислот в результате ишемии приводит к вынужденному использованию глюкозы как основного источника энергии, несмотря на относительно нормальное кровоснабжение миокарда и незначительную ишемию сегментов ЛЖ [31]. Многими учеными отмечено положительное влияние эстрогенов на защиту организма от различных инфекционных заболеваний и от стресса. Существует теория развития КТ у женщин после менопаузы как следствие снижения уровня эстрогена. Дефицит эстрогенов может нарушать соотношение β_1 - и β_2 -адренорецепторов, тогда кардиотоксическое действие катехоламинов проявляется в области наибольшей плотности β_1 -адренорецепторов.

Некоторые авторы предложили объединить все гипотезы, заявив, что у восприимчивых людей, особенно женщин, нейрогормональная стимуляция приводит к острой миокардиальной дисфункции, что подтверждается патологическим сокращением стенок ЛЖ при КТ [31].

Эпидемиология. Некоторые ученые утверждают, что КТ встречается чаще у женщин (93%) [14] в постменопаузе в возрасте от 61 до 76 лет, хотя возрастной диапазон может колебаться от 10 до 91 года [32]. В литературе описаны случаи КТ у детей и подростков после сильной эмоциональной нагрузки, как следствие анорексии, в период пубертатного развития.

Ученые из Швейцарии опубликовали результаты исследования, проводившегося в течение 3 лет и определившего частоту КТ среди ОКС – 1,7% (13 715 пациентов), 0,3% случаев выполненных коронарных ангиографий (2459) [2]. Есть сведения о том, что КТ подвержены преимущественно азиаты (57,2%) и кавказцы (40%) [14].

По данным исследования больших групп пациентов в Европе, КТ встречается чаще зимой, объясняется это спазмом мелких ветвей коронарных артерий, который чаще возникает в холодную погоду, и вирусными заболеваниями, вызванными, например, *Parvovirus B19*, которые также чаще наблюдаются в зимнее время года.

Клиника. Как уже упоминалось в определении, клинические проявления КТ полностью совпадают с таковыми при ИМ. Наиболее частыми симптомами являются острая загрудинная боль (58,8% случаев), одышка (30% случаев), тахикардия, обмороки, тошнота, повышенная потливость,

тревога. Перечисленные симптомы продолжают от нескольких минут до часа [16]. Вероятность развития острой сердечной недостаточности составляет менее 10% [1]. Осложнения встречаются в 20% случаев КТ, преимущественно на ранних стадиях [31], и включают левожелудочковую недостаточность как в сочетании с отеком легких, так и без него, кардиогенный шок, митральную регургитацию, желудочковые нарушения ритма сердца, образование тромбов в ЛЖ, смерть и др.

Диагностика. В своих исследованиях некоторые авторы утверждают, что у 1,7–2,2% пациентов с предварительным диагнозом ОКС впоследствии была диагностирована КТ [5, 10].

В настоящее время в качестве стандартов диагностики КТ приняты критерии клиники Майо, предложенные в 2004 г. [1, 35]:

1. Переходные гипокинезия, акинезия или дискинезия срединных сегментов левого желудочка с участием или без вовлечения апикальных сегментов.
2. Распространенность нарушений локальной сократимости обычно выходит за рамки зоны, кровоснабжаемой той или иной коронарной артерией.
3. Часто отмечается наличие стрессовых триггеров.
4. Отсутствие обструкции коронарных артерий или ангиографических признаков острого разрыва бляшки.
5. Изменения на ЭКГ в виде смещения сегмента ST и/или инверсии зубца Т.
6. Незначительное повышение уровня сердечного тропонина и креатинфосфокиназы.
7. Отсутствие феохромоцитомы или миокардита.
8. Фракция выброса левого желудочка менее 40%.

Коронарная ангиография является ценным методом диагностики, так как именно благодаря этому

исследованию чаще всего подтверждается диагноз КТ (рис. 2). Принципиальное отличие КТ от ОКС – отсутствие гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий [1]. При обследовании 240 пациентов с диагнозом КТ у 211 патологии коронарных артерий не выявлено, у остальных стеноз был незначителен [31]. Максимальная обструкция коронарных артерий, согласно литературным данным, не превышает 50–65% [13]. С помощью эхокардиографии удается верифицировать снижение фракции выброса ЛЖ в диапазоне от 20 до 49% (рис. 3, а). В среднем через 18 дней происходит увеличение фракции выброса ЛЖ до 59–76% (рис. 3, б) [31]. При проведении рентгенографии у пациента с КТ могут быть признаки развития отека легких, однако это встречается довольно редко.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) все чаще стала использоваться в диагностике КТ, так как данный метод точно визуализирует изменения на конкретном участке сердечной стенки, определяя функции желудочка и идентифицируя обратимые изменения миокарда в виде отека/воспаления и необратимые в виде некроза/фиброза [8, 9, 39]. Кроме того, применяется МРТ с гадолинием, который при КТ не накапливается, в отличие от ИМ и миокардита, что помогает в дифференцировании диагнозов [18].

Как и при ОКС, при КТ проводится ЭКГ. Чаще всего (67–75%) наблюдается подъем сегмента ST и депрессия зубца Т (61%). В 95% случаев подъем сегмента ST встречается в прекардиальных отведениях и достигает максимума в V2–V3, причем амплитуда при КТ значительно выше, чем при ИМ, несмотря на сохранную проходимость передней нисходящей артерии [31]. У большинства пациентов с КТ наблюдается комбинация электрокардиографических симптомов, сохраняющаяся в течение 6 часов от начала приступа: отсутствие



Рис. 2. Коронарная ангиография пациента с кардиомиопатией такоцубо. Коронарные артерии не изменены [31]

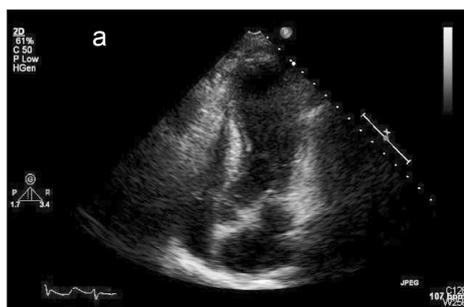


Рис. 3. Эхокардиография пациента с кардиомиопатией такоцубо: а – во время систолы, на которой видна акинезия верхушки сердца, фракция выброса 40%; б – через 2 месяца после перенесенного приступа, фиксируется улучшение сократимости верхушки сердца, фракция выброса увеличилась до 65% [31]



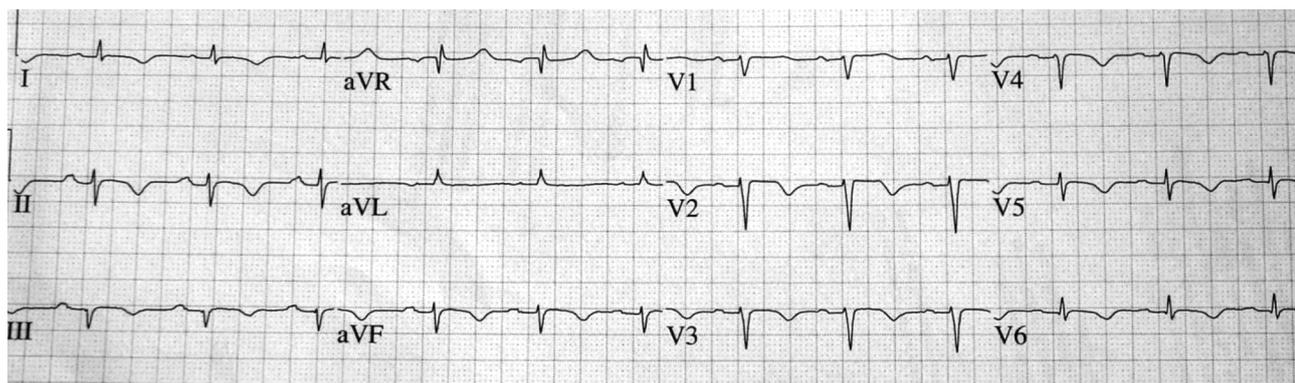


Рис. 4. Электрокардиограмма пациента через несколько дней после острого периода кардиомиопатии такоцубо: отсутствие подъема сегмента ST, инверсия зубца Т и низкоамплитудный зубец R [31]

патологического зубца Q и реципрокных изменений, отсутствие подъема сегмента ST в V1, подъем сегмента ST в aVR [24], а через несколько дней наблюдается отсутствие подъема сегмента ST, инверсия зубца Т и низкоамплитудный зубец R (рис. 4) [31].

Что касается сывороточных маркеров некроза миокарда, в ходе исследований было установлено, что наиболее специфичным и точным маркером КТ является комбинация натрийуретического пептида и тропонина I [25]. В острый период КТ отмечено большее повышение уровня катехоламинов, чем при ИМ [17, 26].

Лечение. На данный момент стандартов по лечению КТ не разработано. В качестве симптоматической терапии у гемодинамически нестабильных пациентов возможно использование внутриартериальной баллонной контрпульсации [10, 28, 34]. Ведутся споры по поводу применения кардиостимуляторов, так как они увеличивают количество циркулирующих катехоламинов [3]. Тем не менее кардиостимуляторы применяются у 20–40% пациентов с КТ.

Как отечественными, так и зарубежными авторами в качестве консервативного лечения рекомендуется использование β -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция, антикоагулянтов, антиагрегантов, нитратов [35], блокаторов кальциевых каналов [3]. По мнению других авторов, нитраты нежелательно использовать в лечении данной группы пациентов [11, 20, 21, 30]. Длительность приема лекарственных препаратов в отсутствие новых приступов КТ неизвестна, однако после восстановления функции ЛЖ возможна их отмена.

Заключение. Стресс является этиологическим фактором большого количества заболеваний, в том числе кардиомиопатии такоцубо, хотя этиопатогенез данного заболевания остается окончательно не установленным. Данное заболевание опасно не только своей неизученностью, но и осложнениями, среди которых сердечная недостаточность, кардиогенный шок и даже смерть. К счастью, в большинстве диагностированных случаев КТ имеет благоприятный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кокарева, М. В. Кардиомиопатия Takotsubo: определение понятий, роль катехоламинов в развитии заболевания, диагностические критерии / М. В. Кокарева // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 247–249.
2. Лиманкина, И. Н. Кардиомиопатия Такотсубо / И. Н. Лиманкина // Вестник аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 48–58.
3. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States / S. W. Sharkey [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 472–479.
4. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review / M. Gianni [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1523–1529.
5. Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using ^{99m}Tc -tetrofosmin myocardial SPECT – comparison with acute coronary syndrome / K. Ito [et al.] // Ann. Nucl. Med. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 115–122.
6. Boland, T. A. Stress-induced cardiomyopathy / T. A. Boland, V. H. Lee, T. P. Bleck // Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 43, № 3. – P. 686–693.
7. “Broken heart syndrome”: catecholamine surge or aborted myocardial infarction? / H. Khallafi [et al.] // J. Invasive Cardiol. – 2008. – Vol. 20, № 1. – P. E9–13.
8. Cardiac magnetic resonance assessment of takotsubo cardiomyopathy / A. Abbas [et al.] // Clin. Radiol. – 2015. – Nov. 19.

9. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy / I. Eitel [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306, № 3. – P. 277–286.
10. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome / K. A. Bybee [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94, № 3. – P. 343–346.
11. Clinical implications of midventricular obstruction and intravenous propranolol use in transient left ventricular apical ballooning (Tako-tsubo cardiomyopathy) / T. Yoshioka [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155. – P. 526.e1–526.e7.
12. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy / C. Templin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373 (10). – P. 929–938.
13. Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy / D. Haghi [et al.] // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71, № 7. – P. 1092–1094.
14. Donohue, D. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome / D. Donohue, M. R. Movahed // *Heart Fail Rev.* – 2005. – Vol. 10, № 4. – P. 311–316.
15. Dorfman, T. A. Takotsubo cardiomyopathy: State-of-the-art review / T. A. Dorfman, A. E. Iskandrian // *J. Nucl. Cardiol.* – 2009. – Vol. 16, № 1. – P. 122–134.
16. Kathleen Davis FNP. Takotsubo Cardiomyopathy: Causes, Symptoms and Treatment / Kathleen Davis FNP. – 28 April 2016.
17. Kolkebeck, T. E. Takotsubo cardiomyopathy: an unusual syndrome mimicking an ST-elevation myocardial infarction / T. E. Kolkebeck, C. L. Cotant, R. A. Krasuski // *Am. J. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 92–95.
18. Murakami, T. Gender differences in patients with takotsubo cardiomyopathy: multicenter registry from Tokyo CCU network / T. Murakami, T. Yoshikawa // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, suppl. 1. – doi: 10.1093/eurheartj/eh309.P2981
19. Padayachee, L. Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? / L. Padayachee // *Heart Lung Circ.* – 2007. – Vol. 6, Suppl 3. – P. S65–S70.
20. Page, S. P. Acute myocardial ischemia associated with latent left ventricular outflow tract obstruction in the absence of left ventricular hypertrophy / S. P. Page, A. Pantazis, P. M. Elliott // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 20. – P. 772.e1–772.e4.
21. Penas-Lado M. Transient left ventricular apical ballooning and outflow tract obstruction / M. Penas-Lado, R. Barriales-Villa, J. Goicolea // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1143–114.
22. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy / S. Kurisu [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 214–218.
23. Reverse takotsubo cardiomyopathy: two case reports and review of the literature [Electronic resource] / Gautam R. Patankar [et al.] // *J. of Medical Case Reports.* – 2013. – URL: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/7/1/84>
24. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction / M. Kosuge [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 22. – P. 2514–2516.
25. Simple markers can distinguish Takotsubo cardiomyopathy from ST segment elevation myocardial infarction / M. Budnik [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 219. – P. 417–420.
26. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction / S. W. Sharkey [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101(12). – P. 1723–1728.
27. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning / A. R. Lyon [et al.] // *Nature Clinical Practice Cardiovasc. Medicine.* – 2008. – Vol. 5. – P. 22–29.
28. Stress induced cardiomyopathy presenting as acute coronary syndrome: Tako-Tsubo in Mercogliano, Southern Italy / F. Cangella [et al.] // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2007. – Vol. 5. – P. 36.
29. Takotsubo Cardiomyopathy: The “Broken Heart” Syndrome / K. Spyridon [et al.] // *Hellenic J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 51. – P. 451–457.
30. Takotsubo cardiomyopathy – the current state of knowledge / A. Bielecka-Dabrowa [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 142. – P. 120–125.
31. Takotsubo Cardiomyopathy [Electronic resource] / E. B. Tomich, DO Staff Physician, Department of Emergency Medicine, Brooke Army Medical Center [et al.] // *J. The heard.org Medscape.* – Jan 17, 2017. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1513631-overview>
32. Takotsubo Cardiomyopathy: Assessment With Cardiac MRI / G. C. Fernández-Pérez [et al.]. – DOI:10.2214/AJR.09.3369
33. Takotsubo cardiomyopathy: pathogenetic insights and myocardial perfusion kinetics using myocardial contrast echocardiography / L. Afonso [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 9, № 6. – P. 849–854.
34. Takotsubo syndrome in African-American women with atypical presentations: a single-center experience / H. M. Patel [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2007. – Vol. 30. – P. 14–18.
35. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment // *World J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 6(7). – P. 602–609.
36. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm / H. Sato [et al.] // *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure [in Japanese]* / K. Kodama, K. Haze, M. Hom, eds. – Tokyo: Kagakuhyouronsya Co, 1990. – P. 56–64.
37. Thorne, K. D. Apical ballooning “tako-tsubo” syndrome associated with transient left ventricular outflow tract obstruction / K. D. Thorne, E. K. Kerut, C. K. Moore // *Echocardiography.* – 2007. – Vol. 24. – P. 770–772.
38. Transient left ventricular dysfunction syndrome: Pathophysiological bases through nuclear medicine imaging / S. Cimarelli [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2009.
39. Usefulness of MRI in takotsubo cardiomyopathy: a review of the literature / A. A. Kohan [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 138–146.

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY**E. I. Gorshenina, N. V. Kurkina, A. P. Misharova, N. I. Notina**

ABSTRACT A new form of acquired cardiomyopathy – takotsubo cardiomyopathy – is considered. Benign reversible spasm of coronary arteries is the ground of its pathogenesis; this spasm clinically resembles myocardial infarction attack. Stress is more often proved to be the cause of this pathology; it takes place in persons of various age groups; its outcome is more often is favorable.

Key words: Takotsubo cardiomyopathy, stress, heart apex dilatation, akinesia, broken heart syndrome, stress-induced cardiomyopathy.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОГРАММНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И МЕТАФИЛАКТИКИ УРОЛИТИАЗА

А. А. Шевырин*, кандидат медицинских наук,
В. В. Полозов, кандидат медицинских наук

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

РЕЗЮМЕ Описана компьютерная программа на языке Borland Delphi 7 в авторской электронной оболочке для клиничко-организационного сопровождения пациентов с уролитиазом. Работа врача с программой предполагает заполнение ряда полей, объединенных в смысловые блоки. После ввода исходных данных программа формирует протокол обследования пациента, выдает диагностическое заключение (на основе разработанной диагностической модели) и возможную лечебную тактику, учитывающую локализацию и размер камня, его химический состав и др. Программа также предлагает индивидуальную схему профилактических и метафилактических мероприятий. Сохранение протокола обследования пациента и полного отчета в базе данных позволяет осуществлять динамическое наблюдение и производить коррекцию лечебной тактики.

Ключевые слова: уролитиаз, программа, метафилактика, диагностика, мочекаменная болезнь.

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

По распространенности мочекаменная болезнь стоит на втором месте после воспалительных неспецифических заболеваний почек и мочевых путей. Она встречается не менее чем у 5% населения, причем наиболее часто в трудоспособном возрасте (20–50 лет) [1]. Больные уролитиазом составляют 30–40% всего контингента урологических стационаров. Приводя к тяжелым урологическим осложнениям, уролитиаз является важной социально-медицинской проблемой.

Несмотря на модернизацию здравоохранения путем компьютеризации, на практике длительное заполнение медицинской документации, рукописное оформление протоколов исследования по-прежнему отнимает много времени у врача, в том числе и уролога. К тому же назначение медицинских мероприятий по профилактике заболевания не всегда осуществляется с учетом индивидуальных особенностей (локализации и размеров конкремента, степени нарушения функционального состояния верхних мочевых путей, строения и состава мочевого камня).

С целью создания программы клиничко-организационного сопровождения пациентов с уролитиазом, позволяющей определить индивидуальную тактику ведения и мероприятия по метафилактике мочекаменной болезни, нами были собраны данные клиничко-лабораторного и инструментального обследования пациентов с мочекаменной болезнью, которым проводились лечебные манипуляции по удалению и разрушению конкрементов на базе урологического

отделения для взрослых больных Ивановской областной клинической больницы. Алгоритм лечения уролитиаза (включая методы литотрипсии) строился с использованием дополнительных 30 клинических, лабораторных и инструментальных параметров, из которых после изучения были использованы 8 наиболее информативных: наличие солей в осадке мочи, нарушение содержания электролитов в сыворотке крови, химический состав камней, локализация и размеры конкрементов по данным обследования, массо-весовая характеристика удаленных камней, склонность камней к литолизу, выбор консервативной терапии. Далее на этих показателях была создана математическая модель, позволяющая составить обоснованное заключение для конкретного пациента [2].

Разработанная модель легла в основу компьютерной программы, написанной с помощью языка программирования Borland Delphi 7 и имеющей авторскую электронную оболочку.

Работа врача с программой предполагает заполнение ряда полей, объединенных в смысловые блоки: паспортная часть, клинические данные, лабораторные и инструментальные данные. После ввода данных программа формирует протокол обследования пациента, дает диагностическое заключение (на основе ранее описанной диагностической модели) и предлагает возможную лечебную тактику, учитывающую локализацию и размер камня, его химический состав, солевой фон мочи и выраженность клинических

проявлений. Программа также способна предложить индивидуальную схему профилактических и метафилактических мероприятий в зависимости от полученных данных.

Протокол обследования пациента и полный отчет сохраняются в базе данных и могут быть распечатаны. Есть также возможность загружать сведения предыдущих осмотров и отслеживать динамику состояния пациента, производить учет и коррекцию медицинских рекомендаций.

Данная программа особенно ценна при работе с пациентами с отягощенным урологическим анамнезом по мочекаменной болезни (перене-

сенные операции по удалению камней, малоинвазивные методики фрагментации конкрементов, консервативная терапия уrolитиаза).

Следует заметить, что использование программы позволяет также систематизировать основные эпидемиологические данные о заболевании, автоматически формировать статистическую информацию по заболеваемости уrolитиазом.

Таким образом, созданная программа дифференцированного клинико-организационного сопровождения пациентов с уrolитиазом может повысить эффективность медицинской помощи урологическим пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005–2010 годах / О. И. Аполихин, А. В. Сивков, Т. В. Солнцева [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 2. – С. 4–12.
2. Шевырин, А. А. Выбор мероприятий по метафилактике мочекаменной болезни : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016661490 от 11.10.2016 / Шевырин А. А., Стрельников А. И., Алимйрзаев Т. Д. – М., 2016.

THE APPLICATION OF COMPUTER PROGRAMS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND METAPHYLAXY OF UROLITHIASIS

A. A. Shevyrin, V. V. Polozov

ABSTRACT A computer program which used Borland Delphi language in author casing for clinical and organizational management for patients with urolithiasis is described. The doctor's work with the program assumes the filling in some margins which are combined in semantic blocks. When the initial data are entered the program will develop the protocol of the patient examination, will give the diagnostic conclusion (based upon the developed diagnostic model) and possible therapeutic tactics which should take into account the localization and size of the calculus, its chemical composition etc. The program also assumes the individual scheme of the prophylactic and metaphylactic measures. The keeping of the protocol of the patient's examination and complete report in the data base allows to make dynamic observation and to correct therapeutic tactics.

Key words: urolithiasis, program, metaphylaxy, diagnosis, urolithic disease.

Случай из практики

УДК: 616.927-036.2-08+618.2

СЛУЧАЙ БРЮШНОГО ТИФА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Е. Б. Букушина¹,
С. Н. Орлова*², доктор медицинских наук,
О. В. Тузов¹,
Е. П. Калистратова², кандидат медицинских наук,
Д. В. Киселева³,
С. Е. Лебедев²,
Е. Н. Копышева², кандидат медицинских наук

¹ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ивановской области», г. Иваново, 153035, Россия, г. Иваново, ул. Воронина, д. 12

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

³ ОБУЗ «1-я городская клиническая больница», 153003, Россия, г. Иваново, ул. Парижской Коммуны, д. 5

РЕЗЮМЕ В 2017 г. в Ивановской области на фоне благополучной эпидемиологической ситуации у гражданки РФ зарегистрирован случай брюшного тифа. Имело место позднее обращение больной за медицинской помощью (9-й день болезни). Диагноз брюшного тифа установлен на 6-й день пребывания в инфекционном стационаре (15-й день болезни) на основании данных бактериологического обследования крови и кала. Клинически заболевание протекало легко и характеризовалось 14-дневной лихорадкой, умеренно выраженной интоксикацией, гепато- и спленомегалией. Из «классических» для брюшного тифа симптомов отмечался только характерный вид языка, в то же время у пациентки не было проявлений тифозного статуса, экзантемы, ваготонии, головной боли, нарушения сна, задержки стула. Нетипичными были изменения гемограммы. Особенностью данного случая являлось наличие у пациентки С. прогрессирующей беременности с 14 по 19 неделю. Признаков гипоксии плода, отставания в развитии плода, угрозы прерывания беременности не зафиксировано. Заражение брюшным тифом эпидемиологически связано с пребыванием больной в Индии, источник инфекции выявить не удалось. Реализация полного комплекса противоэпидемических мероприятий позволила локализовать очаг инфекции и предупредить возникновение повторных заболеваний брюшным тифом.

Ключевые слова: брюшной тиф, клиника, эпидемиология, лечение, беременность.

* Ответственный за переписку (corresponding author): orloff3.dok@mail.ru

В Ивановской области в 2017 г. зарегистрирован случай брюшного тифа на фоне благополучной эпидемиологической ситуации по данному инфекционному заболеванию.

Заболевание зарегистрировано у гражданки РФ С., 1989 года рождения, неработающей. Заболела остро 20 августа 2017 г., почувствовала сильную слабость, имел место однократный жидкий стул, температуру тела не измеряла. Обратилась за медицинской помощью 29 августа 2017 г. в ОБУЗ «Городская клиническая больница № 3» г. Иваново. В поликлинике участковым терапевтом был проведен медицинский осмотр, выполнена термометрия (39°C), после чего пациентка машиной скорой медицинской помощи была доставлена на инфекционный прием в ОБУЗ

«1-я городская клиническая больница» с направительным диагнозом «Лихорадка неясного генеза. Беременность 14 недель».

При осмотре инфекционистом приемного отделения был выяснен эпидемиологический анамнез. В возрасте 20–24 лет пациентка постоянно проживала в Индии, затем приезжала в Индию эпизодически. За 21 день до начала заболевания вместе с мужем Г., гражданином Индии, вернулась в Индию, где проживала в штате Химачал, г. Манали, д. Баханч с 11 мая по 27 июля 2017 г. Во время пребывания в Индии питались дома, продукты приобретали на местном рынке и в магазинах поселка, еду готовили сами. Воду пили некипяченую из горного ручья, купались в горном озере.

При осмотре пациентка жаловалась на лихорадку, сопровождавшуюся ознобами, жаром и сильным потоотделением на протяжении 7 дней, появление кашицеобразного стула 1 раз в день в течение последних 5 дней, сильную слабость, снижение аппетита.

Состояние больной (9-й день болезни) расценено как средней тяжести, показатели гемодинамики были стабильными, показатели пульса соответствовали высоте лихорадки. Катаральных симптомов не наблюдалось, кожа была чистой, пальпировалась увеличенная печень (на 2 см из-под края реберной дуги). Установлен предварительный диагноз: «лихорадка неясного генеза, прогрессирующая беременность, срок 14 недель», назначен план обследования.

В общем анализе крови (30.08.2017): анемия (гемоглобин – 96 г/л), тромбоцитопения ($130,8 \times 10^9/\text{л}$), нормальное количество лейкоцитов крови ($7,5 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез с палочко-ядерным сдвигом (16%), лимфопения (11%), повышенная СОЭ (48 мм/ч). В биохимическом анализе крови (30.08.17) регистрировались гипопропротеинемия (63 г/л), отрицательный С-реактивный белок, незначительное увеличение уровня АсАТ (57 ед./мл). Отобран клинический материал: кровь (на гемокультуру), кал, моча на бактериологическое обследование. Первый (от 30.08.2017) бактериологический анализ мочи на возбудителя тифов и паратифов дал отрицательный результат. Микроскопия толстой капли крови на возбудителя малярии – отрицательный результат (30.08.2017), ИФА на ВИЧ – отрицательный результат (04.09.2017). В РНИФ от 01.09.2017 получен положительный титр (1:512) геморрагической лихорадки с почечным синдромом, при повторном исследовании (05.09.2017) анализ был отрицательным, первый результат был расценен как ложноположительный.

По результатам лабораторных исследований в пробах крови и кала от 04.09.2017 определена *Salmonella typhi*. При исследовании крови на стерильность 07.09.2017 наблюдался рост *Salmonella typhi* в двух флаконах на 4-е сутки. Таким образом, на 6-й день пребывания в инфекционном стационаре пациентке С. был установлен диагноз «Брюшной тиф, прогрессирующая беременность, срок 15 недель».

Клиническое течение заболевания характеризовалось 14-дневной лихорадкой (с 22.08.2017 по 04.09.2017), в утреннее время температура тела была субфебрильной ($37,2^\circ\text{C}$), в вечернее – фебрильной (39°C и выше), наблюдался интоксикационный синдром – снижение аппетита, слабость, характерный вид языка – с отпечатками зубов

на боковой поверхности. Диспептических проявлений, экзантемы, головной боли, нарушения сна, задержки стула, относительной брадикардии, характерных для брюшного тифа, у пациентки не было, определялась лишь незначительная гепато- и спленомегалия. На третьей неделе болезни проводилось исследование кала на скрытую кровь для исключения кишечного кровотечения, выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости для контроля состояния лимфатического аппарата, желчного пузыря, которые могут вовлекаться в патологический процесс при брюшном тифе.

Развитие анемии и гипопропротеинемии, наличие ежедневного кашицеобразного стула без патологических примесей связано с алиментарным фактором – пациентка и ее муж исповедуют индуизм, не употребляют в пищу продукты из мяса, питаются овощами и фруктами.

Антибактериальную терапию пациентка С. получила с первого дня поступления в инфекционное отделение. С учетом беременности первоначально больной был назначен пенициллин в дозе по 1,5 млн МЕ 3 раза в день внутривенно (с 29.08.2017 по 01.09.2017), затем амоксициллина клавуланат по 1 г 2 раза в день внутривенно (с 01.09.2017 по 04.09.2017). При установлении диагноза брюшного тифа больной начато лечение цефтриаксоном (по 2 г 1 раз в день внутривенно в течение 11 дней). После первого введения цефтриаксона температура тела снизилась и в последующие дни оставалась нормальной, что позволило отменить антибиотик на 10-й день нормальной температуры тела. Выбор данного антибактериального средства осуществлен в соответствии с федеральными рекомендациями по этиотропной терапии брюшного тифа и с учетом прогрессирующей беременности.

После окончания этиотропной терапии были выполнены лабораторные исследования кала и мочи (трехкратно) на возбудителей тифа и паратифов, все результаты были отрицательными.

2 октября 2017 г. (44-й день болезни, 35-й день госпитализации) больная С. выписана из инфекционного отделения в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-инфекциониста городской поликлиники с диагнозом: «Брюшной тиф (*Salmonella typhi*), типичное течение, средней тяжести. Железодефицитная анемия, средней тяжести. Прогрессирующая беременность, срок 19 недель».

В целях локализации очага инфекции и предупреждения дальнейшего распространения случаев заболевания сотрудниками ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ивановской области» и

городской поликлиники № 3 г. Иванова проведен комплекс противоэпидемических мероприятий:

1. Заключительная дезинфекция в очаге брюшного тифа по месту жительства госпитализированной пациентки С.
2. Эпидемиологическое обследование очага, определение границ очага, выявление лиц, контактирующих с больной, и их лабораторное обследование.
3. Медицинское наблюдение за контактными лицами в течение 23 дней.
4. Диспансерное наблюдение за реконвалесцентом брюшного тифа.
5. Направление выделенных от больной штаммов *S. typhi* в лабораторию кишечных инфекций референц-центра по мониторингу за брюшным тифом ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора России.

В контакте с больной С. находилось 6 человек из числа родственников (муж, отец, мать, дядя, бабушка, жена отца). Все родственники обследованы бактериологически на группу кишечных инфекций. Кроме того, у мужа отобраны пробы крови для постановки серологической реакции РНГА с брюшнотифозным диагностикумом 11.09.2017 и 28.09.2017. Результаты были отрицательными.

21 сентября 2017 г. в референц-центр мониторинга за возбудителями брюшного тифа ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора России направлены штаммы *S. typhi*, выделенные от больной С., и сыворотка крови мужа для идентификации и дальнейшего изучения. По результатам идентификации установлено, что штаммы дают агглютинацию в сальмонеллезных О- и Н- сыворотках, имеют антигенный комплекс серологической группы D (O9) и принадлежат к серовару *Salmonella typhi* (9, 12, Vi:d:), возбудителю брюшного тифа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
2. Клинико-лабораторная картина брюшного тифа в мегаполисе / А. А. Яковлев, С. И. Котлярова, Г. Ю. Черенкова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 2. – С. 27–30.

Штаммы чувствительны к бета-лактамам, аминогликозидам, азитромицину. В нативной сыворотке крови мужа антитела к антигенам сальмонеллам групп D и Vi в диагностических титрах не выявлены.

ВЫВОДЫ

Клиническими особенностями данного случая являются легкое течение заболевания, с 14-дневной лихорадкой, умеренно выраженной интоксикацией, гепато- и спленомегалией. Из «классических» для брюшного тифа симптомов отмечался только характерный вид языка, а проявлений тифозного статуса, экзантемы, ваготонии, головной боли, нарушения сна, задержки стула, относительной брадикардии у пациентки не было. Нетипичными были изменения гемограммы. Особенностью данного случая явилось также наличие у пациентки прогрессирующей беременности (14–19 недели). Признаков гипоксии плода, отставания в развитии плода, угрозы прерывания беременности не было. Наличие беременности определило выбор цефтриаксона в качестве антибактериального препарата; при назначении отмечена быстрая нормализация температуры тела, свидетельствующая об эффективности этиотропного лечения. Определенная чувствительность выделенного от больной штамма *Salmonella typhi* к бета-лактамам антибиотикам на практике не показала клинического эффекта.

Реализация полного комплекса противоэпидемических мероприятий позволила локализовать очаг инфекции и предупредить возникновение повторных заболеваний брюшным тифом. С учетом интенсификации миграционных процессов и развития туризма необходимо повысить настороженность медицинских работников в отношении раннего выявления инфекционных заболеваний у лиц, вернувшихся из зарубежных поездок и стран, неблагополучных по инфекционным заболеваниям.

3. Обоснование, организация и содержание мероприятий по профилактике брюшного тифа в условиях мегаполиса в современный период / Г. Г. Онищенко, И. А. Ракитин, А. В. Мельцер [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 1. – С. 22–26.
4. Эпидемиология инфекционных болезней : учебное пособие / Н. Д. Ющук [и др.]. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 496 с.

A CASE OF ABDOMINAL FEVER IN A PATIENT WITH PREGNANCY**E. N. Bukushina, S. N. Orlova, O. V. Tuzov, E. P. Kalistratova, D. V. Kiseleva, S. E. Lebedev, E. N. Kopysheva**

ABSTRACT A case of abdominal fever was registered in a Russian national in Ivanovo region on the background of favor epidemiological situation in 2017. The patient consulted the doctor on the 9th day of the disease only. The abdominal fever was diagnosed on the 6th day of the hospitalization in the infectious department (the 15th day of the disease) by blood and feces bacteriological analysis. The clinical picture of the disease was rather slight and was characterized by 14 day fever, moderately expressed intoxication, hepatomegaly and splenomegaly. The only one "classic" symptoms of abdominal fever was marked – it was typical tongue condition. At the same time the patient was not characterized by typhoid status manifestations, exanthema, vagotonia, headache, insomnia, stool retention. Hemogram alterations were not typical. The presence of the progressive pregnancy (from 14 to 19 weeks) was the peculiarity of this case. The signs of fetus hypoxia, fetus development arrest, threat for pregnancy interruption were absent. Epidemiologically the contamination with abdominal fever was connected with the temporary residence of the patient in India; the source of the infection was not revealed. The realization of the complex of antiepidemic measures allowed to localize the infection focus and to prevent the beginning of repeated abdominal fever diseases.

Key words: abdominal fever, clinical picture, epidemiology, treatment, pregnancy.

Краткие сообщения

УДК 616.248:616.89-008.454

ТРЕВОГА И ДЕПРЕССИЯ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е. А. Жук*, кандидат медицинских наук,
С. Е. Мясоедова, доктор медицинских наук

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

Ключевые слова: бронхиальная астма, тревога, депрессия.

* Ответственный за переписку (corresponding author): eazhuk2005@rambler.ru

Целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием в течение длительного периода времени, что достигается прежде всего подбором адекватной базисной медикаментозной терапии [1], которая, однако, эффективна далеко не у всех больных. У многих пациентов с БА имеются той или иной степени выраженности изменения функционального состояния центральной нервной системы [3]; чаще всего тревожные, тревожно-депрессивные реакции и состояния [4, 6, 7], отрицательно влияющие на качество жизни [8, 10]. Тревога и депрессия непосредственно связаны с тяжестью бронхиальной обструкции [5]. Значительная часть больных БА страдает гипервентиляционным синдромом, характеризующимся учащением приступов одышки, значительным увеличением потребности пациента в лекарствах, появлением атипических приступов (приступы одышки развиваются без контакта с аллергеном, в необычное время) [2]. Однако работы, посвященные изучению тревожных и депрессивных нарушений у больных БА, немногочисленны.

Целью нашего исследования стала оценка распространенности и выраженности состояний тревоги и депрессии у женщин среднего и пожилого возраста, страдающих БА, и их связи с клиническими проявлениями заболевания, нарушениями функции внешнего дыхания, сопутствующей патологией.

На базе городского пульмонологического отделения ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Иваново обследованы 95 женщин с БА в возрасте от 35 до 70 лет: 16 пациенток (16,8%) имели легкое персистирующее течение БА, 52 (54,7%) –

среднетяжелое, 27 (28,4%) – тяжелое. Течение БА почти у всех пациенток при обращении было неконтролируемым. Сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) имела у 69 (72,6%) больных, ожирение – у 58 (61%). АГ I степени зафиксирована у 28 пациенток (29,5%), II степени – у 35 (36,8%), III степени – у 6 (6,3%). Кроме клинического обследования, спирометрии, проводилось анкетирование по шкале самооценки Спилбергера – Ханина, госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), Наймигенскому опроснику, используемому для скрининг-диагностики гипервентиляционного синдрома. Контроль БА оценивался по опросникам Asthma Control Test (ACT) и Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), выраженность одышки – по шкале Борга и шкале Medical Research Council (MRC). Статистический анализ выполнен с помощью программы «Statistica 6.0». Поскольку распределение всех исследованных показателей отличалось от нормального, для их характеристики использована медиана, а также 25-й и 75-й перцентили. Проводился корреляционный анализ, взаимосвязь показателей расценивалась как значимая при $p < 0,05$.

По шкале HADS средний уровень тревоги составил 9 (6; 12) баллов, депрессии – 8 (6; 10) баллов; уровень тревоги выше нормы (8 баллов и выше) зарегистрирован у 42 (44,2%) пациенток. По шкале самооценки Спилбергера – Ханина ситуативная тревожность составила 49 (40; 56) баллов, личностная тревожность – 53 (46; 59); уровень ситуативной тревожности в пределах нормы был только у 7 (7,4%) человек; уровня личностной тревожности в пределах нормы не было ни у одной больной. Средний уровень тревожности (31–45 баллов) выявлен у 21 (22,1%) пациентки,

у 74 (77,9%) пациенток отмечался высокий уровень личностной тревожности. Выявлены многочисленные положительные корреляционные взаимосвязи между выраженностью тревоги и тяжестью клинических проявлений астмы, а также отрицательные взаимосвязи между уровнем тревоги и показателями спирометрии (табл.). Отмечалась положительная связь выраженности одышки с ситуативной тревожностью, частоты дневных и ночных симптомов астмы – с личностной тревожностью.

Результаты исследования показали, что чем более выражена тревога, тем тяжелее клинические симптомы БА, хуже контроль над заболеванием, ниже показатели функции внешнего дыхания. С одной стороны, тревога может способствовать утяжелению симптомов астмы. Известно, например, что тревога связана с более тяжелым восприятием одышки больными БА [9]. С другой стороны, нарастание клинической симптоматики усиливает тревогу. В результате, по-видимому, может сформироваться замкнутый круг, затрудняющий достижение контроля астмы.

Наблюдалась положительная связь длительности анамнеза ожирения и уровня тревоги по шкале HADS. Выявлены положительные корреляционные связи между уровнем депрессии по шкале HADS и возрастом пациентки, степенью артериальной гипертензии, выраженностью одышки по шкале Борга. Таким образом, депрессия у взрос-

лых больных БА может быть связана не только с основным заболеванием, но и с коморбидной патологией.

Средняя оценка по Наймигенскому опроснику составила 19 (16, 22) баллов; значение более 23 баллов, которое с высокой степенью вероятности позволяет предполагать наличие гипервентиляционного синдрома, было у 28 (29,5%) пациенток. Наблюдалась положительная связь между оценкой по Наймигенскому опроснику и выраженностью тревоги по шкале HADS ($r = 0,42$), ситуативной тревожностью ($r = 0,45$), личностной тревожностью ($r = 0,25$). Конечно, на основе только результатов Наймигенского опросника нельзя поставить диагноз гипервентиляционного синдрома, но можно предположить, что данный синдром является одним из связующих звеньев между состоянием тревоги и выраженностью симптомов астмы.

Итак, у больных БА отмечается значительная распространенность и выраженность состояний тревоги и депрессии, причем выраженность тревоги коррелирует с тяжестью клинических проявлений, уровнем контроля заболевания, тяжестью бронхиальной обструкции. Признаки депрессии у женщин, страдающих БА, могут быть связаны с возрастом, степенью сопутствующей АГ. Взаимосвязь тревоги и симптомов астмы может быть опосредована элементами гипервентиляционного синдрома.

Таблица. Корреляционные связи между уровнем тревоги и депрессии и клинико-инструментальными параметрами бронхиальной астмы

Показатель	Уровень тревоги по шкале HADS	Уровень депрессии по шкале HADS	Личностная тревожность	Ситуативная тревожность
Число дневных симптомов астмы в неделю	$r = 0,39$	–	$r = 0,28$	–
Число ночных симптомов астмы в неделю	$r = 0,39$	–	$r = 0,23$	–
Одышка по шкале MRC	$r = 0,37$	–	–	$r = 0,34$
Одышка по шкале Борга	$r = 0,42$	$r = 0,43$	–	$r = 0,26$
АСQ-5	$r = 0,34$	–	$r = 0,21$	–
АСТ	$r = -0,35$	–	$r = -0,22$	–
ФЖЕЛ	$r = -0,22$	–	–	–
ОФВ1	$r = -0,28$	–	–	–
ОФВ1/ФЖЕЛ	$r = -0,24$	–	$r = -0,22$	–
Возраст	–	$r = 0,32$	–	–
Степень АГ	–	$r = 0,25$	–	–
Длительность анамнеза ожирения	$r = 0,28$	–	–	–

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD Пересмотр 2011 г.) : пер. с англ. / под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012.
2. Гипервентиляционный синдром и бронхиальная астма: роль вербальных характеристик одышки в дифференциальной диагностике / Н. В. Трушенко, С. Ю. Чикина, Е. П. Лукашенко [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – № 3. – С. 31–37.
3. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов. – СПб. : Нордмедиздат, 2006.
4. Anxiety but not depression symptoms are associated with greater perceived dyspnea in asthma during bronchoconstriction / H. L. Li [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2015. – Vol. 36(6). – P. 447–457.
5. Anxiety, depression and personality traits in severe, prednisone-dependent asthma / M. Amelink, S. Hashimoto, P. Spinhoven [et al.] // *Respir. Med.* – 2014. – Vol. 108(3). – P. 438–444. – doi: 10.1016/j.rmed.2013.12.012. Epub 2014 Jan 2.
6. Condition-specific associations of symptoms of depression and anxiety in adolescents and young adults with asthma and food allergy / M. A. Ferro [et al.] // *J. Asthma.* – 2016. – Vol. 21. – P. 1–7.
7. Depressiveness, symptoms of anxiety and cognitive dysfunctions in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): possible associations with inflammation markers: a pilot study / A. Bratek [et al.] // *J. Neural Transm.* – 2014. – Feb. 15.
8. Effects of poor asthma control, insomnia, anxiety and depression on quality of life in young asthmatics / F. Sundbom // *J. Asthma.* – 2016. – Vol. 22. – P. 1–6.
9. The relationship between asthma and self-reported anxiety in a predominantly healthy adult population / E. Gada [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – Vol. 112(4). – P. 329–332.
10. The relationship of asthma and anxiety disorders / W. J. Katon [et al.] // *Psychosom. Med.* – 2004. – Vol. 66(3). – P. 349–355.

ANXIETY AND DEPRESSION IN WOMEN WITH BRONCHIAL ASTHMA

E. A. Zhuk, S. E. Myasoedova

Key words: bronchial asthma, anxiety, depression.

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. Упомянутые 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 приставном 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

№ 3

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, 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.