

ДНЕВНИК

КАЗАНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЫ

ВЫПУСК
№ 11 (XII)

Казань, 2016



«Дневник казанской медицинской школы»

Научно-практический журнал для специалистов в области медицины



Учредители: ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ООО Медицинский издательский дом «Инициатива»

**Главный редактор: Сайфутдинов Рафик Галимзянович — д.м.н.,
профессор / rgsbancorp@mail.ru**

Редакционная коллегия:

Бахрамов С.М.
академик РАН, Ташкент
Григорьев Е.Г. Член-корр.
Маев И.В.
Член-корр. РАН, Москва
Мартынов А.И.
академик РАН, Москва
Хатьков И.Е.
профессор, Москва
Шестакова М.В.
Член-корр. РАН, Москва

Редакционный совет:

Абдрахманов Р.М. Казань
Агеева Т.С. Томск
Алексеев С.А. Хабаровск
Бенберин В.В. Астана
Бектаева Р.Р. Астана
Бордин Д.С. Москва
Волевач Л.В. Уфа

Гапонова Н.И. Москва
Григорьева И.Н. Новосибирск
Гриневиц В.Б. Санкт-Петербург
Дроздецкий С.И. Н. Новгород
Еремина Е.Ю. Саранск
Загидуллин Н.Ш. Уфа
Зборовская И.А. Волгоград
Зиганшина Л.Е. Казань
Карпов А.М. Казань
Качковский М.А. Самара
Козлова Н.М. Иркутск
Корсун В.Ф. Москва
Котелевец С.М.
Карачаево-Черкесск
Красножен В.Н. Казань
Куклин С.Г. Иркутск
Максимов В.А. Москва
Осадчук М.А. Москва
Осипенко М.Ф. Новосибирск
Ослопов В.Н. Казань

Пальцев А.И.
Новосибирск
Плотникова Е.Ю.
Кемерово
Рахметова В.С.
Астана (РК)
Ребров А.П. Саратов
Самсонов А.А. Москва
Сарсенбаева А.С.
Челябинск
Сигитова О.Н. Казань
Успенский Ю.П.
Санкт-Петербург
Хаертынова И.М.
Казань
Хлынова О.В. Пермь
Шарафеев А.З. Казань
Solimene Umberto Milano

Решением Президиума ВАК журнал "Дневник Казанской медицинской школы" 29.12.15 включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Порядковый номер журнала в Перечне - №1542

Издатель:

ООО Медицинский издательский дом «Инициатива»

Директор:

Лобанова Екатерина Юрьевна
моб. 8-987-421-99-12

Ekateri-lobanova@yandex.ru

Адрес редакции и издателя:

420012, РТ, г. Казань, ул. Шапова, д. 26,
офис 200 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
www.dkmsc.ru

Официальный партнер

редакции –
рекламное агентство

ООО «Аструм»

Директор Люстикман И.В.

Тел. (843) 267-60-74,

моб. 8-917-252-9397

e-mail: lyuira69@gmail.com

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. Редакция не несет ответственность за достоверность результатов авторов и содержание рекламы. Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-54105 от 08.05.2013 г.

ISSN 2308-2038 (print)

ISSN 2309-9348 (online)

Отпечатано в типографии:

ИД «Меддок»,

ул. Муштари, д. 11

Дата подписания в печать: 15.08.2016

Дата выхода: 23.08.2016

Периодичность: выходит ежеквартально

Тираж 4000 экз.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать» — 25188

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и под-писки.

Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, из-делия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соот-ветствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия

Содержание

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

ОСЛОПОВ В.Н., ИМАМОВА Д.А., ОСЛОПОВА Ю.В., БИЛЛАХ МУТАСИМ Взаимосвязь достижений высоких спортивных результатов со скоростью Na ⁺ -Li ⁺ -противотранспорта в мембране эритроцита	8
БЕКТАЕВА Р.Р., БЕНБЕРИН В.В. Современные подходы к диагностике и лечению предраковых заболеваний желудка	13
ГОРБУНОВ А.Ю., СУЧКОВА Е.В. Оценка липидного спектра крови и желчи при консервативной терапии желчнокаменной болезни	16
ГРИГОРЬЕВА И.Н., РАГИНО Ю.И., ШАХТШНЕЙДЕР Е.В., РЯБИКОВ А.Н., ВЕРЕВКИН Е.Г., ВОЕВОДА М.И. Желчнокаменная болезнь: результаты собственных 20-летних исследований (часть 1: Эпидемиология, липиды крови и желчи, Полиморфизм аполипопротеина E).....	20
ФЕДОРОВ М.А., ДИОМИДОВА В.Н., МИГУШКИНА Л.П., МЕЛЬНИКОВА А.С. Изучение возможностей магнитно-резонансной томографии в диагностике ишемического инсульта	26
SCHERBAKOVA E.S., ZAGIDULLIN N.S., SAFINA Y.F., ZULKARNEEV R.H., ZAGIDULLIN SH.Z. Arterialstiffness and heart rate variability in patients with angina pectoris	31
КОПОСОВА К.А., ХЛЫНОВА О.В. Проект маршрутизации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Пермском Крае	34
АНДРИЕВСКИХ И.А., ТКАЧЕВ С.И., ОМЕЛЬЯ М.Ю. Плазмаферез в комплексной иммунокоррекции васкулитных проявлений у хирургических больных	38
ANDRIVSKIKH I.A., TKACHEV S.I., OMELYANUK M.YU. Plasmapheresis in complex immune correction of vasculitis manifestations in surgical patients	42
ВАЖЕНИН А.В., ШАНАЗАРОВ Н.А., ШУНЬКО Е.Л. Некоторые особенности сочетания метакронных полинеоплазий после химиотерапии первой опухоли	45
ДУБНИН Н.Д., ЯГУДИН Р.Х. Анализ затрат и эффективности деятельности медицинских организаций при внедрении систем менеджмента качества и прохождении международной сертификации	52
ЯГУДИН Р.Х., РЫБКИН Л.И. Состояние и динамика первичной заболеваемости взрослого населения Республики Татарстан	57

ОБЗОРЫ

ТРУХАН Д.И., САЙФУТДИНОВ Р.Г. Цилнидипин (CILNIDIPINE) – блокатор кальциевых каналов L- и N-типа	62
--	----

ЛЕКЦИИ

ТАРАСОВА Л.В., ТРУХАН Д.И., ПРОКОПЬЕВА Т.Н. Дифференциальная диагностика кожного зуда в практике гастроэнтеролога	68
---	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

РЫЖКОВА О.В., ЗАКИРЗЯНОВ М.Х., САЙФУТДИНОВ Р.Г., СИНИЦЫНА Т.А. Бессимптомное повышение сывороточных аминотрансфераз (клинический случай).....	73
МАЙОРОВА Е.М., САЙФУТДИНОВ Р.Г., ХАБИЕВА А.Л. Необычное течение аденокарциномы печени (клинический случай)	76
САЙФУТДИНОВ Р.Р., КУРШАКОВ А.А., ХАДЕЕВА В.З., САФИНА С.А., ПОДОЛЬСКАЯ Т.Б., САЙФУТДИНОВА Т.В. Симметричная гипертрофическая кардиомиопатия (Клинический случай)	80

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

САЙФУТДИНОВ Р.Г. Николай Андреевич Виноградов - выдающийся российский врач-терапевт, один из основателей Казанской школы терапевтов	87
---	----

НОВОСТИ КОКРЕЙН

LINDEKA MANGESI, G JUSTUS HOFMEYR, VALERIE SMITH, REBECCA SMYTH Подсчет движений плода для оценки его благополучия	91
--	----

ПРОШЕДШИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

2-3 июня 2016 г. Казань	94
-------------------------------	----

МЕДИЦИНСКИЙ АССОРТИМЕНТ

СУБХАНКУЛОВА А.Ф. Иммуномодулирующая терапия в прегравидарной подготовке пациенток с вирусными поражениями гениталий.	98
--	----

ПРИЛЕПСКАЯ В.Н. Оптимизация перинатальных исходов, снижение частоты осложнений беременности и врожденных пороков развития плода в результате профилактики гиповитаминозов и дефицита микроэлементов с использованием витаминно-минеральных комплексов /по данным Российской многоцентровой неинтервенционной программы «ПРОГНОСТИК».	101
---	-----

БЕЗНОЩЕНКО Г.Б., БРЕЗИЦКИЙ О.В., ЧЕРНЕЦОВА Л.Ф., КУЗЬМЕНКО Е.В., ЛЕБЕДЕВ В.В. Хронический рецидивирующий сальпингоофорит: оценка состояния иммунной системы и обоснование комплексной терапии.	107
---	-----

ЕЛКИНА Т.Н., СУРОВИКИНА Е.А., ТАТАРЕНКО Ю.А. Опыт использования молочной смеси Kabrita®1 Gold в питании здоровых детей первого полугодия жизни на искусственном вскармливании.	113
---	-----

ЮНУСОВА Е.И., ДАНИЛОВА О.В., ГИЗАТУЛЛИНА Р.Д. Панавир в лечении больных с рецидивирующей формой папилломавирусной инфекции урогенитального тракта.	118
---	-----

АЛИХАНОВА Н.А., ЕФРЕМОВА Н.В., РЫЖОВА О.И., СЕМЕНОВ Д.В., ПАНЧЕНКО А.В. Значение коррекции показателей функции внешнего дыхания в лечении кашля при ХОБЛ.	122
--	-----

ХРЯНИН А.А., ЗРЕШЕТНИКОВ О.В. Интерферон-гамма (Ингарон): современные возможности терапии.	126
---	-----

ГАЙСИНА А.Н., КРАСНОЖЕН В. Н. Современные методы хирургического лечения хронического ринита.	131
---	-----

ТАПИЛЬСКАЯ Н.И. Оценка эффективности комбинированного лечения с участием обоих партнеров при частых рецидивах бактериального вагиноза.	137
---	-----

Content

CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

OSLOPOV V.N., IMAMOVA D.A., OSLOPOVA J.V., BILLAH MUTASIM Correlation of the high sport results with the speed of Na ⁺ -Li ⁺ -countertransport in the erythrocyte membrane	8
BEKTAEVA R.R., BENBERIN V.V. Modern approaches to diagnostics and treatment of precancerous diseases of a stomach	13
GORBUNOV A.YU., SUCHKOVA E.V. Assessment of the lipid range of blood and bile in conservative therapy of cholelithiasis	16
GRIGOR'EVA I.N., RAGINO YU.I., SCHAKHTSCHNEIDER E.V., RYABIKOV A.N., VEREVKIN E.G., VOEVODA M.I. Gallstone disease: results of our 20-year studies (part 1: epidemiology, lipids of blood serum and bile, apolipoprotein E polymorphism)	20
FEDOROV M.A., DIOMIDOVA V.N., MIGUSHKINA L.P., MELNIKOVA A.S. The investigation of the Magnetic Resonance Tomography possibility in diagnosis of ischemic stroke	26
SCHERBAKOVA E.S., ZAGIDULLIN N.S., SAFINA Y.F., ZULKARNEEV R.H., ZAGIDULLIN SH.Z. Arterialstiffness and heart rate variability in patients with angina pectoris	31
KOPOSOVA K.A., KHLINOVA O.V. Projekt routing patients with inflammatory bowel disease in the Perm region	34
ANDRIVSKIKH I.A., TKACHEV C.I., OMELYANUK M.YU. Plasmapheresis in complex immune correction of vasculitis manifestations in surgical patients	42
VAZHENIN A.V., SHANAZAROV N.A., SHUNKO E.L. Some features combination polyneoplasia metachronous after chemotherapy FIRST tumor	45
DUBININ N.D., YAGUDIN R.KH. An analysis of the costs and effectiveness of health care organizations in the implementation of quality management systems and the passage of international certification	52
R.KH. YAGUDIN, L.I. RYBKIN State and dynamics of primary morbidity of the adult population of the Republic of Tatarstan	57

REVIEW

TRUKHAN D.I., SAIFUTDINOV R.G. Cilnidipine - calcium channel blockers of L- and N-type	62
--	----

LECTURES

TARASOVA L.V., TRUKHAN D.I., PROKOPYEVA T.N. The differential diagnosis of pruritus in gastroenterology practice	68
--	----

CLINICAL CASE

RYZHKOVA O.V., ZAKIRZJANOV M.KH., SAIFUTDINOV R.G., SINITSYNA I.A. Asymptomatic elevation of serum aminotransferases (clinical case)	73
MAYOROVA E.M., SAIFUTDINOV R.G., KHABIEVA A.L. Unusual course of adenocarcinoma of the liver (a clinical case)	76
SAIFUTDINOV R.R., KURSHAKOV A.A., XADEEVA V.Z., SAFINA S.A. PODOLSKAYA T.B., SAIFUTDINOVA T.V. Symmetrical hypertrophic cardiomyopathy (a clinical case)	80

MEDICINE HISTORY

SAIFUTDINOV R.G. Vinogradov Nikolaj Andreevich. Outstanding Russian, soviet therapist, one of founders of the Kazan school of therapists	87
--	----

COCHRANE NEWS

LINDEKA MANGESI, G JUSTUS HOFMEYR, VALERIE SMITH, REBECCA MD SMYTH Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing	91
--	----

EVENTS

2-3 June 2016 Kazan	94
---------------------------	----

MEDICAL ASSORTMENT

SUBKHANKULOVA A. F. Immunomodulatory therapy in pregravid preparation of patients with viral genital lesions.	98
PRILEPSKAYA V. N. Optimize perinatal outcomes, decreasing the incidence of pregnancy complications and congenital malformations of the fetus by prevention of hypovitaminosis and deficiency microelements with use of vitamin-mineral complexes /according to the Russian multicenter reinterventions program PROGNOSTIC".	101
BEZNOSHCHENKO G.B., BREZITSKIY O.V., CHERNETSOVA L.F., KUZMENKO E.V. Chronic recurrent salpingoophoritis; assessment of the stat of immune system,and substantiation of complex therapy.	107
ELKINA T. N., SUROVIKINA E. A., TATARENKO Y. A. Experience in the use of milk formula Kabrita®Gold 1 in the diet of healthy children in the first six months of life artificial feeding.	113
YUNUSOVA E. I., DANILOVA O. V., GIZATULLINA R.D. Panavir in the treatment of patients with recurrent form of human papillomavirus infection of the urogenital tract.	118
ALIKHANOVA N.A., EPHREMOVA N.V., RYZHOVA O.I., SEMENOV D.V., PANCHENKO A.V. The correction value of indicators of function of external respiration in the treatment of cough in COPD.	122
KHRYANIN A.A., 2RESHETNIKOV O.V. Interferon-gamma (Ingaron): current treatment options.	126
GAYSINA A.N., KRASNOZHEN V. N. Modern methods of surgical treatment of chronic rhinitis.	131
TAPILSKAYA N. I. Efficiency assessment of combined treatment involving both partners with frequent relapses of bacterial vaginosis.	137

УДК: 612.111.17

¹Ослопов В.Н., ²Имамова Д.А., ³Ослопова Ю.В.,

¹Биллах Мутасим

¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

²Детско-юношеская школа олимпийского резерва по фехтованию Минспорта РТ, 420107, г. Казань, ул. Короленко, 26 А

³Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, 420012, Казань, Карла Маркса, 74

Взаимосвязь достижений высоких спортивных результатов со скоростью Na⁺-Li⁺-противотранспорта в мембране эритроцита

Резюме. Цель работы. Изучить взаимосвязь достижений высоких результатов в спорте и величин скорости Na⁺-Li⁺-противотранспорта в мембране эритроцита для возможности прогнозирования спортивных успехов в популяции.

Материал и методы. Функциональное состояние мембраны клетки оценивалось путем изучения скорости Na⁺-Li⁺-противотранспорта (Na⁺-Li⁺-ПТ) в мембране эритроцита по М. Салесса (в микромолях Li на 1 литр клеток [эритроцитов] в час, далее в «мкМ Li»). Изучались средние величины этого показателя и проводился квартильный анализ. Исследование было проведено на 77 спортсменах высоких спортивных категорий (10 мастеров спорта международного класса, 25 мастеров спорта, 27 кандидатов в мастера спорта, 15 первоуровневых). **Результаты и обсуждение.** Средние величины скорости Na⁺-Li⁺-ПТ у спортсменов не отличались от средних величин в популяции (273±49 и 280±6 мкМ Li соответственно, p>0,05). У баскетболистов были наименьшие величины скорости Na⁺-Li⁺-ПТ – 189±25 мкМ Li, у тяжелоатлетов – наибольшие – 328±17 мкМ Li. Спортсмены преимущественно относились ко II и III квартилям величин скорости Na⁺-Li⁺-ПТ, при этом мастера спорта международного класса имели величины III квартиля величин скорости Na⁺-Li⁺-ПТ. **Выводы.** Имеется взаимосвязь между генетически детерминированным функциональным состоянием мембраны клетки, маркируемым по величине скорости Na⁺-Li⁺-ПТ в мембране эритроцита, и возможностью достижения высоких спортивных результатов. С позиции исследуемого фенотипа высококлассными баскетболистами могут быть лица, относящиеся к I квартилю величин скорости Na⁺-Li⁺-ПТ в мембране эритроцита, т.е. имеющие величины скорости Na⁺-Li⁺-ПТ в диапазоне 38-203 мкМ Li, высококлассными тяжелоатлетами, – соответственно, лица, относящиеся к III квартилю величин скорости Na⁺-Li⁺-ПТ, т.е. «находящиеся» в диапазоне 272-345 мкМ Li. Исследование скорости Na⁺-Li⁺-ПТ целесообразно проводить при «спортивном скрининге» населения, а также при отборе спортсменов, могущих достигнуть высоких спортивных результатов.

Ключевые слова: высококлассные спортсмены, Na⁺-Li⁺-противотранспорт, мембрана эритроцита.

¹Osloпов V.N., ²Imamova D.A., ³Osloпова J.V., ¹Billah Mutasim

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., 420012, Kazan, Russian Federation

²The Republic of Tatarstan Sport Ministry's Youth Fencing Sports School of the Olympic Reserve, 26 A Korolenko St., 420107, Kazan, Russian Federation

³Institute of Fundamental Medicine and Biology of the Kazan (Volga Region) Federal University, 74 Karl Marx St., 420012, Kazan, Russian Federation

Correlation of the high sport results with the speed of Na⁺-Li⁺- countertransport in the erythrocyte membrane

Abstract. Aim of the research: We wanted to study the relationship between high achievements in sport and the speed values of Na⁺-Li⁺-countertransport in erythrocyte membrane to make it possible to predict successful sport performance in the population. **Materials and methods:** We examined cell membrane's functional state by measuring the speed of Na⁺-Li⁺-countertransport in the erythrocyte membrane, using M. Canessa's method (in micromoles of Li⁺ per 1 liter of erythrocyte cell per hour, further referred to as «mKm Li»). We studied the mean values of this parameter and then performed the quartile analysis. The research was conducted on 77 athletes of high sports categories (overall, 10 masters of sports of international class, 25 masters of sports, 27 candidates for master of sports and 15 athletes with the first sport rank took part in our study). **Results and discussion:** Athletes' mean values of Na⁺-Li⁺-countertransport were similar to the population's ones (273±49 and 280±6 mKm Li respectively, p>0,05). Basketball players had the lowest Na⁺-Li⁺-countertransport speed values – 189±25 mKm Li, weightlifters had the highest – 328±17 mKm Li. Considering the Na⁺-Li⁺-countertransport speed values' quartiles, we must say that athletes mostly belonged to the II and the III quartiles, the latter being the most common one for the masters of sports. **Conclusions:** There is a relationship between the genetically determined cell membrane's functional state, described by the Na⁺-Li⁺-countertransport speed in the erythrocyte membrane, and the probability of getting high sport results. In accordance with the studied phenotype, a high-class basketball player is a person, who belongs to the I quartile of the Na⁺-Li⁺-countertransport speed values (in the erythrocyte membrane), meaning that their values are between 38 and 203 mKm Li. A high-class weightlifter is a person, whose Na⁺-Li⁺-countertransport speed is in the range from 272 to 345 mKm Li (it means he belongs to the III quartile). It can be very useful to measure Na⁺-Li⁺-countertransport speed while conducting population's «sport screening», or while choosing athletes, who can achieve high sport results.

Key words: sportsman, athletes, high-class, Na-Li-countertransport, erythrocyte membrane.

Контактное лицо:

Ослопов Владимир Николаевич,

заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Казанского ГМУ, доктор медицинских наук, профессор, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49. Тел. (843) 279-64-27, e-mail: KPVBol@yandex.ru

Contact person:

Osloпов V.N.

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Chair of Internal Diseases of Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., 420012, Kazan, Russian Federation, tel. (843) 279-64-27, e-mail: kpvbol@yandex.ru

Актуальность проблемы. В настоящее время проводятся исследования, направленные на выявление генетических предикторов достижения высоких спортивных результатов (ДВСП). Этому способствует активное развитие спортивной генетики – отрасли генетики, изучающей геном в аспекте физической деятельности. К середине 2012 г. было выявлено 79 генетических маркеров, ассоциированных со спортивной деятельностью [14, 20, 18, 16].

Однако результаты этих исследований не всегда однозначны. К тому же использование генетических исследований для скрининга населения в плане выявления лиц, могущих показать высокие спортивные результаты, пока маловероятно.

Определенной альтернативой прямым генетическим исследованиям является исследование фенотипа, особенно фенотипа, который сам является сильно генетически детерминированным. В этом контексте справедлив тезис L.Kruglyak (1999) [17] «Если бы мы лучше оценивали фенотип, мы бы лучше распознавали гены».

Таким фенотипом, с позиции которого можно было бы оценивать вероятность достижения его носителем высоких результатов в том или ином виде спорта, может быть биофизический параметр – величина скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (Na⁺-Li⁺-ПТ) в мембране эритроцита.

Это обусловлено следующими обстоятельствами.

Во-первых. В клинической практике и при проведении эпидемиологических популяционных исследований такого широко распространенного заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), после создания Ю.В. Постновым [11] мембранной теории развития АГ стал широко использоваться метод определения скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита, разрабо-

танный M.Canessa (1980) [15]. Скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ на 80% генетически детерминирована, и исследования АГ с позиции изучения $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ позволили рассматривать скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ как промежуточный фенотип, связывающий гены, регулирующие АД, и конечный фенотип – уровень АД (Camussi A., 1988). Большие величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (> 390 мкмоль Li на 1 литр клеток в час) означают наличие у его носителя так называемых мембранных нарушений, главным составляющим которых является наличие генетически детерминированного избытка ионизированного Ca^{2+} в клетке [11]. Величина же скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ у конкретного человека уже с рождения является достаточно стабильной величиной [10]. Ю.В. Постнов считал, что на заре цивилизации лица, имевшие избыток Ca^{2+} в клетке, могли иметь преимущество при естественном отборе.

В связи с тем, что Ca^{2+} является универсальным мессенджером и в связи с тем значением, которое придается Ca^{2+} в процессе мышечного сокращения, было предположено, что при исследовании высококлассных спортсменов будет обнаружено, что у них будут выявляться преимущественно высокие величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита, что затем могло бы стать отправной точкой при проведении «мембранного» «спортивного скрининга» населения.

Во-вторых. С позиции функционального состояния клеточных мембран была исследована не только АГ (и как антипод АГ – лица с нормальным АД, т.е. практически здоровые люди), но и целый ряд других заболеваний (как соматических, так и психических, так и исследование пограничных состояний) [3, 8, 5, 6]. При этом проводилось изучение не столько средних величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, сколько был использован так называемый

квартильный анализ величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$. В этих исследованиях было обнаружено, что в зависимости от квартильной (по $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$) принадлежности пациента существенно различались факторы риска развития заболеваний, психологические особенности личности, временной период становления патологии, поражения органов-мишеней, коморбидность с другими заболеваниями, курбельность и даже смертность [9, 4, 12, 13].

В связи с этим было также предположено (как известная альтернатива первой гипотезе), что исследование скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ у спортсменов, достигших высоких результатов в различных видах спорта, возможно, обнаружит их различную «принадлежность» к тому или иному квартилю величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, что в дальнейшем также можно будет использовать при «мембранном» «спортивном скрининге» населения.

Цель работы. Изучить взаимосвязь достижений высоких результатов в спорте и функционального состояния мембраны клетки.

Материал и методы. Обследованы 77 лиц (38 мужчин и 39 женщин) (легкоатлеты, тяжелоатлеты, баскетболисты, спортсмены, занимающиеся единоборствами, водными, лыжными и стрелковыми видами спорта), имеющих высокие результаты в спорте: 10 мастеров спорта международного класса, 25 мастеров спорта, 27 кандидатов в мастера спорта и 15 перворазрядников. Исследована скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита по M.Canessa (1980) [15] в лаборатории клеточных мембран кафедры пропедевтики внутренних болезней КГМУ (зав. кафедрой, академик АИ РТ, проф. В.Н.Ослопов) и в лаборатории спектроскопии кафедры медицинской и биологической физики КГМУ (зав. кафедрой, академик РАН, проф. Е.Е.Никольский). Оценены средние

величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ и проведен квартильный анализ.

Статистическая обработка данных проводилась на IBM-совместимом персональном компьютере с помощью пакета программ BIOSTATISTICS 4,0. Были вычислены средние величины, средние ошибки этих величин. Достоверность различий средних сравниваемых величин определялась по коэффициенту Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

По поводу квартильного анализа поясним следующее. Оказалось, что гистограмма распределения величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в популяции не представляет из себя нормального Гауссовского распределения (для которого характерно совпадение средней арифметической, медианы и моды), а является асимметричной (Ослопов В.Н., 1995). Как указывает Г.Ф. Лакин (1990), одна из причин возникновения асимметричных распределений (кроме механической и средовой) – генетическая, обусловленная взаимодействием аллельных и неаллельных активных генов. Существуют различные способы работы с кривыми, имеющими асимметрию (использование систем кривых Пирсона, нормализующих преобразований типа формулы логнормальной трансформации). Из всех существующих способов наиболее приемлемым является метод квантилей, описанный Е.И.Фортунатовой (1966) (Е.И.Фортунатова «О преобразовании асимметричного распределения в нормальное». *Вопр. антропологии*, 1966, № 23, С. 49-65; цитир. по Г.Ф. Лакину, *Биометрия*, 1990). Целесообразность использования квантильных характеристик в нашем исследовании также связана с тем, что нередко при исследовании средних значений скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ авторы, работающие в этой области, не получают значимых отличий, характеризующих изучаемую патологию, от здорового контроля и/или даже при наличии таких отличий при этом обнаруживается неполное разобщение вариационных рядов и их графиков – так называемая трансгрессия, или перехлест («overlap»).

Разделение же всего вариационного ряда величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ на равные по количеству наблюдений части, т.е. равные площади под кривой распределения величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, например, на квартили, с последующим сравнением между собой «составляющих» эти квартили факторов, признаков, различных характеристик пациентов, позволяет обнаружить скрытые тенденции.

Поясним, что к структурным характеристикам вариационного ряда относятся, наряду со средней арифметической, медианой и модой, так называемые квантили (или части) (лат. «quantum» = сколько). Квантили отсекают в пределах вариационного ряда определенную часть его членов. По Г.Корну и Т.Корну (1968) квантили – это абсциссы [т.е. координаты точки] вертикальных линий, опускаемых на горизонтальную ось X (ось абсцисс) другими словами – это место точек на оси абсцисс. Вертикальные линии при квантильном анализе отсекают площадь под кривой плотности распределения (плотности вероятности) всех возможных событий (в нашем случае – индивидуальных величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$) на равные части. К квантилям относятся квартили, децили и перцентили (процентили). Квартили (лат. «quarta» = четверть) – это три значения признака (Q_1, Q_2, Q_3), делящие ранжированный вариационный ряд на 4 равные части (Лакин Г.Ф., 1990).

В нашем исследовании мы использовали понятие «квартиль» не в его математическом, Декартовом значении (т.е. значении координаты точки), а подразумевали под квартилем диапазон (интервал) величин исследуемого показателя – скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, составляющий ту часть вариационного ряда, которая фактически создается посредством «рассекания» вариационного ряда [т.е. площади распределения величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$] линиями, имеющими эти «квартильные» (т.е. «точечные») обозначения. Согласно дефиниции квартилей («...4 равные части»), популяционное распределение количества людей в каждом квартиле скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ одинаковое и составляет по 25% от общего количества наблюдаемых людей в популяции.

Границы квартилей (важно отметить, что границы квартилей популяционного распределения величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ у взрослых практически совпадают с таковыми у детей [1]) популяционного распределения величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (в микромолях Li на 1 литр клеток [эритроцитов] в час, далее в «мкМ Li») были ранее определены В.Н. Ослоповым и О.В. Богоявленской [6] и составили: I квартиль 38-203, II квартиль 204-271, III квартиль 272-345, IV квартиль 346-730 мкМ Li.

Результаты.

1. Исследование средних величин. У спортсменов среднее значение величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в

мембране эритроцита составляет 273 ± 49 мкМ Li, при этом, согласно [6], средняя величина скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в популяции 280 ± 6 мкМ Li ($p > 0,05$).

2. У спортсменов-мужчин обнаружено, что скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита достоверно выше, чем у спортсменок-женщин: 286 ± 52 против 259 ± 62 мкМ Li ($p < 0,05$), что соответствует общепопуляционным различиям по скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ между мужчинами и женщинами (у мужчин – $282 \pm 5,3$, у женщин – $279 \pm 7,0$ мкМ Li) [6].

3. Достоверные различия средних величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ обнаружены у спортсменов следующих видов спорта: у баскетболистов величина скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ оказалась значительно ниже, чем у остальных спортсменов: 189 ± 25 против 279 ± 55 мкМ Li ($p < 0,01$); у тяжелоатлетов уровень скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита достоверно выше, чем у легкоатлетов: 328 ± 17 против 275 ± 15 мкМ Li ($p < 0,01$).

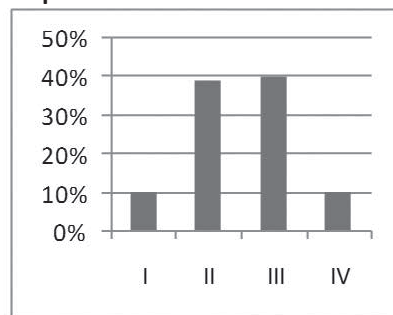
Для лиц, занимающихся единоборствами, водными, лыжными и стрелковыми видами спорта, статистически значимых различий обнаружить не удалось.

II. Квартильный анализ величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

При исследовании распределения спортсменов в квартилях величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ была выявлена следующая закономерность: большая часть спортсменов находится во II (39%) и III (40,2%) квартилях величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, тогда как в I и IV квартилях находится лишь по 10,4% лиц, участвовавших в исследовании (рис.1).

Квартили величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$

Рисунок 1. Распределение спортсменов (в %) в квартилях величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$

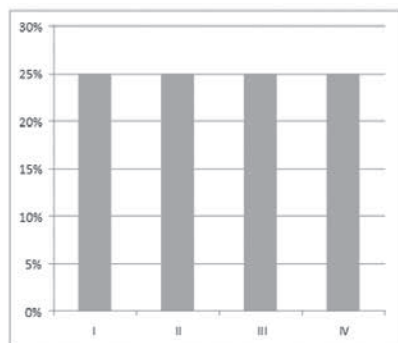


Напомним, что в общей популяции люди распределяются (по определению) равномерно по всем четырем квартилям величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (т.е. по 25% в каждом) (рис. 2).

При этом наиболее высококлассные спортсмены – мастера спорта

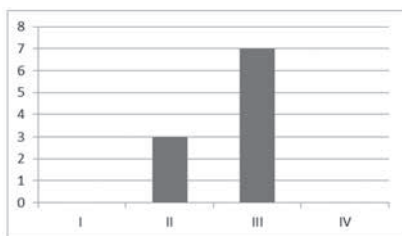
Квартили величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$

Рисунок 2. Распределение людей в популяции (в %) в квартилях величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$



Квартили величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$

Рисунок 3. Распределение мастеров спорта международного класса по квартилям величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$



международного класса «располагались» главным образом в III квартиле скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (рис. 3).

Мастера спорта международного класса ($n=10$). Средняя скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ равна 290 ± 23 мкМ Li. Распределение по квартилям скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$: ко II квартилю относятся 3 мастера спорта международного класса (30%), к III квартилю – 7 мастеров спорта международного класса (70%).

Таким образом, в исследовании показано, что большая часть (69,4%) спортсменов (мастера спорта международного класса, мастера спорта, кандидаты в мастера спорта) по скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ относится ко II и III квартилям величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$: 50 спортсменов (69,4%) против 12 спортсменов (30,6%), относящихся к I и IV квартилям величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита.

Обсуждение. Настоящее исследование (взаимосвязи определенного фенотипа и достижений высоких спортивных результатов (ДВСП)) было задумано как известная альтернатива (в плане обращения к популяции) и, как дополнение (при исследовании более узкого круга лиц) прямым генетическим исследованиям в спорте.

A priori нами было предположено, что высококлассные спортсмены

вероятнее всего будут иметь высокие скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита – более 390 мкМ Li, т.к., согласно представлениям Ю.В. Постнова, автора мембранной концепции гипертонической болезни, лица с высокими скоростями обмена ионов в мембране клетки имели преимущество в физическом плане в естественном отборе (за счет генетического детерминированного избытка Ca^{2+} в цитоплазме) и оно закреплялось из поколения в поколение [11].

Однако эта гипотеза не подтвердилась: среднее значение величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита у высококлассных спортсменов составило 273 ± 49 мкМ Li, что не отличалось от среднего значения скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в популяции – 280 ± 6 мкМ Li (1) ($p > 0,05$). Отметим, что в более поздних исследованиях Ю.В. Постнова (2006) было показано, что мембранным нарушениям свойственно также изменение преобразования энергии в митохондриях с уменьшением продукции АТФ.

В то же время рассмотрение когорты высококлассных спортсменов с позиций квартильного анализа величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ дало определенные результаты, которые можно использовать на практике.

Общепопуляционное распределение людей с позиций их «принадлежности» к одному из 4-х квартилей величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, по определению, означает, что квартили $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ одинаково «заполняются» индивидуумами, т.е. по 25% людей в каждом квартиле скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (как это показано на рисунке 2).

Распределение же высококлассных спортсменов по квартилям величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (см. рисунок 1) обнаруживают совершенно иную картину – их сосредоточение преимущественно ($\approx 70\%$) во II и III квартилях величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$. При этом наиболее высококлассные спортсмены – мастера спорта международного класса «находились», главным образом, в III квартиле величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

Обращает на себя внимание также то, что баскетболисты имеют самую низкую среднюю величину скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, равную 189 ± 25 мкМ Li, что достоверно ниже среднепопуляционной величины и средней величины у остальных спортсменов (280 ± 6 и 279 ± 55 мкМ Li соответственно) ($p < 0,01$). С позиций квартильного анализа величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ можно видеть, что высококлассные баскетболисты относятся к I квартилю величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

Заслуживает выделения также тот факт, что представители силового вида спорта – тяжелоатлеты имели

среднюю величину скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ 328 ± 17 мкМ Li, т.е. в 1,7 раза большую чем, у баскетболистов (189 ± 25 , $p < 0,01$) и в 1,2 раза большую, чем у легкоатлетов (275 ± 15 , $p < 0,01$).

Таким образом, высококлассные тяжелоатлеты относятся к III квартилю величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, а в его ранжире – ближе к более высоким величинам – т.е. к величинам IV квартиля скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$.

Образно можно сказать, что в исследовании у спортсменов мы пытались «переложить на клавиру» того подхода, который был применен в клинических и популяционных исследованиях по изучению взаимосвязи скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ и различной патологии [6, 2, 7, 9], данные, полученные по исследованию скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ у высококлассных спортсменов.

Можно заключить, что для некоторых видов спорта получены определенные корреляции с величинами скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита.

Вполне очевиден вопрос – каким образом особенности транспорта ионов в мембране эритроцита могут оказывать влияние и/или опосредовать это влияние на способность достижения высоких результатов в разных видах спорта, другими словами – причем здесь эритроцит как таковой?

По этому поводу отметим следующее:

Академик РАН и РАМН Л.В. Розентраух говорил: «В работах Ю.В. Постнова [автора мембранной концепции ГБ] сначала вызывало удивление, а затем недоумение то – как можно связывать изменения в ионном транспорте в электроневозбудимых мембранах эритроцитов с ионным транспортом, который определяет тонус сосудистой стенки. Но с триумфом генетики стало понятно, что мембраны клеток разных типов очень тесно связаны и никакого парадокса здесь нет». Нобелевский лауреат Жак Моно также утверждал: «То, что верно для кишечной палочки, верно для слона».

Ю.В. Постновым, а затем его последователями и учеными в разных странах мира было показано, что изменения, обнаруженные в эритроцитах [11], имеются и в других клетках организма – в гладкомышечных клетках сосудов, в кардиомиоцитах, синапсоммах, адипоцитах [19] и в других клетках, т.е. открытое им явление имеет характер универсальной мембранопатии. При этом было обнаружено, что при высоких скоростях $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в клетке накапливается избыточное количество ионизированного Ca^{2+} – так называемого универсального мессенджера, о чем говорилось выше. В связи с этим показан

ные нами некоторые находки можно было бы «объяснить» избытком Ca^{2+} в клетке (например, достаточно высокие величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ у мастеров спорта международного класса, а также у тяжелоатлетов).

Однако заметим следующее. Обнаружение малых величин – величин I квартили скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ у высококлассных баскетболистов, а также различных «событий» (скажем так), обнаруженных нами в других исследованиях – происходящих у больных гипертонической болезнью (да и у здоровых лиц), совершающихся у носителей не только высоких, а и всех других значений скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, в том числе и низких скоростей движения ионов, при которых избытка Ca^{2+} в клетке нет [6], позволяет заключить, что одним «кальцием» «объяснить» различные «события» у этих лиц – у лиц, не имеющих высоких скоростей $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, – невозможно.

Естественно, что совершенно невозможно объяснить с позиции биофизики весьма разнообразные «события» и $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ как таковым, т.к. физиологическая роль $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ (а $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ – это биохимический эквивалент $\text{Na}^+\text{-Na}^+\text{-обмена}$) в организме неизвестна и, скорее всего, малозначима.

Наиболее логичным объяснением всех обнаруженных в нашем исследовании корреляций (как и в наших ранних работах, и в работах наших коллег «событий», происходящих у здоровых лиц и у больных гипертонической болезнью «на платформе» величин значений всей шкалы скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита) является привлечение понятия о межгенных взаимоотношениях.

Как говорилось выше, скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ на 80% генетически детерминирована. Об этом может свидетельствовать различие в скоростях $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ у людей разных рас (так, показано, что скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ у европеоидов выше, чем у негроидов (Trevisan M. et al. (1983). Ю.В. Постнов подчеркнул, что активность обсуждаемого ионного переносчика зависит не от собственно активности гена $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспорта}$, который до сих пор не обнаружен, а от микроокружения, в котором находится этот переносчик. Другими словами, гены, которые кодируют белки клеточной мембраны, в которую встроены переносчик $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$, в большой степени определяют работу этого переносчика.

В наших ранних работах (Ослопов В.Н., 1995) и в работах, выполненных в дальнейшем (Хасанов Н.Р., Хасанова Д.Р., Мухутдинова Э.М., Ослопов В.Н., 2013 [13]; Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., 2013 [12] и др.), было показано, что такие четко генетически детерминированные признаки, как HLA антигены, а затем и гены (и их полиморфизмы), имеющие отношение к регуляции АД, к апоптозу клетки и т.д., неравномерного «сцеплены» с квартилями величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ в мембране эритроцита. $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-ПТ}$ же (применительно к материалу нашего исследования) является маркером этих межгенных взаимоотношений.

Можно предположить, что существуют определенные межгенные взаимодействия – взаимодействия между генами, кодирующими белки клеточной мембраны (в данном случае мембраны эритроцита), в которую встроены белок-переносчик

$\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспорта}$ (и от которых зависит работа этого переносчика), и генами, определяющими способность индивидуума достигать высоких спортивных результатов, например, генами, определяющими взрывную силу ног у баскетболистов, и/или генами, ассоциированными с силовыми видами спорта у тяжелоатлетов.

Выводы.

1) Имеется взаимосвязь между генетически детерминированным функциональным состоянием мембраны клетки, маркируемым по величине скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспорта}$ в мембране эритроцита, и возможностью достижения высоких спортивных результатов.

2) Наибольших результатов в баскетболе достигают лица, относящиеся к I квартилю величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспорта}$ в мембране эритроцита (38-203 микромолей Li на 1 литр клеток в час).

3) Наибольших результатов в тяжелой атлетике достигают лица, относящиеся к III квартилю величин скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспорта}$ в мембране эритроцита (272-345 микромолей Li на 1 литр клеток в час).

4) Подавляющее большинство мастеров спорта международного класса имеет величины скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспорта}$ III квартиля.

5) Исследование генетически детерминированного фенотипического признака – скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспорта}$ в мембране эритроцита целесообразно проводить при «спортивном скрининге» населения, а также при выделении, отборе спортсменов, могущих достигнуть высоких спортивных результатов.

Литература

- Вахитов Х.М. Метаболические аспекты патологии органов дыхания у детей / Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Ослопов В.Н. и др. - Казань: ИД «Меддок», 2012. – 116 с.
- Газиев А.Р. Способ диагностики atopического дерматита у детей / Газиев А.Р., Вахитов Х.М., Ослопов В.Н. и др. Патент 2521400 Российская Федерация, МПК G01N. Бюл. № 18 от 30 апреля 2014 г.
- Латфуллин И.А. Существует ли связь между инфарктом миокарда и $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспортом}$? / Латфуллин И.А., Ахметзянов В.Ф., Ослопов В.Н. // Казанский медицинский журнал. – 1999. - № 5. - С. 353-355.
- Макаров М.А. $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспорт}$: заболеваемость и смертность в популяции / Макаров М.А., Ослопов В.Н. - Казань: «Меддок», 2013. – 160 с.
- Набиуллина Р.Р. Личность больного гипертонической болезнью: генетические предикторы эффективной психотерапии / Набиуллина Р.Р., Цыганков Б.Д., Ослопов В.Н. - 2-е изд., доп. и пер. Казань: «Меддок», 2013 – 304 с.
- Ослопов В.Н. Артериальная гипертензия и клеточная мембрана. – Казань: «Меддок», 2014. – 644 с.
- Ослопов В.Н. Способ оценки влияния лекарственных веществ на проницаемость клеточных мембран по натрию / Ослопов В.Н., Орлова О.В. - Патент № 2494403. Бюл. от 27.09.2013 г.
- Ослопова А.А. Шизофрения (состояние проблемы и новые патогенетические аспекты проявления шизофрении на субклеточном уровне) / Ослопова А.А., Ослопов В.Н. – Казань: ИД «Меддок», 2012. – 144 с.
- Ослопова Ю.В. Способ повышения эффективности антиаритмической терапии. / Ослопова Ю.В., Ослопов В.Н. - Патент № 2492483. Бюл. № 25 от 10 сентября 2013 г.
- Постнов И.Ю. Повышенная скорость $\text{Na}^+\text{-H}^+$ и $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-обмена}$ в эритроцитах при эссенциальной гипертензии и у больных кислотно-пептической болезнью / Постнов И.Ю., Кухаренко В.Ю., Сунгуров М.В. и др. // Кардиология. – 1990. – N 3. – С. 50-53.

- Постнов Ю.В. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. / Постнов Ю.В., Орлов С.Н. – М., 1987. – 190 с.
- Хазова Е.В. $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспорт}$, генетический полиморфизм и сердечная недостаточность. / Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н. – Казань: «Меддок», 2013. – 117 с.
- Хасанов Н.Р. Генотипы, ассоциированные с различной скоростью $\text{Na}^+\text{-Li}^+\text{-протivotранспорта}$ в мембране эритроцита. / Хасанов Н.Р., Хасанова Д.Р., Ослопов В.Н. и др. // Казанский медицинский журнал – 2010. - том 91. - № 1. – С. 7-10.
- Ahmetov I.I. *Sports genomics: Current state of knowledge and future directions* / Ahmetov I.I., Fedotovskaya O.N. // Cellular and Molecular Exercise Physiology. – 2012. – Vol. 1 (1). – P. 1-24.
- Canessa M. Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension / Canessa M., Adragna N., Solomon H.S. et al. // N. Engl. J. Med. – 1980. – Vol. 302. – P. 772-776.
- Garatachea N. ACTN3 R577X polymorphism and explosive leg-muscle power in elite basketball players / Garatachea N., Verde Z., Santos-Lozano A. et al. // Int. J. Sports Physiol. Perform. – 2014. – Vol. 9 (2). – P. 226-232
- Kruglyak L. Prospects for whole-genome linkage disequilibrium mapping of common disease genes. // Nat Genet. - 1999. - V. 22. - P. 139-144.
- Maciejewska-Karlowska A. Genomic haplotype within the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Delta (PPARD) gene is associated with elite athletic status / Maciejewska-Karlowska A., Hanson E.D., Sawczuk M. et al. // Scand. J. Med. Sci. Sports. – 2014. – Vol. 24 (3). – P.148-155.
- Postnov Yu.V. Evidence of altered calcium binding and calcium accumulation by the membranes of adipocytes in spontaneously hypertensive rats / Postnov Yu.V., Orlov S.N. // Pflugers Arch. – 1980. – Bd 385. - S. 85-90.
- Sawczuk M. MCT1 A1470T: A novel polymorphism for sprint performance? / Sawczuk M., Banting L.K., Cięszczyk P. et al. // J. Sci. Med. Sport. – 2014 (published online 31 January 2014). URL: [http://www.jsams.org/article/S1440-2440\(13\)00525-2/abstract](http://www.jsams.org/article/S1440-2440(13)00525-2/abstract) (дата обращения: 18.05.2014).

УДК: 616.33-002.27

¹Бектаева Р.Р., ²Бенберин В.В.

¹АО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан, 010000 г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49.

²Медицинский центр Управления Делами Президента Республики Казахстан, РК, г. Астана, 010000, ул. Орынбор, д. 2, «Дом министерств», корпус 1В

Современные подходы к диагностике и лечению предраковых заболеваний желудка

Резюме. Актуальность проблемы. Рак желудка (РЖ), во всем мире остается очень серьезной проблемой, занимающей ведущие позиции по распространенности и смертности. Путь к их снижению, в масштабах страны, а также повышению выживаемости, является диагностика, своевременная терапия и профилактика предраковой патологии, прежде всего хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *H.pylori*. Основным методом диагностики является скрининг, позволяющий обнаружить предраковые заболевания и изменения на ранней стадии у лиц, не имеющих специфических симптомов онкологического поражения. **Цель работы:** повысить качество диагностики рака желудка на ранней стадии, внедрив скрининговую программу. **Материалы и методы.** В Республике Казахстан осуществлен скрининг по программе «Раннее выявление предрака и рака желудка неинвазивным методом диагностики» 835 человек (473 женщины и 362 мужчин) (средний возраст 46,8±4,5 лет). Серологическое исследование проводилось посредством иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора Biohit GastroPanel® (Biohit Plc, Helsinki, Finland). **Результаты.** Абсолютно нормальная слизистая оболочка желудка выявлена только у 196 (23,5%) пациентов. У подавляющего большинства - 519 чел. (62,3%) обнаружена инфицированность *H.pylori* (без атрофического гастрита). У 118 пациентов (14,1%) результаты согласуются с атрофическим гастритом: антрального отдела (n=72), тела (n=42), пангастритом (n=4). Распространенность атрофического гастрита увеличивалась с возрастом как у женщин, так и мужчин. **Выводы.** Результаты скринингового исследования пепсиногена-1 и -2, гастрин-17 и *H.pylori* IgG антитела методом «Gastropanel», позволили достоверно установить группы больных, страдающих неатрофическим и атрофическим гастритом разной степени выраженности и локализации. Кроме того, полученные результаты позволили четко провести грань между нормальным и патологическим желудком, включая поверхностный (связанный с *H.pylori*, неатрофический) гастрит, атрофический гастрит тела и антрального отдела желудка, атрофический пангастрит, охватывающий оба отдела.

Ключевые слова: скрининг, предрак, желудок, атрофический гастрит.

¹Bektaeva R.R., ²Benberin V.V.

¹«Medical University of Astana» Republic of Kazakhstan, 49 Bejbitshilik street, 010000, Astana, Republic of Kazakhstan.

²Medical center of control affairs of the President of the Republic of Kazakhstan. 2 Orinbor street, 1B, "House of the ministries" 010000, Astana, Republic of Kazakhstan.

Modern approaches to diagnostics and treatment of precancerous diseases of a stomach

Abstract. Background. The Stomach Cancer (SC), around the world remains very serious problem, taking the leading positions on prevalence and death rate. The way to depression of prevalence and mortality from this disease, in country scales, and also to rising of survival, is diagnostics, well-timed therapy and prophylaxis of precancerous pathology, first of all the chronic atrophic gastritis associated with *H.pylori*. The main diagnostic method are the screening allowing to find precancerous diseases and changes at an early stage in the persons which don't have specific symptoms of an oncologic lesion. **Aim:** to increase quality of diagnostics of a carcinoma of the stomach at an early stage, having introduced the screening program. **Materials and Methods.** In the Republic of Kazakhstan screening research on the "Early Detection of a Precancer and Cancer of a Stomach by a Noninvasive Method of Diagnostics" program of 835 people (473 women and 362 men) (average age of 46,8±4,5 years) is performed. Serological research was conducted by means of the immunoferrmental analysis with use of the commercial Biohit GastroPanel® set (Biohit Plc, Helsinki, Finland). **Results.** Absolutely normal mucous membrane of a stomach is revealed only at 196 (23,5%) patients. Contamination of *H.pylori* is found in the vast majority - 519 people (62,3%) (without atrophic gastritis). At 118 patients (14,1%) results will be approved with atrophic gastritis: antrum region (n=72), body (n=42), pan-gastritis (n=4). **Conclusions.** Results of screening research of a pepsinogen-1 and-2, gastrin-17 and antibody *H.pylori* IgG by Gastropanel method, have allowed to establish authentically groups of the patients having not atrophic and atrophic gastritis of different degree of expressiveness and localization. Besides, the received results have allowed to draw accurately a distinction between a normal and pathological stomach, including superficial (connected with, *H.pylori*, not atrophic) gastritis, atrophic gastritis of a body and antrum regions of a stomach, the atrophic pan-gastritis covering both regions.

Key words: screening, stomach, precancerous, atrophic gastritis

Контактное лицо:

Бектаева Роза Рахимовна.

Зав. кафедрой гастроэнтерологии АО «Медицинский университет Астана», Президент Национальной ассоциации гастроэнтерологов Республики Казахстан, член Всемирной организации гастроэнтерологов (WGO), д.м.н., профессор. Республика Казахстан, 010000 г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49.

Тел./факс: +7 (7172) 36-21-74, rbektaeva@bk.ru

Contact person:

Bektaeva Roza Rakhimovna.

DM, professor, Chair of gastroenterology «Medical University of Astana» Republic of Kazakhstan, 49 Bejbitshilik, 010000, Astana, Republic of Kazakhstan.

Tel./fax: +7 (7172) 36-21-74. rbektaeva@bk.ru

Рак желудка (РЖ), во всем мире остается очень серьезной проблемой, занимая ведущие позиции по распространенности и смертности. Так, заболеваемость РЖ в России колеблется от 17 до 62 случаев среди мужчин и от 7 до 25 случаев среди женщин на 100 тысяч населения в год [3]. В Москве в 2001 году было выявлено 2872 новых случаев РЖ, что составило 27,4 на 100000 населения [4].

В Казахстане, РЖ также занимает ведущие позиции по заболеваемости и смертности. В нашей стране стандартизованный по возрасту коэффициент смертности составляет 20 на 100000 человек населения. Из них большинство обращаются за медицинской помощью в III–IV стадии заболевания. Стойкое же излечение возможно только на начальных стадиях процесса, когда отсутствуют клинические проявления [2].

Во всём мире, кроме Японии, не существует реально работающих программ скрининга по РЖ. В России данная работа проводится в Республике Татарстан (Казань) [1] и Карачаево-Черкесской Республике (Черкесск) [6–9]. Путь к снижению распространенности и смертности от данного заболевания, в масштабах страны, а также повышению выживаемости, является диагностика, своевременная терапия и профилактика предраковой патологии, прежде всего хронического атрофического гастрита, ассоциированного с *H.pylori* [11, 17, 20]. В этой связи основным методом диагностики является проведение скрининговых исследований, позволяющих обнаружить предраковые заболевания и изменения на ранней стадии у лиц, не имеющих специфических симптомов онкологического поражения [11, 20].

По определению ВОЗ скрининг – это идентификация заболевания или дефекта с помощью тест-исследований, которые могут проводиться быстро и в массовом порядке. В последние годы в клинической

практике используется серологический скрининг по методике биомаркерного анализа крови «Gastropanel» заболеваний желудка, включающий определение в сыворотке крови антител класса G к *H.pylori* (анти-*H.pylori* IgG), пепсиногена 1 (PG1), соотношения PG1/2 и гастрин-17 (G-17) [12, 22, 23, 21, 14]. Антитела к *H.pylori* IgG являются наилучшим маркером наличия *H.pylori*-ассоциированного гастрита. Однако они имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность в диагностике атрофического гастрита. В то же время пепсиноген-1 (PG1) и гастрин-17 (G-17), указывающие на наличие атрофического гастрита с высокой специфичностью, обладают низкой чувствительностью. Комбинация этих трех тестов обладает высокой чувствительностью (83%) и специфичностью (95%) в диагностике атрофического гастрита (АГ) [11, 22]. Тест на плазменные биомаркеры может использоваться для скрининга пациентов с «больной СОЖ», и для пациентов с АГ в частности, то есть, для пациентов, подлежащих эндоскопическому исследованию и наблюдению по риску рака желудка [18].

Цель работы: повысить качество диагностики рака желудка на ранней стадии, внедрив скрининговую программу.

Материалы и методы. В Медицинском Центре Управления Делами Президента Республики Казахстан в 2012-2013гг осуществлен скрининг по программе «Раннее выявление предрака и рака желудка неинвазивным методом диагностики «Gastropanel» (BIOHIT, Финляндия) (пилотный проект 2012-2013 гг.) у прикрепленного контингента - 835 человек (473 женщин и 362 мужчин) (средний возраст 46,8±4,5 лет). Исследование проводилось иммуноферментным анализом с использованием коммерческого набора Biohit GastroPanel® (Biohit Plc, Helsinki, Finland).

Результаты и обсуждение. Проведенное нами скрининговое исследование биомаркеров выявило абсолютно нормальную слизистую оболочку желудка только у 196 (23,5%) пациентов. У подавляющего большинства - 519 чел. (62,3%) обнаружена инфицированность *H.pylori* (без атрофического гастрита). У 118 пациентов (14,1%) результаты согласуются с атрофическим гастритом: антрального отдела (n=72), тела (n=42), пангастритом (n=4). Распространенность атрофического гастрита увеличивалась с возрастом как у мужчин, так и женщин, что согласуется с данными С.М.Котелевец (2014; 2015).

В настоящее время доказано, что в здоровой слизистой рак не возникает. Ему всегда предшествует предрак. Многочисленные клинические наблюдения и морфологические исследования патологически измененной слизистой оболочки позволили приблизиться к пониманию патологических процессов, которые являются предраковыми. *Helicobacter Pylori* (*H.pylori*) в настоящее время рассматривается как канцероген 1 группы для людей [10]. Выявленная взаимосвязь между инфекцией *H.pylori* и раком желудка (РЖ) доказана в проспективных когортных исследованиях [13, 15, 19].

Хроническое воспалительное повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ) способно привести к развитию атрофии и кишечной метаплазии желудочного эпителия и дисплазии, относящихся к предраковым изменениям [16, 13]. Установлено, что при наличии атрофического гастрита (АГ) тяжелой степени с участками кишечной метаплазии часто выявляются курьезные предраковые изменения или ранний рак [13, 19, 20]. У субъектов с тяжелой панатрофией (АГ и в антруме и в теле, т.е. тяжелый мультифокальный атрофический гастрит), независимо от наличия или

отсутствия текущей *H. pylori*, риск рака повышен в 90 раз по сравнению группой лиц со здоровой СОЖ [20]. При неатрофическом гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, риск развития рака желудка возрастает в среднем в четыре раза и может возрасти в 15 раз у пациентов с АГ [24]. Очень важным для клинициста является понимание того, что канцерогенез – длительный процесс, на протяжении которого дискретные клеточные изменения прогрессивно ведут к формированию более автономных клеточных процессов, укладывающихся на первых порах в характерную картину предракового заболевания [15]. Это дает врачу время и инструмент для выявления тех процессов, которые с высокой вероятностью в будущем приведут к развитию рака, а также шанс прервать эти изменения, а значит, предупредить развитие рака, застать его на самой ранней стадии предрака или неинвазивного роста. Нужно отметить, что данные изложенные выше можно подкрепить результатами скрининга РЖ в Японии. Самая высокая выживаемость в мире зарегистрирована именно в этой стране – 53% [5].

Заключение. Впервые в Казахстане внедрена скрининговая программа информативная, безопасная и удобная для выявления предраковой патологии желудка. Она позволяет оценить состояние и функциональную активность слизистой оболочки желудка, с высокой степенью достоверности, находить больных, страдающих атрофическим гастритом, который на сегодняшний день является основным фактором риска рака желудка. Международными экспертами доказано уменьшение финансовых затрат при проведении данного скрининга до 45% в сравнении с рутинными методами диагностики.

Результаты скринингового исследования пепсиногена-1 и -2, гастрин-17 и *H. pylori* IgG антитела методом «Gastropanel», позволили достоверно установить группы больных, страдающих неатрофическим и атрофическим гастритом разной степени выраженности и локализации. Кроме того, полученные результаты позволили четко провести грань между нормальным и патологическим желудком, включая поверхностный (связанный с *H. pylori*, неатрофический) гастрит, атрофический

гастрит тела и антрального отдела желудка, атрофический пангастрит, охватывающий оба отдела.

Полученные нами результаты дают основание рекомендовать использование скринингового исследования биомаркеров методом «Gastropanel» для раннего выявления предраковых заболеваний желудка и предраковых изменений его слизистой оболочки, что может способствовать улучшению прогноза по раку желудка и, в итоге положительным образом сказаться на уровне заболеваемости и смертности в Республике.

Результаты скринингового исследования методом «Gastropanel» позволили разработать программу выполнения дифференцированных профилактических мероприятий у обследованных лиц по замедлению прогрессирования предрака и развития рака желудка. В соответствии с данной программой обследованным лицам в соответствии с результатами серологического скрининга проводится целенаправленный эндоскопический и гистологический мониторинг и дифференцированное лечение с последующим динамическим наблюдением.

Литература

1. Абдулганиева Д.И. Защити желудок от рака: частота атрофического гастрита у пациентов со сниженным пепсиногеном / Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Галеева З.М. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. - № 5 (приложение № 42). – С. 12.
2. Августинович А.В. Особенности лимфогенного метастазирования и выбор оптимального объема лимфодиссекции при раке желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Августинович А.В.; - Томск, 2009. – 23 с.
3. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции / Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. // Современная онкология. – 2001. - Том 3, №4. - С. 34-39.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 году. Под ред. М.И.Давыдова и Е.М.Аксель; ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М. Медицинское информационное агентство, 2003. С. 95-97, 223-224.
5. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний // в кн. Канцерогенез. М. Научный мир. - 2000. - С 26-56.
6. Котелевец С.М. Перспективы серологического скрининга атрофического гастрита в России // Дневник Казанской медицинской школы. – 2013. - № 1. – С. 24-27.
7. Котелевец С.М. Как проводить скрининг и профилактику предраковых состояний желудка? По итогам программы по скринингу и профилактике предраковых состояний желудка, реализуемой в Карачаево-Черкесской Республике (практические рекомендации) // Дневник Казанской медицинской школы. – 2014. - № 1. – С. 11-15.
8. Котелевец С.М. Возрастная динамика инфицированности *Helicobacter pylori* у старших возрастных групп // Дневник Казанской медицинской школы. – 2015. - № 2. – С. 11-12.
9. Котелевец С.М. Популяционные особенности в распространенности инфекции *Helicobacter pylori* / Котелевец С.М., Каракотова З.Б., Тебуева М.А. // Дневник Казанской медицинской школы. – 2016. - № 1. – С. 14-16.
10. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Schistosomiasis, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to human // Monogr Eval Carcinog Risks Hum. – 1994. – 61. – P. 218-220.
11. Agreus L. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers / Agreus L., Kuipers E.J., Kupcinskas L., Malfertheiner P., et al. // Scand J Gastroenterol. – 2012. – 47. – P. 136-147.
12. Bornschein J. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer / Bornschein J., Selgrad M., Wex T., Kuester D. et al.

- // BMC Gastroenterol. – 2012. - 12:10. doi: 10.1186/1471-230X-12-10.
13. Correa P. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up / Correa P., Haenszel W., Cuello C., Zavala D. et al. // Cancer Res. – 1990. – 50. P. 4737-4740.
14. Dinis-Ribeiro M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening / Dinis-Ribeiro M., Yamaki G., Miki K., Costa-Pereira A. et al. // J Med Screen. – 2004. 11. – P. 141-147.
15. Filipe M.I. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia / Filipe M.I., Munoz N., Matko I., Kato I. et al. // Int J Cancer. - 1994. – 57. – P. 324-329.
16. Kuipers E.J. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis / Kuipers E.J., Uytterlinde A.M., Pena A.S., Roosendaal R. et al. // Lancet. – 1995. – 345. – P. 1525-1528.
17. Malfertheiner P. European *Helicobacter* Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report / Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A., Atherton J. et al. // Gut. – 2012. – 61. – P. 646-664.
18. Miki K. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population / Miki K., Fuyishiro Kodashima S., Yahagi N. // Dig endosc. – 2009. – 21. – P. 78-81.
19. Ohata H. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer / Ohata H., Kitauchi S., Yoshimura N., Mugitani K. et al. // Int J Cancer. – 2004. – 109. – P. 138-143.
20. Sipponen P. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data / Sipponen P., Kekki M., Haapakoski J., Ihamaki T. et al. // Int J Cancer. – 1985. – 35. – P. 173-177.
21. Sipponen P. Serum levels of a midated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study / Telaranta-Keerie A., Kara R., Paloheimo L., Harkonen M. et al. // Scand J Gastroenterol. – 2002. – 37. – P. 785-791.
22. Storskrubb T. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: the Kalixanda study / Storskrubb T., Aro P., Ronkainen J., Sipponen P. et al. // Scand J Gastroenterol. – 2008. - 43. – P. 1448-1455.
23. Telaranta-Keerie A. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints / Telaranta-Keerie A., Kara R., Paloheimo L., Harkonen M. et al. // Scand J Gastroenterol. – 2010. - 45. – P. 1036-1041.
24. Uemura N. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer / Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N. et al. // N Engl J Med. – 2001. – 345. – P. 829-832.

УДК: 616.366-003.7-08:612.357:612.123

Горбунов А.Ю., Сучкова Е.В.

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Gorbunov A.Yu., Suchkova E.V.

Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov Str., 426034, Izhevsk, Russia

Оценка липидного спектра крови и желчи при консервативной терапии желчнокаменной болезни

Assessment of the lipid range of blood and bile in conservative therapy of cholelithiasis

Резюме. Нарушения липидного обмена вызывают расстройство различных звеньев гомеостаза, что приводит к поражению важных органов и тканей. При этом изменения липидного спектра в крови и желчи многие авторы считают важнейшими факторами развития желчнокаменной болезни (ЖКБ). **Целью** нашей работы явилась оценка липидного спектра крови и желчи в процессе консервативной терапии у пациентов предкаменной стадией ЖКБ. **Материал и методы.** Обследовано 118 больных предкаменной стадией ЖКБ, где у большинства выявлены значимые изменения липидного обмена в крови и желчи. При этом пациенты получили комплексное лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и минеральной воды «Увинская». **Заключение.** Показано, что данная схема терапии не только улучшает функциональное состояние желчного пузыря и снижает литогенные свойства желчи, но также нормализует липидный обмен крови.

Ключевые слова: липиды, кровь, желчь, желчнокаменная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, минеральная вода «Увинская».

Abstract. Disturbances of the lipid metabolism can be cause of frustration the various links of the homeostasis. It leads to defeat of the organs and the tissues, in particular, increases the risk of development of cholelithiasis. **The aim** of our work is the assessment of the lipid range of blood and bile in the process of conservative therapy in patients with prestone stage of cholelithiasis. **Materials and methods.** 118 patients with prestone stage of cholelithiasis were examined. In the most of patients significant changes of the lipid range of blood and bile are revealed. At the same time patients received complex treatment by preparations of ursodeoxycholic acid and mineral water «Uvinskaya». **Conclusions:** It is shown that this scheme of therapy improves not only the functional condition of the gallbladder and reduces lithogenic properties of bile, but also normalizes the lipid metabolism in the blood.

Key words: lipids, blood, bile, cholelithiasis, ursodeoxycholic acid, mineral water «Uvinskaya».

Контактное лицо:

Горбунов Александр Юрьевич

доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, тел.: 8-912-858-78-57; e-mail: gor-a1976@yandex.ru

Contact person:

Gorbunov Alexander Yurjevich

D.M., associate professor of the Chair of internal diseases (introductory course), Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov Str., 426034, Izhevsk, Russia. tel.: 8-912-858-78-57; e-mail: gor-a1976@yandex.ru

Актуальность проблемы. В последние годы клиницистов привлекает так называемая холестеринассоциированная патология билиарного тракта, причиной формирования которой является перенасыщение желчи холестерином в результате дефицита желчных кислот (ЖК). При этом выделяют три состояния, в основе развития которых лежит нарушение обмена холестерина: билиарный «сладж», холецистолитиаз и холестероз желчного пузыря [1;2;4;8].

По данным А.А.Ильченко (2010), примерно у каждого второго больного холестеринассоциированная патология протекает на фоне выраженного изменения липидного обмена в крови – гиперхолестеринемии [6]. Установлено, что ЖКБ, ассоциированная с гиперхолестеринемией, является более неблагоприятной по течению и прогнозу, чем холестериновый холелитиаз с нормальным липидным спектром крови [3;11;14;15;18].

Гиперсекрецию холестерина (ХС) считают внутрипеченочным пусковым механизмом гиперпродукции арахидонил-лецитина. Увеличение содержания арахидоновой кислоты активирует каскадную реакцию синтеза простаноида, стимулирующего секрецию в желчный пузырь муцина, который обеспечивает нуклеацию ХС [6;9;10;12]. Перенасыщение желчи холестерином также может возникать как вследствие снижения синтеза желчных кислот в печени (уменьшение активности холестерин-7 α -гидроксилазы) и изменения их энтерогепатической циркуляции. Установлено, что даже при нормальных показателях холестерина сыворотки крови не исключаются существенные сдвиги в системе его внеклеточного транспорта, поскольку имеет значение содержание холестерина в различных фракциях липопротеидов, а также качество и соотношение апопротеинов [7;20].

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости включения в комплексную терапию предкаменной стадии ЖКБ методов лечения, не только улучшающих моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря и, обладающих гепатопротекторными свойствами, но и литолитическими и гиполипидемическими эффектами.

Цель работы. Оценка липидного спектра крови и желчи при консервативной терапии у пациентов предкаменной стадией ЖКБ.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 118 пациентов (20 мужчин и 98 женщин, средний возраст 53,7 \pm 1,3 лет) предкаменной стадией ЖКБ. Данная стадия выделена согласно классификации, принятой на 3-м съезде Научного общества гастроэнтерологов России (2002).

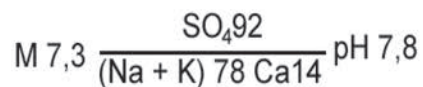
Критериями включения являлись достоверные проявления предкаменной стадии ЖКБ: эхографические признаки по типу густой неоднородной желчи, формирование билиарного «сладжа», а также наличие литогенной желчи по данным определения холатохолестеринового коэффициента (ХХК). Определение суммарного содержания желчных кислот и холестерина желчи проводилось спектрофотометрическим методом (Мирошниченко В.П. с соавт., 1978).

Содержание в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), бета-липопротеидов и триглицеридов, определялось на анализаторе FP-901 (M) фирмы «Labsystems» (Finland), с последующим вычислением по формуле Фридвальда ХС ЛПНП (холестерина липопротеидов низкой плотности) и коэффициента атерогенности (КА) по формуле, предложенной А.Н. Климовым (1977 г.).

В лечении больных использованы препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и минеральная вода (МВ) «Увинская» (санаторий «Ува», Удмуртская Республика).

По физическим свойствам МВ «Увинская» характеризуется как бесцветная, прозрачная, на вкус несколько солоноватая, без запаха, имеет стабильный химический состав и высокий суточный дебит. Минеральная вода «Увинская» является среднеминерализованной (M 7,0-7,9 г/л) сульфатной (SO₄ 90-93 экв%) натриевой (Na+K 78-82 экв%) слабощелочной (pH 7,8-8,0). Ниже приведены химический состав минеральной воды (табл. 1) и ее химическая формула.

Химическая формула состава воды:



УДХК больные принимали в дозе 10-15 мг/кг массы тела внутрь на ночь в течение 24 дней. МВ назначалась для приема внутрь с учетом кислотопродуцирующей функции желудка по следующей методике: при пониженной кислотности за 30

мин до еды, а при нормальной и повышенной – за 1-1,5 часа до приема пищи, температурой 45 $^{\circ}$ C. Курс лечения составлял 24 дня. УДХК пациенты продолжали принимать после окончания водолечения еще в течение 2-х месяцев.

Группу сравнения составили 43 пациента, получавшие монотерапию МВ «Увинская», которая назначалась по той же методике. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Статистический анализ включал в себя общепринятые методы описательной статистики с расчетом «меры положения» и «меры рассеяния» признака. В качестве «меры положения» использовали среднюю арифметическую величину признака (M), а «меры рассеяния» - ошибку средней (m). Проверку гипотез при сравнении количественных величин в двух группах проводили с использованием t – коэффициента Стьюдента. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты и обсуждение. У 76,0% больных предкаменной стадией ЖКБ отмечался болевой синдром различной степени выраженности в области правого подреберья. При ультразвуковом исследовании желчного пузыря у 81,0% пациентов выявлялся билиарный «сладж». При этом определялись три основные его формы: у 41,3% обнаружена взвесь гиперэхогенных частиц, у 22,2% – неоднородная желчь с наличием сгустков, у 17,5% – замазкообразная желчь.

Содержание общего холестерина и триглицеридов в крови больных достоверно не отличалось от значений группы контроля. В то же время значение ХС ЛПНП у больных достоверно превышало показатели контрольной группы и составило 7,5 \pm 0,7 ммоль/л (в группе контроля – 3,1 \pm 0,5 ммоль/л, p<0,001). Коэффициент атерогенности (КА) пациентов предкаменной стадией ЖКБ также достоверно превышал значение контрольной группы (соответственно 6,2 \pm 0,5 ед. и 3,7 \pm 0,4 ед., p<0,001).

В результате исследований установлено, что уровень холестерина как в пузырной, так и в печеночной желчи у больных предкаменной стадией ЖКБ был выше по сравнению с его уровнем у пациентов контрольной группы (p>0,05). При этом у 67,0% больных предкаменной стадией ЖКБ в обеих фракциях желчи холатохолестериновый коэффициент был снижен по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 1.
Химический состав питьевой минеральной воды «Увинская»

КАТИОНЫ (г/л)	АНИОНЫ (г/л)
натрий – 1.86	сульфат – 4.58
кальций – 0.31	хлор – 0.23
магний – 0.1	гидрокарбонат – 0.12
калий – 0.01	фтор – 0.0009
стронций - 0.002	
аммоний – 0.001	
литий – 0.0004	
НЕДИССОЦИИРОВАННЫЕ МОЛЕКУЛЫ	
кремниевая кислота - 0.005	
метаборная кислота - 0.08	

В процессе курсового лечения урсодезоксихолевой кислотой и минеральной водой «Увинская» удалось добиться исчезновения болевого синдрома у 83,9% больных. Курсовое лечение комплексом УДХК + МВ «Увинская» приводило к достоверному увеличению сократительной способности желчного пузыря и исчезновению билиарного «сладжа» у 81,4% пациентов. В группе пациентов, получивших монотерапию МВ «Увинская» также отмечалось достоверное увеличение сократительной способности желчного пузыря ($p < 0,01$). Билиарный «сладж» при этом сохранился у 37,0% пациентов.

В сыворотке крови у пациентов группы наблюдения после лечения отмечалось достоверное снижение ХС ЛПНП до $3,6 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,001$), а КА – до $3,1 \pm$

0,4 ед. ($p < 0,001$). В группе сравнения изменение уровня ХС ЛПНП в процессе лечения было незначительным.

При оценке динамики биохимического состава желчи в группе наблюдения после проведенного лечения отмечено, что уровень холестерина достоверно снижался как в пузырной ($p < 0,05$), так и в печеночной порциях желчи ($p < 0,05$; табл. 2). Содержание желчных кислот в пузырной желчи имело тенденцию к увеличению ($p > 0,05$), а в печеночной желчи отмечалась тенденция к их снижению ($p > 0,05$). При этом ХХК достоверно увеличился в пузырной ($p < 0,001$) и в печеночной желчи ($p < 0,05$).

В группе сравнения в процессе лечения отмечена тенденция к снижению холестерина ($p > 0,05$) и повышению желчных кислот в пузырной и печеночной порциях желчи ($p > 0,05$), а также тенденция к повышению ХХК в обеих фракциях желчи ($p > 0,05$; табл. 2).

При этом механизм терапевтического действия комплекса УДХК + МВ «Увинская» представляется следующим. Препарат урсодезоксихолевой кислоты тормозит всасывание холестерина в кишечнике, оказывает ингибирующее влияние на активность ГМГ-КоА-редуктазы и тем самым тормозит синтез холестерина, что приводит к увеличению ХХК желчи [5;9;12;19]. По мнению Я.Л.Тюрюмина с соавт. (2012), уменьшение ХС ЛПНП в крови, вероятно, может быть связано и с более выраженным стимулирующим эффектом УДХК на рецептор-зависимый захват ЛПНП в печени [13].

Известно, что при внутреннем приеме минеральных вод возникают многочисленные интерференции, взаимопотенцирующие и взаимоингибирующие влияния, а конечный эффект проявляется всегда как сумма многих вторичных опосредованных реакций [14]. Действие МВ направлено на системы организма, которые ответственны за его гомеостаз, что подчеркивает универсальность ответных реакций на прием МВ [16;17].

Поэтому, минеральная вода «Увинская», являясь сложным солевым раствором, оказывает выраженное холекинетическое и противовоспалительное действие. Кроме этого, МВ «Увинская», возможно, усиливает положительные эффекты УДХК (в том числе уменьшая литогенность желчи), поскольку минеральные соли после всасывания в желудочно-кишечном тракте поступают в печень и выделяются гепатоцитами в желчные капилляры, способствуя увеличению водной фазы желчи [16].

Заключение. У пациентов предкаменной стадией ЖКБ отмечают изменения показателей липидного обмена как в крови, так и в желчи. Сочетанное применение УДХК и минеральной воды «Увинская» при лечении холелитиаза на предкаменной его стадии не только улучшает функциональное состояние желчного пузыря и снижает литогенные свойства желчи за счет достоверного снижения в ней уровня холестерина и увеличения ХХК, но также нормализует и показатели липидного обмена в крови.

Таблица 2.
Динамика биохимического состава желчи в процессе курсовой терапии (M ± m)

Показатели	Группа наблюдения (n=37)				Группа сравнения (n=25)				Контрольная группа	
	Пузырная желчь		Печеночная желчь		Пузырная желчь		Печеночная желчь		Пузырная желчь (n = 14)	Печеночная желчь (n= 14)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Холестерин (ммоль/л)	4,9 ± 1,1	2,3 ± 0,6**	3,3 ± 1,1	**1,1 ± 0,14	4,6 ± 1,1	3,6 ± 0,3	3,3 ± 1,1	2,2 ± 0,9	4,5 ± 1,6	3,2 ± 0,43
Желчные кислоты (ммоль/л)	22,8 ± 2,2*	28,8 ± 2,3	*7,0 ± 1,4	6,1 ± 1,1	19,3 ± 2,2*	21,0 ± 1,9	17,0 ± 1,6	18,5 ± 2,2	54,6 ± 5,4	14,4 ± 3,1
ХХК (ед.)	4,6 ± 0,1*	12,5 ± 1,3**	2,2 ± 0,8	**4,3 ± 0,2	4,2 ± 0,1*	5,8 ± 1,7	3,8 ± 0,8	4,9 ± 1,7	12,1 ± 3,3	4,3 ± 1,1

Примечание: n - число наблюдений; * справа - достоверность различий до лечения в пузырной желчи по сравнению с контролем;

* слева - достоверность различий до лечения в печеночной желчи по сравнению с контролем; ** справа достоверность различий до и после лечения в пузырной желчи; ** слева – достоверность различий до и после лечения в печеночной желчи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунов А.Ю. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости желчного пузыря и желчевыводящих путей в Удмуртской Республике / Горбунов А.Ю., Кудрина Е.А., Михайлова О.Д. // Медицинский альманах (Медиа-аль). – 2012. – № 1 (4). – С. 30-32.
2. Григорьева И.Н. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни / Григорьева И.Н., Малютин С.К., Воевода М.И. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 4. – С. 64-68.
3. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения / Вахрушев Я.М., Горбунов А.Ю., Сучкова Е.В. // Монография. – Ижевск, 2015 г. – 148 с.
4. Иванченкова Р.А. Значение перенасыщения желчи холестерином в развитии желчнокаменной болезни / Иванченкова Р.А. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1998. – № 5. – С. 178.
5. Ильченко А.А. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на показатели липидного обмена при желчнокаменной болезни и холестерозе желчного пузыря / Ильченко А.А., Дрожжина Ю.В. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 5. – С. 29-34.
6. Ильченко А.А. Желчные кислоты в норме и патологии / Ильченко А.А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 4. – С. 3-13.
7. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей : рук. для врачей / Ильченко А.А. – Москва : Анахарсис, 2006. – 448 с.
8. Ильченко А.А. Сократительная функция желчного пузыря в норме и при патологии // Дневник Казанской медицинской школы. – 2013. – № 1. – С.15-20.
9. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / Лейшнер У. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 264 с.
10. Максименко В.Б. Нарушения функции желчного пузыря при холестролитурии / Максименко В.Б. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. XII, № 1. – С. 53.
11. Трифонова Э.В. Желчекаменная болезнь и липидный спектр крови // Дневник Казанской медицинской школы. – 2013. – № 1. – С. 33-35.
12. Трифонова Э.В. Сравнительная эффективность препаратов УДХК на уровень липидов крови при желчнокаменной болезни / Трифонова Э.В., Сайфутдинова Т.В., Сайфутдинов Р.Г. // Дневник Казанской медицинской школы. – 2014. – № 1(4). – С. 34-36.
13. Тюрюмин Я.Л. Патогенез и лечение холестеринового холецистолитиаза (обзор) / Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. // Биолетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2 (84), ч. 2. – С. 174-179.
14. Филимонов Р.М. Минеральная вода как важный фактор нутритивной поддержки гомеостаза организма / Филимонов Р.М. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 8. – С. 21-24.
15. Хохлачева Н.А. Клинико-патогенетическое обоснование консервативной терапии больных ранней стадией желчнокаменной болезни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 / Хохлачева Наталья Александровна. – Москва, 2012. – 44 с.
16. Циммерман Я.С. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний / Циммерман Я.С. – Пермь: ПГМА, 2003. – 288 с.
17. Шварц В.Я. Некоторые аспекты изучения лечебного действия минеральных вод при заболеваниях органов пищеварения / Шварц В.Я., Фролков В.К. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1990. – № 1. – С. 20-24.
18. Corradini S.G. The human gallbladder increases cholesterol solubility in bile by differential lipid absorption: A study using a new in vitro model of isolated intra-arterially perfused gallbladder / Corradini S.G. et al. // Hepatology. – 1998. – Vol. 28, No 2. – P. 314-322.
19. Ikerkami, T. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications / Ikerkami T., Matsuzaki Y. // Hepatol. Res. – 2008. – Vol. 38, No 2. – P. 123-131.
20. Smelt A.H. Triglycerides and gallstone formation / Smelt A.H. // Clin. Chim. Acta. – 2010. – Vol. 411. – P. 1625-1631.

УДК 616.153.915:616.3

^{1,2}Григорьева И.Н., ¹Рагино Ю.И., ¹Шахтшнейдер Е.В., ^{1,3}Рябиков А.Н., ⁴Вевкин Е.Г., ^{1,3,5}Воевода М.И.

¹ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова 175/1.

²Новосибирский государственный университет. 630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2.

³ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 630091, Россия, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

⁴ФГБУ «Институт молекулярной биологии и биофизики» СО РАМН, 630090, Новосибирск, Тимакова, 2/12.

⁵Институт цитологии и генетики СО РАН. 630090, Новосибирск, Россия, проспект им. академика Лаврентьева, 10.

^{1,2}Grigor'eva I.N., ¹Ragino Yu.I., ¹Schakhtschneider E.V., ^{1,3}Ryabikov A.N., ⁴Vevkin E.G., ^{1,3,5}Voevoda M.I..

¹FSBE «Institute of Internal Medicine and Preventive Medicine» Siberian Branch of the Russian Academy of Science. 630089, 175/1 Boris Bogatkova street, Novosibirsk, Russia.

²State University, 630090, 2 Pirogova street, Novosibirsk, Russia.

³Medical State University. 630091, 52 Krasnij prospect, Novosibirsk, Russia.

⁴FSBE «Institute of Molecular Biology and Biophysics» Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. 630090, 2/12 Timakova street, Novosibirsk, Russia.

⁵Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 630090, 10 akademika Lavrentijev prospekt, Novosibirsk, Russia.

Желчнокаменная болезнь: результаты собственных 20-летних исследований (часть 1: Эпидемиология, липиды крови и желчи, Полиморфизм аполипопротеина E)

Gallstone disease: results of our 20-year studies (part 1: epidemiology, lipids of blood serum and bile, apolipoprotein E polymorphism)

Резюме. Цель: представить результаты собственных 20-летних исследований желчнокаменной болезни (ЖКБ). **Материалы и методы.** Эпидемиологическое исследование (ЭИ) в Новосибирске в рамках программы ВОЗ «MONICA». **Результаты.** Установлено, что распространенность ЖКБ у мужчин 35-54 лет – 4,7%, у женщин 25-64 лет – 10,5%. У мужчин индекс массы тела (ИМТ) не ассоциирован с ЖКБ. У женщин он был независимым фактором риска ЖКБ ($p < 0,001$), как и возраст ($p < 0,01$), низкая общая физическая активность (< 800 MET-мин/нед, $p < 0,05$), низкое ($< 6,3$ г/сут) потребление пищевых волокон ($p < 0,05$). В ЭИ липидный профиль крови не различался у лиц с и без ЖКБ, но ЖКБ встречалась достоверно чаще у мужчин и женщин с нарушениями липидного обмена. В нашем клиническом исследовании среди лиц с наследственной отягощенностью (НО) по ЖКБ (возраст $28,4 \pm 0,6$ лет) уровни липидов крови и литогенность желчи (ЛЖ) выше, чем у лиц без НО по ЖКБ (возраст $26,5 \pm 0,6$ лет). В ЭИ повышенный уровень липопротеида(a) (Лп(a)) у мужчин и женщин ассоциирован с ЖКБ независимо от основных факторов риска ЖКБ ($p < 0,01$); уровень Лп(a) крови связан с повышенной ЛЖ ($p < 0,05$) у лиц с НО по ЖКБ, а также у женщин с верифицированной холестериновой ЖКБ (ВХЖКБ). Полиморфизм кодирующей части гена APOE не различался у женщин с и без ЖКБ в ЭИ, однако у лиц с НО по ЖКБ и у женщин с ВХЖКБ, имеющих аллель APOE4, желчь более литогенна ($p < 0,05$). **Заключение.** Кроме нарушения липидного обмена в генезе ЖКБ играет определенную роль наследственная предрасположенность.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, липиды крови, липопротеид(a), полиморфизм гена APOE, литогенность желчи.

Abstract. Aim: to present the results of own 20-year study of gallstone disease (GSD). **Materials and Methods.** The epidemiological study (ES) in the Novosibirsk in the frame WHO «MONICA» Program were used. **Results.** GSD prevalence in men 35-54 years - 4.7%, in women 25-64 years - 10.5% was detected. Body Mass Index (BMI) is not associated with GSD in men. In women, BMI was an independent risk factor for GSD ($p < 0,001$), as well as age ($p < 0,01$), low total physical activity (< 800 MET-min/wk, $p < 0,05$), low ($< 6,3$ g/day) intake of dietary fiber ($p < 0,05$). In ES blood lipid profile did not differ between patients with and without GSD, but GSD occurred significantly more often in men and women with lipid metabolism disorders. In our clinical study among persons with positive family history (PFH) for GSD (age $28,4 \pm 0,6$ years), blood lipid levels and bile lithogenicity (BL), is higher than in persons without PFH for GSD (age $26,5 \pm 0,6$ years old). In ES elevated levels of lipoprotein(a) (Lp(a)) in men and women was associated with GSD independently of the main GSD risk factors ($p < 0,01$); Lp(a) in the blood was associated with increased BL ($p < 0,05$) in persons with PFH for GSD but as well as in women with verified cholesterol gallstone disease (VCGSD). Polymorphism coding part of the APOE gene did not differ in women with and without GSD in ES, however, and in persons with PFH for GSD and in women with VCGSD, who had APOE4 allele, bile was more lithogenic ($p < 0,05$). **Conclusions.** Except violation of a lipid exchange in genesis of GSD hereditary predisposition plays an important role.

Keywords: gallstone disease, blood lipids, lipoprotein(a), gene APOE polymorphism, bile lithogenicity.

Контактное лицо:

Григорьева Ирина Николаевна.

Д.м.н., профессор кафедры терапии ФПК и ППВ НГМУ, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии ФГБУ НИИ терапии СО РАМН. 630089, Новосибирск, Б.Богаткова, 175/1. Тел.: (383) 264-25-16. igrigorieva@ngs.ru

Contact person:

Grigor'eva Irina Nikolaevna.

DM, professor of the chair of therapy of Novosibirsk Medical State University. 630091, 52 Krasnij prospect; leading researcher of laboratory of gastroenterology of FSBE «Institute of Internal Medicine and Preventive Medicine» Siberian Branch of the Russian Academy of Science. 630089, 175/1 Borisa Bogatkova street, Novosibirsk, Russia. Phone.: (383) 264-25-16. igrigorieva@ngs.ru

В течение последних 20 лет мы изучаем различные аспекты ЖКБ и ассоциированные с ней заболевания. Наше внимание привлекают традиционные (распространенность заболевания в Сибири, региональные уровни конвенционных и неконвенционных факторов риска, клинические характеристики) и инновационные (молекулярные, пептидные) аспекты исследования ЖКБ.

Цель: представить результаты собственных 20-летних исследований желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Материалы и методы. В 1994-1995 годах сотрудниками Института терапии Сибирского отделения РАМН было проведено эпидемиологическое исследование неорганизованной популяции Октябрьского района г. Новосибирска в рамках программы ВОЗ «MONICA» («Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, их определяющих»), выполняемой в 38 центрах по всему миру (директор программы в НИИ терапии СО РАМН – академик РАМН Ю.П.Никитин, ответственный исполнитель – проф. С.К.Малюткина) [8].

Результаты и обсуждение. В ходе работы нами было установлено, что распространенность ЖКБ, по данным УЗИ печени и желчевыводящих путей, среди неорганизованной мужской и женской популяции в возрасте 35-54 лет составляет 4,7% и 8,3%, в женской популяции в возрасте 25-64 лет 10,5% [8]. При этом частота ЖКБ увеличивалась с возрастом и среди мужчин (3,5% и 5,3%, соответственно возрастным

группам 35-44 и 45-54 лет), и среди женщин (6,0%, 7,9%, 8,5% и 18,6%, соответственно четырем возрастным декадам от 25 до 64 лет). Однако только у женщин различия по частоте ЖКБ между возрастными группами были статистически значимыми (критерий Фишера F равен 17,9, $p < 0,001$). Таким образом, возраст для жителей Сибири является таким же основным фактором риска ЖКБ, как и в Европе и в Амери-

ке. По данным УЗИ желчевыводящих путей, распространенность ЖКБ в разных странах составляет, в среднем, 3-20% [5], в Европе - 10-15% [41]. Но, в целом, в мире отмечена тенденция к увеличению распространенности ЖКБ. Так, в Австралии, за последние 50 лет, распространенность ЖКБ выросла в 2,5 раза: с 13,5% до 29-31% [1]. При анализе заболеваемости ЖКБ с 1956 по 1985 гг. на территории СССР среди женщин и мужчин выявлено ее увеличение в среднем на 5% каждые 5 лет. При статистическом исследовании в Москве, проведенном в 1991-1993 гг., выявлен рост заболеваемости с 109 388 случаев в 1991 г. до 144 614 в 1993 г. [8]. По данным О.В.Рыжковой и Р.Г. Сайфутдинова распространенность желчнокаменной болезни, среди работников нефтегазодобывающей отрасли юго-востока Татарстана, составила 23,6% (среди женщин - 36,6%, мужчин - 13,3%. [18; 19; 20]. «Рекордсменами» по частоте ЖКБ (до 75%) остаются индейцы Северной Америки, наиболее низкий показатель (менее 1%) отмечен у коренного населения Африки [8].

Другим общепризнанным фактором риска ЖКБ является ИМТ. В нашем исследовании он незначительно различался среди обследо-

ванных мужчин с ЖКБ и без ЖКБ ($26,7 \pm 1,0$ и $25,6 \pm 0,2$ кг/м², $p > 0,05$) и не был ассоциирован с ЖКБ ($r = 0,05$, $p > 0,1$). У женщин с ЖКБ ИМТ значимо ($p < 0,05$) превышал таковой у женщин без ЖКБ как в возрастной группе 25-64 лет (соответственно, $31,2 \pm 0,6$ и $27,4 \pm 0,2$ кг/м²), так и в возрасте 35-54 лет (соответственно, $31,7 \pm 0,7$ и $28,7 \pm 0,3$ кг/м²). У женщин в возрасте 25-64 лет выявлена прямая корреляция между ИМТ и частотой ЖКБ ($r = 0,18$, $p < 0,001$) и, кроме того, ИМТ являлся независимым фактором риска ЖКБ: при многофакторном анализе $OR = 1,09$ (95% CI 1,06-1,14, $p < 0,001$) [6].

В указанном эпидемиологическом исследовании с использованием стандартной методики оценки физической активности по опроснику «MOSPA» (1991) было установлено, что низкий уровень общей физической активности (менее 800 MET-мин/нед) является еще одним фактором риска ЖКБ у женщин в возрасте 45-64 года [3].

В начале XX века были предложены основные теории патогенеза ЖКБ - наунинская («воспалительная», с акцентом на локальное воспаление в желчных путях) [46] и шафаровская («обменная») [28]. Несколько больше исследований посвящено второй теории [9]. При исследовании липидов сыворотки крови у больных ЖКБ одни авторы никаких особенностей не находят [25, 53, 61], другие - обнаруживают прямую связь между гиперлипидемией и риском развития ЖКБ [37, 55, 50]. Э.В. Трифоновой и Р.Г. Сайфутдиновым показано, что у женщин с ЖКБ, по сравнению с мужчинами, уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП ниже, а уровень триглицеридов и холестерина ЛПВП выше [22-24].

Гипертриглицеридемия оказалась связанной с повышенным риском развития ЖКБ в Италии, Индии, Швеции, США и Великобритании [31]. Кроме того липиды сыворотки могут иметь влияние на более высокую заболеваемость ЖКБ среди женщин [52], среди пожилых лиц, и могут быть связаны с химическим составом желчных камней [42]. Поскольку одним из основных факторов риска ЖКБ является избыточная масса тела, возможно, гипертриглицеридемия у больных ЖКБ связана с этим обстоятельством. Однако большинство исследователей признают гипертриглицеридемию самостоятельным фактором риска ЖКБ [9, 31, 36, 54, 62]. Гипоальфа-холестеринемия также ассоциирована с ЖКБ [6, 9, 31], однако не все авторы признают роль гиперхолестеринемии в патогенезе ЖКБ [61, 43, 13].

По нашим данным, в репрезентативной выборке женщин 25-64 лет, проживающих в г. Новосибирске, среди женщин с и без ЖКБ, существенных различий в стандартизованных по возрасту средних показателях содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов не обнаружено [6]. Однако, у женщин частота ЖКБ во 2, 3 и 4 квартилях распределения концентрации общего холестерина в сыворотке крови значительно превышала таковую в 1 квартале (6,1 против 11,4, 11,9 и 12,1%, соответственно 1, 2, 3 и 4 квартилям, $p < 0,05$). При этом у женщин с ЖКБ отмечена умеренная значимая прямая корреляция между возрастом и показателями ОХС ($r = 0,4$, $p < 0,001$) и ХС ЛНП ($r = 0,36$, $p < 0,03$) сыворотки крови. Таким образом, по нашим данным ЖКБ встречается значительно чаще среди мужчин и женщин с нарушениями липидного обмена [6].

В ряду наших фундаментальных исследований особое место занимает тема оценки биохимических (уровни липидов сыворотки крови и желчи) и функционально-генетических (сократительная функция желчного пузыря и сфинктера Одди и полиморфизм гена *APOE*) параметров у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ [15]. В результате обследования группы из 165 человек, из них 71 человек с наследственной отягощенностью по ЖКБ по материнской линии (средний возраст $28,4 \pm 0,6$ лет) и 94 человека без наследственной отягощенности по ЖКБ по материнской линии (средний возраст $26,5 \pm 0,6$ лет) было установлено, что среди лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ уровни общего холесте-

на, триглицеридов сыворотки крови, холестерина и билирубина желчи выше, а содержание холестерина липопротеидов высокой плотности и холато-холестериновый коэффициент – ниже, чем у лиц без наследственной отягощенности по ЖКБ ($p < 0,05$). У лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ с гипертриглицеридемией чаще встречалась литогенная желчь (67%), чем у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ с нормотриглицеридемией (39%, $p < 0,05$). У лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ чаще встречалась гипофункция желчного пузыря (60%) и гипертонус сфинктера Одди (79,2%), чем у лиц без наследственной отягощенности (13% и 52,4%, соответственно, $p < 0,05$). Причем у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ наличие гипофункции желчного пузыря и гипертонуса сфинктера Одди было значительно ассоциировано с более высокими показателями общего холестерина, триглицеридов крови и с понижением холато-холестеринового коэффициента [15].

Мы продолжили углубленные исследования особенностей липидного обмена у больных ЖКБ. Впервые в мире мы оценили при ЖКБ [2] уровень липопротеида(а) (Лп(а)) в сыворотке крови, как независимого генетического маркера атеросклероза (1999) и показали, что у мужчин и у женщин с ЖКБ высокий уровень концентрации Лп(а) (> 30 мг/дл) встречаются значительно чаще, а низкий (0-5 мг/дл) – реже, чем у лиц без ЖКБ, причем повышенный уровень Лп(а) у обследованных мужчин и женщин ассоциирован с ЖКБ независимо от основных факторов риска ЖКБ [2]. Лп(а) является апоВ-содержащим липопротеидом, в его состав входит комплекс аполипопротеина В100 и аполипопротеина(а) ((апо(а)), низкомолекулярные изоформы последнего (В, S1, S2) наиболее часто ассоциированы с атеросклерозом. В нашем эпидемиологическом исследовании было подтверждено, что наиболее «атерогенные» изоформы гена аполипопротеина(а) В и S2 встречаются значительно чаще у лиц с ЖКБ, чем у лиц без ЖКБ [11]. Позднее Р.А. Иванченкова (2006) также сообщила, что у больных ЖКБ концентрация Лп(а) сыворотки крови была достоверно выше соответствующего значения в контрольной группе; кроме того, по данным автора больные с уровнем Лп(а) > 14 мг/дл отличались рецидивизирующим течением ЖКБ, приведшим к холецистэктомии [16]. Генетический полиморфизм АРОВ-100, входящего в состав Лп(а), ассоциируется с

дислипидемиями, являющимися, по мнению Т.О. Нап и соавт. (2000), факторами риска ЖКБ: в доказательство этому авторы приводят данные о более высокой частоте Х+/- генотипа и Х+ аллеля АРОВ-100 (при наличии которых отмечается повышенный уровень ОХС и ХС ЛНП сыворотки крови) у больных ЖКБ по сравнению с лицами контрольной группы без ЖКБ [34]. Однако в особых географических регионах, например, в Мексике, где распространенность ЖКБ выше 14%, частота Х+аллеля АРОВ-100 не различалась между больными ЖКБ и лицами контрольной группы [49].

Детализация этого направления (Лп(а) и ЖКБ) в клиническом исследовании по типу «серия случаев», включавшем 113 женщин, перенесших холецистэктомию по поводу ЖКБ с возможностью верификации состава желчных камней и анализа пузырной желчи [12], позволила установить, что уровень Лп(а) сыворотки крови у женщин с холестеринемией ЖКБ (хЖКБ) положительно коррелировал с концентрацией холестерина желчи ($r = +0,34$, $p < 0,05$), и отрицательно – с холато-холестериновым коэффициентом ($r = -0,40$, $p < 0,01$). Т.е. у женщин с хЖКБ литогенность желчи возрастала при увеличении уровня Лп(а) в сыворотке крови. При этом у женщин с хЖКБ, при наличии изоформ апо(а) В и S1, желчь являлась более литогенной, чем при наличии изоформ апо(а) S4 и 0. При этом среди женщин с хЖКБ уровень общего холестерина сыворотки крови был прямо ассоциирован с концентрацией холестерина желчи ($r = +0,53$, $p < 0,01$) и общих желчных кислот ($r = +0,45$, $p < 0,01$). У женщин с пигментной ЖКБ ассоциаций между концентрацией Лп(а) в крови и показателями желчи не было выявлено [12].

Поскольку Лп(а) наследуется как генетический количественный признак [57], в свою очередь, мы оценили «поведение» Лп(а) у лиц с и без наследственной отягощенности по ЖКБ, в вышеописанном исследовании. Оказалось, что средние показатели Лп(а) в сыворотке крови не различались между двумя группами [21]. При исследовании литогенности желчи из порции «В» мы разделили каждую из двух обследованных групп (лиц с и без наследственной отягощенности по ЖКБ) на две подгруппы – с повышенной и нормальной литогенностью желчи. При повышенной литогенности желчи у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ средний уровень Лп(а) был выше и составил $17,3 \pm 5,0$ мг/дл, у лиц без наследственной отяго-

ценности – $10,6 \pm 3,0$ мг/дл, $p < 0,05$. У всех 165 обследованных лиц выявлена прямая ассоциация между уровнями Лп(а) сыворотки крови с концентрацией холестерина желчи ($r=0,33$, $p=0,011$) и отрицательная – с холато-холестериновым коэффициентом ($r=-0,3$, $p=0,02$). Связь Лп(а) с ЖКБ в этих группах подтвердилась и с позиции изоформ апо(а). У лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ достоверно чаще встречались изоформы апо(а) В, S1 и S2, чем среди лиц без наследственной отягощенности по ЖКБ. Среди лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ, при наличии изоформ апо(а) В и S1, желчь является более литогенной, чем при наличии изоформ апо(а) S4 и О.

Лп(а) является независимым генетическим маркером ИБС и, повышение его уровня при ЖКБ может свидетельствовать в пользу возможной общности некоторых аспектов патогенеза ЖКБ и ИБС [57]. Подтверждением этому может служить тот факт, что среди женщин с ИБС, ЖКБ встречается в 17,7% случаев (в популяции эта цифра составляет 10,5%) и наоборот, 22% женщин с ЖКБ, страдают также и ИБС, тогда как среди женщин без ЖКБ распространенность ИБС составляет 11,9%, а в женской популяции в возрасте 25-64 лет - 13% [6].

Учитывая данные о том, что высококалорийное питание, повышенное употребление жиров и углеводов при дефиците пищевых волокон повышает риск образования желчных камней [40, 29] мы, в вышеописанном эпидемиологическом исследовании, оценили фактическое питание методом «суточного воспроизведения», адаптированное Н.Г. Халтаевым и Б. Деннис (1976). Оказалось, что среди женщин с низким (менее 6,3 г/сут) потреблением пищевых волокон ЖКБ встречалась в 2,3 раза чаще, чем при умеренном их потреблении ($p < 0,05$). При этом у женщин с ЖКБ оно сопровождалось существенным ухудшением показателей липидного обмена: повышением уровней общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. В то же время у женщин нами не выявлено зависимости между долей жиров в рационе и наличием ЖКБ [4].

В последние годы все больше внимания уделяется молекулярно-генетическим исследованиям процессов формирования желчных камней, поскольку наследственная предрасположенность является общепризнанным фактором риска

в развитии ЖКБ [48, 26, 30]. У. Сui с соавт. (2012) показали, что ЖКБ отмечена у 38,2% родственников первого поколения больных ЖКБ в семье [30].

Аполипопротеин Е (АПОЕ) – один из многофункциональных апобелков плазмы крови. Он является генетическим фактором, регулирующим общий гомеостаз ХС, воздействуя на процессы доставки ХС к тканям. Были идентифицированы 3 основные аллеля АПОЕ (Е2, Е3 и Е4). Соответственно существуют три основные изоформы белка – апоЕ2, апоЕ3 и апоЕ4, различные по степени родства к липопротеиновым рецепторам. Способность апоЕ, Е-рецепторов печени захватывать липопротеины уменьшается в последовательности $E4 > E3 > E2$.

Гипотеза о возможной связи генетического полиморфизма АПОЕ с ЖКБ основывается на нескольких фактах [7]. 1) у лиц с аллелем АПОЕ4 усилена абсорбция холестерина в кишечнике, повышено содержание холестерина в гепатоцитах, а также происходит гиперсекреция холестерина в желчь на фоне уменьшения синтеза первичных и вторичных желчных солей [59]. 2) у лиц с аллелем АПОЕ4 отмечается несколько более высокая частота семейной предрасположенности к ЖКБ [51]. 3) при наличии аллеля АПОЕ4 повышается риск развития ИБС [56], дислипидемии [60], сахарного диабета [58], т.е. заболеваний, которые сами являются факторами риска ЖКБ.

В нескольких исследованиях, проведенных в Европе (Испания, Германия, Финляндия, Голландия), показано, что генотип гена АПОЕ, содержащий аллель Е4 ассоциирован с повышенной частотой ХЖК. Наличие же аллеля Е2 в генотипе, наоборот, «защищает» от образования ХЖК, возможно, путем повышения синтеза желчных солей [59, 38, 27, 33, 47]. В Западном Китае, напротив, наличие в генотипе гена АПОЕ аллеля Е2 является промотирующим фактором литогенеза в желчном пузыре у обследованных больных ЖКБ [44]. В японской и индийской популяции не обнаружено различия в частоте аллеля АПОЕ4 у больных ЖКБ по сравнению с контрольной группой лиц без ЖКБ [35, 32]. При обследовании чилийской популяции, при математической стандартизации данных по полу, возрасту, ИМТ и др., наличие в генотипе аллеля АПОЕ4 даже являлось протективным фактором для ЖКБ [45]. В США наличие аллеля АПОЕ4 также связано со снижением риска ЖКБ [39]. Эти результаты

демонстрируют необходимость обследования каждой конкретной популяции для выявления возможной ассоциации между полиморфизмом гена АПОЕ и ЖКБ.

В рамках вышеописанного эпидемиологического исследования в Новосибирске нами было установлено, что среди женщин без ЖКБ и с ЖКБ в возрасте 25-64 лет частоты аллелей и генотипов полиморфизма кодирующей части гена АПОЕ практически не различались. Например, частота аллеля АПОЕ4 у них составляла 0,130 и 0,102, соответственно, ($p > 0,05$) [6]. В другом российском исследовании также не получено различия в частоте аллелей АПОЕ между больными ЖКБ и холестерозом желчного пузыря, а также степени нарушения липидного обмена у этих больных при наличии аллелей АПОЕ2 и АПОЕ4 [17].

АПОЕ был обнаружен в человеческой пузырной желчи [38], где он может действовать как локальный промотор образования камней в желчном пузыре. Хотя, возможно, он действует совместно с другими промотирующими и ингибирующими протеинами, контролирующими как нуклеацию кристаллов ХС из перенасыщенной желчи, так и их рост и агрегацию в микролиты [59]. В нашем клиническом исследовании женщин с верифицированными холестериновыми желчными конкрементами наличие генотипов Е3/Е4 и Е2/Е4 гена АПОЕ сопровождалось значительно более высокой концентрацией ХС в желчи, чем при генотипе Е2/Е3: $8,0 \pm 0,5$ г/л против $6,9 \pm 0,6$ г/л, $p < 0,05$ [10].

«Пролитогенная» роль АПОЕ была продемонстрирована нами и у лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ. У них чаще встречался генотип Е4/Е4 гена АПОЕ (5,8%), чем в неорганизованной популяции г. Новосибирска (1,8%, $p < 0,05$). Среди лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ, имеющих в генотипе аллель Е4 гена АПОЕ, выявлены более низкие показатели ХХК ($6,4 \pm 0,7$ ед), чем у лиц с другими аллелями АПОЕ ($12,9 \pm 0,2$ ед, $p < 0,05$). Т.е. среди лиц с наследственной отягощенностью по ЖКБ желчь является более литогенной при наличии аллеля Е4 гена АПОЕ [14].

Заключение. Кроме нарушения липидного обмена в генезе ЖКБ играет определенную роль наследственная предрасположенность.

Авторы выражают глубокую признательность коллегам, принимав-

шим активное участие в проведении скрининга в рамках программы ВОЗ «МОНИКА», клинических исследований и анализе их результатов – академику РАН, проф. Никитину Ю.П., проф. Малютиной С.К., проф. Максимова В.Н., д.м.н.

Тихонову А.В., к.м.н. Слободчиковой М.А. и к.м.н. Никитенко Т.М., к.м.н. Шахматову С.Г., к.м.н. Богатыреву С.Н., к.б.н. Веревкину Е.Г., Ивановой М.И.

Настоящим передаем право на публикацию и подтверждаем, что

данный материал не был опубликован в других изданиях и не содержит сведений, не подлежащих опубликованию.

Авторы подтверждают, что нет конфликта интересов в отношении публикации этой статьи.

Литература

1. Ветшев, П.С. Желчнокаменная болезнь / Ветшев П.С., Шкроб О.С., Бельцевич Д.Г. // М., 1998. – 159 с.
2. Григорьева, И.Н. Уровни Лп(а) сыворотки крови при ЖКБ / Григорьева И.Н., Никитин Ю.П., Тихонов А.В. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 5. – С. 109.
3. Григорьева, И.Н. Исследование физической активности как фактора риска желчнокаменной болезни в неорганизованной женской популяции г. Новосибирска / Григорьева И.Н., Никитин Ю.П., Богатырев С.Н., Шахматов С.Г. и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 1999. – № 5. – С. 16-18.
4. Григорьева, И.Н. Фактическое питание у женщин с желчнокаменной болезнью (эпидемиологическое исследование) / Григорьева И.Н., Мамлеева Ф.Р., Брагина О.М., Малютина С.К. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 5. – С. 108.
5. Григорьева, И.Н. Желчнокаменная болезнь (патогенез, диагностика, клиника, лечение) / Григорьева И. Н. // Новосибирск, «Мегаграфикс», 2004. – 80 с.
6. Григорьева, И.Н. Липидный обмен и желчнокаменная болезнь / Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. // Новосибирск, «Мегаграфикс», 2005. – 176 с.
7. Григорьева, И.Н. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь и панкреатит / Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Романова Т.И., Осипенко М.Ф., с соавт. // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – №4. – С. 80-87.
8. Григорьева, И.Н. Распространенность желчнокаменной болезни в различных регионах / Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. // Клиническая медицина. – 2007. – №9. – С.27-30.
9. Григорьева, И.Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни / Григорьева И.Н. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 6. – С.17-21.
10. Григорьева, И.Н. Полиморфизм гена АРОЕ и литогенность желчи у женщин с желчнокаменной болезнью / Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Шахтштейндер Е.В., Куликов И.В. и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 8. – С. 56-60.
11. Григорьева, И.Н. Липопротеид (а) – новый независимый фактор риска развития желчнокаменной болезни? / Григорьева И.Н., Тихонов А.В., Никитенко Т.М., Рябиков А.Н. и др. // Терапевтический архив. – 2009. – №2. – С. 54-57.
12. Григорьева, И.Н. Литогенность желчи и липопротеид (а) крови при холестериновой желчнокаменной болезни / Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Тихонов А.В. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №3. – С. 4 – 8.
13. Григорьева, И.Н. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни / Григорьева И.Н., Малютина С.К., Воевода М.И. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 4. – С. 64-68.
14. Григорьева, И.Н. Полиморфизм кодирующей части гена АРОЕ и литогенность желчи у лиц с наследственной отягощенностью по желчнокаменной болезни / Григорьева И.Н., Слободчикова М.А., Максимов В.Н., Денисова Д.В. и др. // Вестник НГУ. – 2011. – № 9. – С. 93-98.
15. Григорьева, И.Н. Сравнительная оценка сократительной функции желчного пузыря у лиц с и без наследственной отягощенности по желчнокаменной болезни / Григорьева И.Н., Слободчикова М.А. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – №5 (прил. 40). – С. 108.
16. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. – М., «Атмосфера», 2006. – 415 с.
17. Иванченкова, Р.А. Нарушения липидного обмена у больных с желчнокаменной болезнью и холестерозом желчного пузыря зависимости от генотипа аполипопротеина Е / Иванченкова Р.А., Гацкова В.П., Атькова Е.Р., Мешков А.Н. // Клини. Медицина. – 2010. – № 4. – С. 43-48.
18. Рыжкова О.В. ЖКБ: клинико-эпидемиологическое исследование работников ОАО «Татнефть» / Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г. // Общественное здоровье и здравоохранение, Казань. – 2004. – № 1-2. – стр. 175-176.
19. Рыжкова О.В. Желчно-каменная болезнь. Проблема региона / Рыжкова О.В., Гилязова Н.Г., Сайфутдинов Р.Г. // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2005. – № 2. – С. 28-29.
20. Рыжкова О.В. Клинико-патогенетические особенности, распространенность и лечение желчнокаменной болезни у работников нефтяной промышленности Татарстана с позиции системного подхода, Казань, автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Рыжкова О.В., Казань, 2007. – 46 с.
21. Слободчикова, М.А. Уровни липопротеида (а) в сыворотке крови и содержание липидов в желчи у лиц с наследственной отягощенностью по желчнокаменной болезни / Слободчикова М.А., Григорьева И.Н., Тихонов А.В. // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – № 5. – С. 59 – 63.
22. Трифонова Э.В., Сайфутдинов Р.Г. Липиды крови при ЖКБ / Трифонова Э.В., Сайфутдинов Р.Г. Липиды крови при ЖКБ // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 1. – С. 28-29.
23. Трифонова Э.В. Желчекаменная болезнь и липидный спектр крови / Трифонова Э.В. // Дневник Казанской медицинской школы. – 2013. – № 1. – С. 33-36.
24. Трифонова Э.В. Липидный спектр крови у больных желчнокаменной болезнью / Трифонова Э.В., Сайфутдинов Р.Г. // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 21-25.
25. Attili, A.F. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.) / Attili A.F., Carulli N., Roda E., Barbara B., et al. // Am. J. Epidemiol. – 1995. – V.141, No. 2. – P. 158 - 165.
26. Attili, A.F. Prevalence of gallstone disease in first-degree relatives of patients with cholelithiasis / Attili A.F., De Santis A., Attili F., Roda E. et al. // World J. Gastroent. – 2005. – Vol. 11, No. 41. – P. 6508 – 6511.
27. Bertomeu, A. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones / Bertomeu A., Ros E., Zambon D., Vela M. et al. // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 111. – P. 1603 – 1610.
28. Chauffard, A. Lecous sur la lithiase biliaire / Chauffard A. // Paris, 1922.
29. Cuevas, A. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease / Cuevas A., Miquel J.F., Reyes M.S. // J. Am. Coll. Nutr. – 2004. – Vol. 23, No. 3. – P. 187-196.
30. Cui Y. Risk factors in patients with hereditary gallstones in Chinese pedigrees / Cui Y., Li Z., Zhao E., Cui N. // Med Princ Pract. 2012. – 21(5). – P. 467-471.
31. Diehl, A.K. Epidemiology and Natural History of Gallstone Disease / Diehl A.K. // Gastroent. Clin. North Am. – 1991. – Vol. 20, No. 1. – P. 1–19.
32. Dixit, M. Association of APOE-C1 gene cluster polymorphisms with gallstone disease / Dixit M., Choudhuri G., Mittal B. // Dig Liver Dis. – 2006. – Vol. 38, No. 6. – P. 397-403.
33. Dolu M.H. Apolipoprotein E4 genotype is associated with increased lithogenic factors in gallbladder bile of patients with gallstones / Dolu M.H., Eckhardt E.R.M., Dallinga-Thie G.M., et al. // Gastroenterology. – 1998. – V. 114. – N. 4 (Suppl.). – P. A520.
34. Han, T. Apolipoprotein B-100 gene Xba I polymorphism and cholesterol gallstone disease / Han T., Jiang Z., Suo G., S.Zhang // Clin. Genet. – 2000. – Vol. 57, No. 4. – P. 304-308.
35. Hasegawa, K. Effect of apolipoprotein E polymorphism on bile lipid composition and the formation of cholesterol gallstone / Hasegawa K., Terada S., Kubota K. // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98, No. 7. – P. 1605-1609.
36. Jonkers, I.J. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil / Jonkers I.J., Smelt A.H., Ledebouer M., Hollum M.E., et al. // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 109–115
37. Jørgensen, T. Gallstones and plasma lipids in a Danish population / Jørgensen T. // Scand. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 24. – P. 916–922.
38. Juvonen, T. Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism / Juvonen T., Kervinen K., Kairaluoma M.I. // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104. – P. 1806 – 1813.
39. Kato, I. APOE and FABP2 Polymorphisms and History of Myocardial Infarction, Stroke, Diabetes, and Gallbladder Disease /I. Kato, S. Land, J. Barnholtz-Sloan, R.K. Severson // Cholesterol. – 2011. – Vol. 2011. – P. 896.
40. Kratzert, W. Prevalence of cholecystolithiasis in Southwestern Germany – a sonographic survey of 2,498 persons in a rural population / Kratzert W., Kron M., Hay B., Pfeiffer M.M. et al. // Z. Gastroenterol. - 1999. - Vol. 37, No. 12. - P. 1157-1162.
41. Krawczyk, M. Genetics of biliary lithiasis from an ethnic perspective / Krawczyk M., Miquel J.F., Stokes C.S., Lammert F. // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 37, No. 2. – P. 119-125.
42. Kurtin, W.E. Age-related changes in the chemical composition of gallstones / Kurtin W.E., Schwesinger W.H., Diehl A.K. // Int. J. Surg. Investig. – 2000. – Vol. 2. – P. 299–307.
43. Lin, I.C. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease / Lin I.C., Yang Y.W., Wu M.F. // BMC Fam Pract. – 2014. – Vol. 15. – P. 138.
44. Lin, Q.Y. Effect of apolipoprotein E gene Hha I restricting fragment length polymorphism on serum lipids in cholecystolithiasis / Lin Q.Y., Du J.P., Zhang M.Y. // World J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 5, No. 3. – P. 228-230.
45. Mella, J.G. Genetic evidence that apolipoprotein E4 is not a relevant susceptibility factor for cholelithiasis in two high-risk populations / Mella J.G., Schirin-Sokhan R., Rigotti A., Pimentel F., et al. // J. Lipid Res. – 2007. – Vol. 48, No. 6. – P. 1378-1385.
46. Naunyn, B. Origin and structure of gallstones / Naunyn B. // Med. Chir. – 1921. – Vol. 33. – P. 2-11.
47. Niemi, M. The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects / Niemi M., Kervinen K., Rantala A., Kauma H., et al. // Gut. – 1999. – Vol. 44, No. 4. – P. 557-562.
48. Paigen, B., Carey M.C. Gallstones. – IN: The genetic basis of common diseases, 2nd Edition Oxford University Press, 2002. – P. 298 – 335.
49. Sánchez-Cuén, J. ApoB-100, ApoE and CYP7A1 gene polymorphisms in Mexican patients with cholesterol gallstone disease / Sánchez-Cuén J., Aguilar-Medina M., Arámbula-Meraz E. // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, No. 37. – P. 4685–4690.
50. Saraya, A. Plasma lipid profile in gallstone patients from North India / Saraya A., Irshad M., Gandhi B.M. // Tandon Trop. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 16. – P. 16–21.

51. Sarin, S.K. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients / Sarin S.K., Negi V.S., Dewan R., Sasan S., et al. // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 22, No. 1. – P. 138–141.
52. Shaffer, EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? / Shaffer E.A. // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2005. – Vol. 7. – P. 132–140.
53. Shinchi, K. Serum lipids and gallstone disease. A study of self-defense officials in Japan / Shinchi K., Kono S., Honjo S., Imanishi K. et al. // *Ann Epidemiol.* – 1993. – Vol. 3. – P. 614–618.
54. Smelt, A.H. Triglycerides and gallstone formation / Smelt A.H. // *Clin. Chim. Acta.* – 2010. – Vol. 411. – P. 1625–1631.
55. Thijs, C. Serum lipids and gallstones: a case-control study / Thijs C., Knipschild P., Brombacher P. // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 99. – P. 843–849.
56. Tiret, L. On behalf of the EARS Group. Apo E polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different European populations. The EARS Study / Tiret L., de Kniff P., Menzel H.-J. // *Arterioscler. Tromb.* – 1994. – Vol. 14. – P. 1617–1624.
57. Utermann, G. Genetics of the Lp(a). – In: Scanu A. (Eds.) *Lipoprotein(a): 25 years of progress*. New-York: Academic Press Inc.; 1990. – P. 75–85.
58. Valdez, R. Apolipoprotein E polymorphism and insulin levels in a biethnic population / Valdez R., Howard B.V., Stern M.P., Haffner S.M. // *Diabetes Care*. – 1995. – Vol. 18. – P. 992–1000.
59. van Erpecum, K.J. Biliary pronucleating proteins and apolipoprotein E in cholesterol and pigment stone patients / van Erpecum K.J., Portincasa P., Dohlu M.H., van Berge-Henegouwen G.P., Jungst D. // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39, No. 1. – P. 7–11.
60. Walden, C.C. Apolipoprotein E and hyperlipidemia / Walden C.C., Hegele R.A. // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 120. – P. 1026–1036.
61. Weerakoon, H.T. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones / Weerakoon H.T., Ranasinghe S., Navaratne A., Sivakanesan R. et al. // *BMC Res. Notes*. – 2014. – Vol. 19, No. 7. – P. 548.
62. Zhu, L. Prevalence of and risk factors for gallstones in Uighur and Han Chinese / Zhu L., Aili A., Zhang C., Saïding A., Abudureyimu K. // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, No. 40. – P. 14942–14949.

УДК: 616-073.8

¹Федоров М.А., ²Диомидова В.Н., ³Мигушкина Л.П.,
³Мельникова А.С.

^{1,3}ООО «Лечебно-диагностический центр международного института биологических систем – Чебоксары». 428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, 46

²ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары. 428015, г. Чебоксары, Московский пр., 15; БУ «Городская клиническая больница №1». 428028, г. Чебоксары, пр. Тракторостроителей, 46

Изучение возможностей магнитно-резонансной томографии в диагностике ишемического инсульта

Резюме. Актуальность проблемы. Отсутствуют алгоритмы магнитно-резонансной томографии (МРТ) при обследовании пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в острой стадии. Необходимо исследование по улучшению возможностей идентификации участков необратимо поврежденной ткани мозга и выявления уровня критически сниженного мозгового кровотока при ишемическом инсульте. **Цель работы:** оценить диагностическую эффективность применения метода магнитно-резонансной томографии в остром периоде ишемического инсульта. **Материалы и методы:** проанализированы результаты клинично-нейровизуализационного обследования 115 больных с первичным ишемическим инсультом, которым проводилась МРТ. Выполнена количественная оценка инфарктов головного мозга (ГМ) с определением объемов очага поражения и оценкой ликворосодержащих пространств с оценкой локализации очагов инсульта и выявлением сопутствующих изменений. **Результаты.** При МРТ изменения в мозговых структурах отмечались в течение первых 24 часов после развития инсульта. Были выявлены постинфарктные изменения, лейкоареоз, геморрагическая трансформация (ГТ) и расширение ликворных пространств. Полученные при МРТ данные свидетельствовали о более частой встречаемости ГТ в ранние сроки от начала проявлений неврологической симптоматики. Динамический нейровизуализационный мониторинг позволил установить нарастающую ГТ, при которой отмечалось значительное увеличение размеров кровоизлияния. Показано наличие достоверных различий значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в зоне инфаркта в оба срока исследования относительно соответствующих уровней этого показателя интактного вещества противоположного полушария ГМ. В зоне пенумбры отмечено значимое увеличение ИКД относительно соответствующего уровня в интактном веществе ГМ. **Обсуждение:** применение диффузионно-взвешенной МРТ с оценкой показателя ИКД – высокоинформативный метод выявления зоны необратимых изменений, а также зоны ишемической полутени у больных с ишемическим инсультом. Полученные данные согласуются с результатами других авторов, в исследованиях которых показаны преимущества применения МРТ

¹Fedorov M.A., ²Diomidova V.N., ³Migushkina L.P.,
³Melnikova A.S.

^{1,3}LLC "Medical and Diagnostic Center of International Institute of Biological Systems – Cheboksary". 46 Traktorostroiteley pr., 428028, Cheboksary, Russia

²Federal State Educational Budget Institution of Higher Professional Education «The Ulianov Chuvash State University». 15 Moskovsky ave., 428015, Cheboksary; BU "City Clinical Hospital №1". 46 Traktorostroiteley pr., 428028, Cheboksary, Russia

The investigation of the Magnetic Resonance Tomography possibility in diagnosis of ischemic stroke

Abstract. Background: there are no algorithms for magnetic resonance imaging (MRI) on patients with acute ischemic stroke in the acute stage. Research is needed to improve the capacity to identify areas of permanent damage to the brain tissue and identify the level of critical decrease in cerebral blood flow in ischemic stroke. **Aim.** To evaluate the diagnostic efficacy of the method of magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke. **Materials and Methods.** The results of the clinical and neuroimaging examinations of 115 patients with primary ischemic stroke who underwent MRI. The quantitative evaluation of cerebral infarcts (GM) with the definition of the volume of the lesion and evaluation likvorosoderzhaschih spaces with assessment centers of localization of stroke and identification of related changes. **Results:** MRI changes in brain structures observed during the first 24 hours after stroke onset. Were identified postinfarction changes leukoaraiosis, hemorrhagic transformation (HT) and the expansion of cerebrospinal fluid spaces. These MRI data showed a high incidence of HT in the early stages of the onset of neurological symptoms. Dynamic monitoring of neuroimaging has allowed to establish the growing GT, in which there was a significant increase in the size of hemorrhage. The presence of significant differences in the measured values of the diffusion coefficient (ICD) in the area of attack in both the duration of the study on the appropriate level of this index intact brain tissue in the opposite hemisphere. In the penumbra zone was a significant increase in the ICD regarding the appropriate level in the intact brain tissue. **Discussion:** the use of diffusion-weighted MRI with an estimate of the index of ICD - highly informative method of identifying areas of irreversible changes, as well as ischemic penumbra zone in patients with ischemic stroke. The findings are consistent with results of other authors in studies that show the benefits of the use of MRI in the diagnosis of stroke. **Conclusions.** The brain MRI is the method of choice in the investigation of patients with suspected ischemic stroke from the first hours of the onset of the disease. Application protocol multisequence MRI, including diffusion-weighted MRI study reveals areas of bioenergy damage in the initial stages of violations of diffusion processes. Possibilities of MRI in the early diagnosis of ischemic brain stroke can be recommended to use this method in the earliest date of onset.

в диагностике инсультов. **Выводы:** МРТ головного мозга является методом выбора при исследовании пациентов с подозрением на ишемический инсульт уже с первых часов от начала заболевания. Применение многопоследовательного протокола МРТ, включающего диффузионно-взвешенное МРТ-исследование, позволяет выявить зоны биоэнергетического повреждения в начальной стадии нарушения диффузионных процессов. Возможности МРТ в ранней диагностике ишемического инсульта головного мозга позволяют рекомендовать использовать этот метод в возможно ранние сроки от начала заболевания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, магнитно-резонансная томография, нейровизуализация, диффузионно-взвешенный режим

Keywords: ischemic stroke, magnetic resonance imaging, neuroimaging, diffusion-weighted mode

Контактное лицо:

Диомидова Валентина Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова», Чебоксары. 428015, г. Чебоксары, Московский пр., 15; Тел.: 8 (8452) 45-26-97, e-mail: diomidovavn@rambler.ru

Contact person:

Diomidova Valentina Nikolaevna

Doctor in Medical Science, professor, Head of the Chair of Propedaedutics of Internal Diseases with Radio Diagnosis Course, Federal State Educational Budget Institution of Higher Professional Education «The Ulianov Chuvash State University». 15 Moskovsky ave., 428015, Cheboksary; 8 (8452) 45-26-97, e-mail: diomidovavn@rambler.ru

Актуальность проблемы. В последние годы интенсивно изучаются возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) в раннем распознавании инсульта [1, 2, 4, 6, 8]. Показана ассоциация клинических и рентгенологических характеристик этой патологии с уровнями перфузии тканей головного мозга [6, 7]. Большинство исследователей считают, что использование метода МРТ является особенно актуальным при редких типах инсультов либо при состояниях, которые имитируют эту патологию, в тех случаях, когда по данным компьютерной томографии (КТ) не удается оценить состояние тканей головного мозга [12, 13]. Традиционная МРТ позволяет выявить наличие мелких (лакунарных) инфарктов, установить наличие ишемических очагов в задней черепной ямке. Метод обеспечивает получение большего объема информации о размерах инфаркта, выраженности отека, состоянии структур, окружающих ишемический очаг [1, 4, 5].

В ряде лечебных учреждений МРТ использует как основной метод исследования при остром инсульте. При этом полагают, что применение МРТ с использованием диффузионно-взвешенного режима более эффективно в отношении диагностики ранних ишемических изменений по

сравнению с компьютерной томографией [7, 14, 15].

Несмотря на применение в клинической практике целого ряда современных методов нейровизуализации, алгоритмы обследования пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) отсутствуют, в том числе и алгоритм МРТ-обследования таких больных, особенно в острой стадии. Обсуждаются возможности идентификации участков необратимо поврежденной ткани мозга и выявления уровня критически сниженного мозгового кровотока при данной патологии [7, 11].

Вышеизложенное определило **цель исследования** – оценить диагностическую эффективность применения метода магнитно-резонансной томографии в остром периоде ишемического инсульта.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе БУ «Городская клиническая больница № 1», г. Чебоксары Чувашской Республики. Проведен анализ данных МРТ пациентов, поступавших на лечение в блок интенсивной терапии первичного сосудистого отделения.

Проанализированы результаты клинико-нейровизуализационного обследования 115 больных с первичным ишемическим инсультом (ИИ). Определение подтипа инсуль-

та осуществлено по классификации Научного центра неврологии РАМН (2000) [3]. В исследование включено 62 мужчины (53,9%) и 52 женщины (46,1%), в возрасте от 39 до 82 лет (средний возраст $65,4 \pm 18,2$ года), поступившие в течение первых 48 часов после развития заболевания.

Магнитно-резонансная томография была проведена на высокопольном МРТ «Siemens Magnetom Harmony», с напряженностью магнитного поля 1,0 Тл и толщиной среза 5 мм. При обследовании всех пациентов был использован стандартный протокол исследования, включающий получение аксиальных изображений T1 ВИ, T2 ВИ, в ИП FLAIR, DWI, SWI (T2* ВИ), сагиттальных – T1 ВИ, коронарных – T2 ВИ. Выполнена количественная оценка инфарктов головного мозга с определением объемов очага поражения и оценкой ликворосодержащих пространств (желудочков мозга и субарахноидального пространства) с использованием измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в зоне инфаркта по данным ДВ-МРТ.

Размер (объем) очага у пациентов ИИ с наиболее распространенными подтипами ИИ (атеротромботическим – АТИ, кардиоэмболическим – КЭИ и лакунарным – ЛИ) рассчитывали на основании данных МРТ в режиме T2 FLAIR.

На основании полученных данных оценивали: локализацию инфаркта – бассейны средней мозговой артерии (СМА), передней и задней мозговой артерии (ПМА, ЗМА), его отношение к прилежащим структурам головного мозга. Рассчитывали объемное соотношение, объем желудочков и субарахноидального пространства, выявляли смещение структур мозга относительно срединной линии. Выявляли также сопутствующие инфаркту изменения: очаги глиозной трансформации (как следствие гипертонической микроангиопатии), малые глубинные (лакунарные) инфаркты, лейкоареоз (диффузное изменение МР-сигнала от глубоких отделов белого вещества полушарий большого мозга, локализующиеся перивентрикулярно), постгеморрагические псевдокисты (как последствия перенесенных кровоизлияний). Оценивали площадь (режим ДВ-MPT) и объем повреждения (режим T2-FLAIR). Рассчитывали измеримый коэффициент диффузии по соответствующей карте в зоне инфаркта и пенумбре. Эти же параметры оценивали в симметричной области здорового полушария. Рассчитывали относительный ИКД, как соотношение показателей в пораженном и здоровом полушариях головного мозга. При измерении площади повреждения зону интереса выделяли на срезе с максимальным размером очага поражения, последующую обработку осуществляли с помощью специального программного обеспечения.

Статистическая обработка полученных данных производилась с

использованием пакета STATISTICA 8,0. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение. При оценке различий значений количественных параметров использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова) или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Оценку достоверности различий между качественными показателями сравнимых групп проводили с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах парных сравнений.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты. В рамках нашей работы средний срок от появления неврологических симптомов до первого МРТ исследования при подозрении на ИИ составил $26,5 \pm 9,2$ часов. Оценка распределения нарушений кровообращения по бассейнам различных артерий показала, что в бассейне СМА очаг повреждения был выявлен у 75 (65,2%) пациентов, в бассейне ПМА – у 5 (4,4%) больных, в бассейне ЗМА – у 7 (6,0%) пациентов. Также у 8 (7,0%) больных были выявлены очаги в бассейне перфорирующих артерий. У 19 пациентов (16,5%) ОНМК на-

блюдалось в бассейне вертебробазиллярных артерий.

Оценка пациентов по распределению очагов показала, что очаги в лобной доле отмечены у 9 (7,8%) больных, в височной – у 27 (23,5%), в теменной – у 32 (27,2%) пациентов. Очаги в глубоких отделах белого вещества полушарий ГМ выявлены у 14 больных (12,2%), в таламусе – у 6 (5,2%) пациентов, во внутренней капсуле – у 11 (7,8%) больных, в стволе мозга – у 8 (7,0%) пациентов, в мозжечке – у 11 (9,5%) больных.

Следует отметить, что при использовании только стандартных режимов МРТ очаг ишемии в первые часы от начала проявления неврологической симптоматики не визуализировался даже при использовании разных импульсных последовательностей. При этом сдвиги, происходящие в мозговых структурах, отмечались в течение первых 24 часов после развития инсульта, тогда как структурные изменения в веществе головного мозга еще не развились.

На следующем этапе исследования наряду с оценкой очагов инфаркта в остром периоде инсульта был выполнен анализ наблюдаемых сопутствующих изменений в тканях. При этом были отмечены: постинфарктные изменения, лейкоареоз, геморрагическая трансформация (ГТ) и расширение ликворных пространств.

При ишемии ГМ отмечались вторичные кровоизлияния в зону инфаркта, которые рассматривались как геморрагическая трансформация и проявлялись как небольшие петехиальными диапедезными кровоизлияниями, так и внутримозговой гематомой (рис. 1).

ГТ у пациентов с ИИ выявлялась в 50 (43,5%) случаях, чаще – по типу гематомы (54%), реже – по петехиальному типу (46%). Частота выявления вариантов ГТ в сроки менее или более 3 суток от начала ИИ представлена ниже (табл. 2).

Полученные при МРТ данные свидетельствовали о более частой встречаемости ГТ в ранние сроки от начала проявлений неврологической симптоматики при всех ее типах. При этом динамический нейровизуализационный мониторинг позволил установить нарастающую ГТ, при которой отмечалось значительное увеличение размеров кровоизлияния. В этой связи была выполнена количественная оценка инфарктов головного мозга с определением объема очага поражения, объема ликворосодержащих пространств (желудочков мозга и субарахноидального пространства),

Рисунок 1.

Больная Ш., 87 лет, с диагнозом «мультифокальное ОНМК по ишемическому типу в бассейнах правых СМА и ЗМА, острая стадия».

МРТ (исследование проведено через 24 часа от начала заболевания): а – DWI с высоким диффузионным фактором ($b=1000$), аксиальная плоскость; б – ADC-карта, аксиальная плоскость. В правых теменной и лобной долях визуализируются зоны неоднородно гиперинтенсивного сигнала на изображении DWI ($b=1000$) и неоднородно гипоинтенсивного на ADC-карте, вследствие рестрикции диффузии (ИКД в зоне ишемии составляет $33,5-38,9 \times 10^{-5}$ мм²/с)

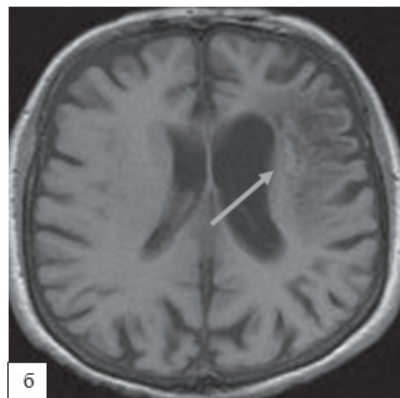
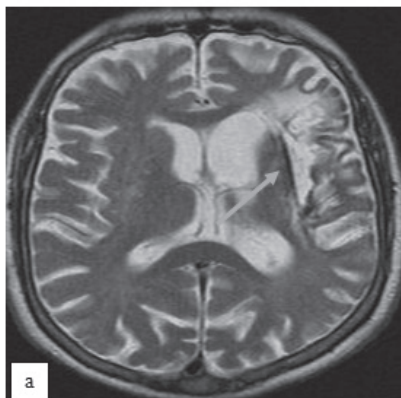
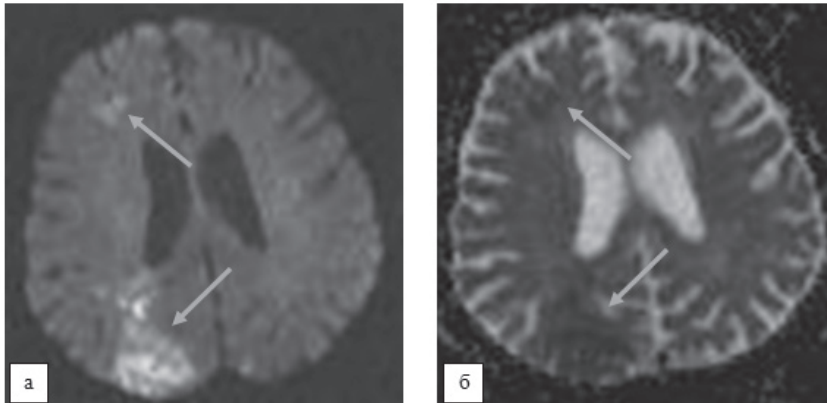


Рисунок 2.

Больная Б., 65 лет, с диагнозом «последствия перенесенного ОНМК по смешанному типу в бассейне левой СМА».

МРТ (исследование проведено через 27 дней от начала заболевания): а – T2 ВИ, аксиальная плоскость; б – T1 ВИ, аксиальная плоскость. В левой лобно-островковой области определяется зона кистозно-атрофических и глиозных изменений, на фоне визуализируются которой участки аинтенсивного сигнала на T2 ВИ и гиперинтенсивного на T1 ВИ, что характерно для вторичного петехиального диапедезного кровоизлияния с отложением гемосидерина



измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в зоне инфаркта по данным ДВ-МРТ.

Размер очага ИИ рассчитывали на основании данных МРТ в режиме T2 FLAIR. При этом АТИ выявлены в 51 (44,4%) случае, КЭИ – в 39 (33,9%) и ЛИ – в 25 (21,7%) случаях. Как видно из табл. 2, минимальный объем очагов отмечен у больных с ЛИ, максимальный – с АТИ. При этом значения показателей объема очагов при АТИ и КЭИ были достоверно ($p < 0,05$) выше соответствующего показателя при ЛИ, однако между значениями в группах КЭИ и АТИ достоверных различий этого показателя выявлено не было.

Сравнительный анализ размера первоначального очага повреждения структуры головного мозга при поступлении больных с ИИ, визуализируемого методом ДВ-МРТ, показал значения ДВИ ($b1000$) –

$713,4 \pm 285,5$ мм, ИКД в зоне необратимых изменений – на уровне $39,8 \pm 6,2 \times 10^{-5}$ мм²/с.

Количественную оценку зоны ишемии выполняли путем изучения диффузионно-взвешенных изображений при поступлении и через 3 и более суток. В рамках данного этапа работы оценивали:

- ИКД в очаге инфаркта;
- ИКД в области ишемической полутени (пенумбра);
- ИКД в противоположном «здоровом» полушарии;
- гADC относительный ИКД - отношение ИКД в очаге поражения (инфаркт или пенумбра) к симметричной зоне противоположного полушария.

Сравнительная оценка показала наличие достоверных различий ($p < 0,05$) значений ИКД в зоне инфаркта в оба срока исследования относительно соответствующих

уровней этого показателя интактного вещества противоположного полушария ГМ. Следует отметить, что ИКД в начальном периоде исследования был значимо ($p < 0,05$) ниже по сравнению с соответствующим уровнем в сроки после 3 суток от начала проявления неврологической симптоматики. По-видимому, выявленные особенности эволюции очага повреждения обусловлены тенденцией к замещению цитотоксического отека на вазогенный. Аналогичная динамика была отмечена при оценке динамики показателя ИКД (гADC).

Известно, что к 7 суткам изображения инфаркта на ИКД-картах приближаются к изоинтенсивным, слабо контрастируя с интактным веществом головного мозга, при этом соотношение значений ИКД в зоне инфаркта и здоровом веществе мозга стремится к единице.

Оценка значений ИКД после 3 суток от начала проявлений неврологической симптоматики выявила его значительную вариабельность. При этом значение показателя для зоны инфаркта составило $55,4 \pm 7,5 \times 10^{-5}$ мм²/с, уровень ИКД в пенумбре – $87,4 \pm 9,3$ (табл. 3).

Значение относительного ИКД приближалось или превышало единицу ($> 0,9$) только у 8 пациентов и составило $0,63 \pm 0,06$. Значительный размах колебаний ИКД зоны инфаркта обусловлен, по-видимому, различной динамикой структурной организации тканей в этой зоне у разных больных.

Анализ показателей для зоны пенумбры не выявил значимых отличий значений ИКД в различные сроки исследования. Изменения показателя были сопоставимы с таковыми для ИКД в непораженном полушарии. В то же время в этой зоне наблюдалось значимое увеличение ($p < 0,05$) ИКД (до $1,03 \pm 0,07$ мм²/с), относительно соответствующего уровня в интактном веществе ГМ ($84,1 \pm 6,3 \times 10^{-5}$ мм²/с.), что, по-видимому, обусловлено развитием отека вокруг зоны инфаркта.

Осуждение. В настоящее время является общепризнанным, что МРТ является не только «анатомическим», но и «функциональным» методом визуализации [2, 10, 11]. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что применение диффузионно-взвешенной МРТ с оценкой показателя ИКД – высокоинформативный метод выявления зоны необратимых изменений, а также зоны ишемической полутени у больных с ишемическим инсультом.

Таблица № 1

Частота выявления вариантов ГТ в различные сроки от начала ИИ

Сроки выявления ГТ	Типы ГТ	
	гематомы (n=23)	петехии (n=27)
менее 3 сут.	20 (87,0%)	15 (55,5%)
более 3 сут.	3 (13,0%)	12 (44,5%)

Таблица № 2

Размеры очагов при различных типах ИИ (M±m)

Тип ИИ	Размер очага, мм ³
Атеротромботический (n=51)	913±285*
Кардиоэмболический (n=39)	849,4±187,5*
Лакунарный (n=25)	278,6±54,2

* $p < 0,05$ – при сравнении значений при АТИ и КЭИ с данными при ЛИ

Таблица № 3
Количественные МРТ показатели в динамике неврологических проявлений ($\times 10^{-5}$ мм²/с, M \pm m)

Показатель ИКД для соответствующей зоны	Сроки	
	до 48 ч.	более 48 ч.
Зона инфаркта	43,5 \pm 10,1	55,4 \pm 7,5
Зона пенумбры	84,5 \pm 15,0	87,4 \pm 9,3
Противоположное полушарие	77,3 \pm 5,3	84,1 \pm 6,3
Относительный ИКД для зоны инфаркта	0,57 \pm 0,04	0,63 \pm 0,06
Относительный ИКД для зоны пенумбры	1,09 \pm 0,10	1,03 \pm 0,07

Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов, в исследованиях которых показаны преимущества применения МРТ в диагностике инсультов. В то же время в рамках выполненного исследования показано, что только применение многопоследовательного протокола МРТ, включающего ДВ-МРТ-исследование, позволяет выявить зоны биоэнергетического повреждения в начальной стадии нарушения диффузионных процессов (рис. 2). Эти данные, на наш взгляд, подтверждают, что МРТ обладает большими возможностями именно

в ранней диагностике ишемического инсульта по сравнению с КТ [4, 5, 9]. В то же время некоторые исследователи полагают, что использование ДВИ неинформативно для оценки сформировавшегося очага [9, 13]. При применении данного режима ограниченная диффузия выявляется на основании измеряемого коэффициента диффузии, однако такой подход не является абсолютно специфическим при диагностике ишемического повреждения мозга. Следует отметить, что в настоящее время не определен порог ИКД, позволяющий квалифицировать наличие некроти-

зированной ткани и отличить ее от жизнеспособной. В то же время показано, что ткань со слабо выраженным уменьшением значения ИКД в ряде случаев оказывается необратимо поврежденной [4, 10, 14].

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о широких возможностях МРТ ГМ как метода выбора при исследовании пациентов с подозрением на ишемический инсульт уже с первых часов от начала заболевания. Наши исследования показали, что применение диффузионно-взвешенной МРТ с оценкой показателя ИКД является высокоинформативным способом выявления и зоны необратимых изменений, и зоны ишемической полутени у больных с ишемическим инсультом. Установленные возможности МРТ в ранней диагностике ишемического инсульта головного мозга позволяют рекомендовать данные технологии использовать в возможно ранние сроки от начала заболевания. Наши данные также указывают на необходимость продолжения углубленных исследований по выявлению дополнительных диагностических возможностей и дальнейшего совершенствования алгоритма ранней диагностики ишемического инсульта.

Литература

1. Абдурасулов М.Т. Динамика восстановительных процессов при геморрагическом инсульте по данным сопоставления клинических и томографических показателей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Абдурасулов М.Т. - М., 2008. - 22 с.
2. Губский Л.В. Клинико-томографические сопоставления и оценка внутричерепных изменений при инсульте с использованием низкочастотной магнитно-резонансной томографии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Губский Л.В. - М., 2009. - 47 с.
3. Суслин А.С. Диффузионно-взвешенная и перфузионная МРТ в остром периоде ишемического инсульта (клинико-нейровизуализационное сопоставление): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Суслин А.С. - М., 2008. - 30 с.
4. Суслина З.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение / Суслина З.А., Верещагин Н.А., Пирадов М.А. // Consilium Medicum. - 2001. - Т.3. - №5. - P. 35-40.
5. Фокин В.А. Гетерогенность перфузионных расстройств в области обратной ишемии при инсульте / Фокин В.А., Голохвастов С.Ю., Одинак М.М. и др. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2007. - Т. 2, № 1. - С. 72-75.
6. Bhattacharya P. Early use of MRI improves diagnostic accuracy in young adults with stroke / Bhattacharya P., Nagaraja N., Rajamani K. et al. // J. Neurol. Sci. - 2013. - v.324 (1-2). - P.62-64.
7. Choi P. 'Fogging' resulting in normal MRI 3 weeks after ischaemic stroke / Choi P., Srikanth V., Phan T. // BMJ Case Rep. - 2011. - v.9. - P.4110.
8. Kane I. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: Effect on lesion size, proportion

- of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes / Kane I., Carpenter T., Chappell F. et al. // Stroke. - 2007. - v.38. - P. 3158-3164.
9. Kidwell C.S. MRI and CT models of infarct core and favorable penumbral imaging patterns in acute ischemic stroke / Kidwell C.S., Wintermark M., De Silva D.A. et al. // Stroke. - 2013. - v.44 (1) - P.73-79.
10. Nakajima M. Secondary signal change and an apparent diffusion coefficient decrease of the substantia nigra after striatal infarction / Nakajima M., Inatomi Y., Okigawa T. et al. // Stroke. - 2013. - v.44 (1). - P.213-216.
11. Shrivastava M. Stand alone mechanical thrombectomy (with penumbra system) for acute ischemic stroke based on MR imaging: Single center experience / Shrivastava M., Lahoti S., Sanghvi D. et al. // Neurol. India. - 2012. - v.60 (4). - P. 406-414.
12. Tang W.K. Cerebral microbleeds and symptom severity of post-stroke depression: a magnetic resonance imaging study / Tang W.K., Chen Y.K., Lu J.Y. et al. // J. Affect. Disord. - 2011. - v.129 (1-3). - P.354-358.
13. Thomalla G. We are on the clock. MRI as a surrogate marker of lesion age in acute ischemic stroke / Thomalla G., Gerloff C. // Stroke. - 2010. - v.41, № 2. - P. 197-198.
14. Uenaka T. Brain imaging modality before systemic thrombolysis for ischemic stroke within three hours / Uenaka T., Yoneda Y., Yamamoto S. et al. // Eur. Neurol. - 2010. - v. 64(4). - P.241-245.
15. Ward N.S. Functional neuroimaging / Ward N.S. // Handb. Clin. Neurol. - 2013. - v.110. - P.121-130.

УДК: 616.12

Scherbakova E.S., Zagidullin N.S., Safina Y.F., Zulkarneev R.H., Zagidullin Sh.Z.

Bashkir State Medical University, 3 Lenin Str., 450000, Ufa, Russia

Arterial stiffness and heart rate variability in patients with angina pectoris

Abstract. Increased arterial stiffness, pulse wave velocity (PWV) and abnormal heart rate variability (HRV) could be independent risk factors of cardiovascular mortality. **The aim** of the study was to compare the arterial stiffness of patients with and without coronary artery disease (CHD). **Materials and Methods.** The study is prospective non-randomized controlled. 30 patients with stable angina pectoris NYHA II-III (63.9±1.6 years), and 15 patients in the control group (55.5±2.8) were investigated. Arterial blood pressure, oxygen saturation, heart rate variability, as well as arterial stiffness, pulse wave velocity (by applanation tonometry, «Sphygmacor», Australia) were determined. **Results.** Compared with the control group, patients with CHD showed an increase in both peripheral and central systolic and diastolic blood pressure ($p<0.01$), oxygen saturation and early systolic peak point of arterial stiffness. In addition, abnormal autonomic heart vegetative regulation by HRV (significant dominance of high-frequency domain) was determined. **Conclusions.** The specific features of arterial stiffness, oxygen saturation and heart rate variability in CHD patients were identified.

Keywords. Stable angina, vascular stiffness, heart rate variability

Contact person:

Naufal Zagidullin,

Professor of the Chair of Internal Diseases of Bashkir state Medical University; 3 Lenin Str., 450000, Ufa, Russian Federation, tel.+7(347)2465397, e-mail: znaufal@mail.ru

In most industrialized countries, the incidence of cardiovascular disease is the number one leading cause of death [2]. In particular, increased pulse wave velocity, higher vascular stiffness, and disturbed heart rate variability refer to such factors. A lot of research has been recently devoted to the study of the new markers of cardiovascular risk prediction, such as arterial stiffness [13]. There are several generally accepted and proven arterial stiffness markers. The basic ones are the aortic pulse pressure (PP) and augmentation index (Aix), calculated according to the form of the radial pulse and pulse wave velocity (PWV) that is determined by the shift of the pulse wave in two major arteries. HRV parameters that are determined in a long-term electrocardiography (ECG) are also the markers of adverse cardiovascular events, particularly myocardial infarction, heart failure, etc. [4]. Despite a fairly large number of studies conducted in this area, there is a need for a comprehensive study of new biomarkers in patients with coronary heart disease (CHD) as compared to the control group.

The aim was to examine arterial stiffness, heart rate variability, and pulse wave velocity in patients with stable angina pectoris in prospective open comparative non-randomized study.

Materials and methods. In a randomized controlled study 30 patients with stable angina, and 15 patients in the control group were investigated. Patients with CHD and healthy persons in the control group were examined in the same way. All the patients signed their consent to the following examination: a 10 minute ECG record in supine position for HRV analysis, blood pressure (BP) according to Korotkov, pulse oximetry (SpO_2), pulse wave velocity (PWV) and arterial stiffness of the vessel wall by applanation tonometry (Sphygmacor, Australia).

Patient inclusion and exclusion criteria in the group of CHD.

Inclusion criteria:
1. CHD, stable angina pectoris (NYHA class II-III);

2. Signed informed consent.

Exclusion criteria:

1. Significant arrhythmias (atrial fibrillation, atrial flutter, frequent premature atrial and ventricular beats, AV block);

2. Implanted electric cardiostimulator;

3. Obesity, body mass index $>30 \text{ kg/m}^2$;

4. Occlusive atherosclerosis of the lower limbs, radial, carotid and femoral arteries;

5. Myocardial infarction in the past medical history;

6. Severe chronic heart failure;

7. Body mass index $>30 \text{ kg/m}^2$.

Group results are presented as mean values (M) and standard deviation (m). Reliability was determined by the Student's t-test for paired variables. The statistically significant result was at $p<0.05$.

Results. A total of 30 patients with CHD and 15 patients in the control group were investigated (Table. 1). Table 2 shows basic cardiovascular characteristics of the groups. There were no significant changes between the groups in baseline characteristics except for their growth (166.7±1.7 cm vs. 174.7±1.8, $p=0.034$). In CHD group arterial hypertension was more frequent, namely in 23 patients (76.7%) vs. 4 patients (26.6%) in the control group. In the experimental group 26 patients (86.7%) were diagnosed with stable angina of NYHA II and 4 patients (13.3%) of NYHA III. (Table 1, Table 2).

The analysis of vital parameters has shown that both systolic pressure in the CHD group (137.0±3.3 mm Hg vs. 117.6±3.69 in the control group, $p=0.00067$) and diastolic pressure (84.66±1.8 mm Hg vs. 75.29±1.7, $p=0.00078$) were higher, the heart rate being about the same (65.0±2.1 beats/min vs. 66.15±2.6, $p=0.67$). Moreover, oxygen saturation was also higher in the control group (97.18±0.32% vs. 98.1±0.16, $p=0.037$). Systolic and diastolic

Table 1
Characteristics of patients in the CHD and control groups

Parameter	CHD, n=30	Control, n=15	P
Age, years	63.9±1.6	59.5±2.8	0.078
M/F	21/9	30	
Height, cm	166.7±1.7	174.7±1.8*	0.034
Weight, kg	81.4±2.2	81.5±4.3	0.38
Body mass index, m/kg ²	29.4±2.1	26.8±2.9	0.11
Functional class			
II	26 (86.7%)	0	
III	4 (13.3%)	0	
Arterial hypertension	23 (76.7%)	4 (26.6%)	

P.s.: * - $p < 0.05$.

Table 2
Vital indicators in CHD and control groups

Parameter	CHD, n=30	Control, n=15	P
Heart rate	65.0±2.1	66.15±2.6	0.67
SP	137.0±3.3	117.6±3.69***	0.00067
DP	84.66±1.8	75.29±1.7***	0.00078
S _p O ₂	97.18±0.32	98.1±0.16*	0.037

P.s.: * - $p < 0.05$, *** - $p < 0.001$.

Table 3
Arterial stiffness and pulse wave velocity in CHD and control groups

Parameter	CHD group, n=30	Control group, n=15	P
Sp	134.85±3.69	107.57±3.99***	0.00023
Dp	84.0±1.9	74.57±1.5***	0.00044
Mp	101.7±2.35	88.79±2.4***	0.0041
Pp	50.65±2.8	33.0±2.7***	0.00032
Pp, amplification %	127.23±1.8	133.1±5.7	0.87
P1-Dp, mmHg	28.6±1.5	23.14±1.3**	0.018
AP, mmHg	12.35±1.0	9.86±2.3	0.88
End systolic pressure, mmHg	118.3±2.6	101.14±3.75***	0.00092
PWV	5.55±0.56	6.58±0.55	0.18

P.s.: ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

Table 4
Heart rate variability in the CHD and control groups

Parameter	CHD group, n=30	Control group, n=15	p
HR (for 10 min)	62.5±2.23	65.92±3.6	0.091
RMSSD	46.23±16.4	26.04±4.03	0.09
HRV Triangular Index	5.78±0.36	7.35±0.63*	0.041
SONN ms	40.55±8.99	90.28±55.6	0.34
TINN ms	304.38±47.9	318.69±56.07	0.48
SDNN Index	38.69±9.48	32.74±2.94	0.091
SDANN	9.19±1.4	15.89±1.98**	0.0089
LF Max	0.065±0.01	0.076±0.01	0.21
HfMax	0.30±0.03	0.27±0.02	0.51
LF norm	26.4±3.6	57.42±7.2***	0.00071
HF norm	73.58±3.6	42.58±7.2***	0.00092
LF/HF	0.38±0.07	2.0±0.53**	0.0084

P.s.: * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$.

central pressures were significantly higher in the experimental group and corresponded to the peripheral pressure: Sp ($p=0.00023$), DP ($p=0.00044$) and Mp ($p=0.0041$) respectively. In addition, the following parameters were significantly higher: Pp (50.65±2.8 mm Hgvs. 33.0±2.7, $p=0.00032$), early systolic peak point P1 (28.6±1.5 mm Hgvs. 23.14±1.3, $p=0.018$) and end systolic blood pressure (118.3±2.6 mm Hgvs. 101.14±3.75, $p=0.00092$). However, no significant difference in the pulse wave velocity (PWV) was determined ($p=0.18$). (Table 3).

The following results were obtained in the HRV analysis. Triangular index (5.78±0.36 vs. 7.35±0.63, $p=0.041$) and SDANN (9.19±1.4 vs. 15.89±1.98, $p=0.0089$) were significantly lower in the experimental group than in the control one. A high frequency domain (HF) was greater in the CHD group (73.58±3.6 vs. 57.42±7.2, $p=0.00071$), while a low frequency (LF) – in the control group (73.58±3.6 to 42.58±7.2, $p=0.00092$). (Table 4).

Discussion. Myocardial ischemia in CHD is manifested not only in the narrowing of the coronary arteries, but its entire endothelium dysfunction, in particular, wide spread arteriosclerosis, increased stiffening of the aorta, decreased elasticity of the vascular wall [7]. Arterial stiffness is an independent cardiovascular risk factor, for example, aortic pulse wave velocity, greater than 10 m/s, is considered to indicate the target organ damage, i.e. the aorta [9]. There are several methods for determining of arterial stiffness, and applanation tonometry is the "gold standard" for this case [5]. As is known, central systolic blood pressure is one of the measures of arterial stiffness, and the parameters such as augmentation index and pulse wave velocity are independent predictors of cardiovascular events (stroke, myocardial infarction, sudden death) [11,12]. On the other hand, cardiovascular risk factors are two or three times higher in patients with an increased arterial stiffness, than in healthy people of the corresponding age [10]. In CHD there is an imbalance of the sympathetic and parasympathetic nervous systems, which results abnormal HRV, namely activation of the sympathetic nervous system [8] and inhibition of the activity of the parasympathetic one.

In our study, we adopted a comprehensive approach to the study of modern risk factors and examined arterial stiffness, PWV and HRV in

CHD patients in comparison with the control group. Since it is known that myocardial infarction significantly impairs HRV and mostly increases vascular stiffness [4], we excluded the patients who had myocardial infarction in the past. Patients with CHD showed a significant excess of systolic and diastolic blood pressure. It was also consistent with a large proportion of CHD patients with arterial hypertension (76.6% vs. 26.6%, respectively). In addition, the study also showed that arterial stiffness increased central systolic, diastolic and pulse pressure in patients with CHD. Other indicators of stiffness were also higher, both early systolic peak point and systolic blood pressure. At the same time, the

patients' pulse wave velocity in both groups did not differ. This may be explained by the fact that increased conduction velocity presents a greater risk of stroke than of CHD [14]. Overall, such increased vascular wall stiffness points to atherosclerotic lesions of the vascular wall, which can also be proved by the above parameters.

At the same time, by HRV analysis, low-frequency domain (LF) was more pronounced, while a high frequency – significantly reduced, which is slightly different from the literature data [1]. In this case, it can be interpreted as a disbalance of autonomic nervous system heart rate regulation in CHD, the description of which can be also found in some literary sources [3,5]. In the control group the ratio between

sympathetic and parasympathetic domains of the autonomic nervous system was more balanced.

Thus, in the study was shown that patients with stable angina in CHD had the increased peripheral and central blood pressure; some other parameters of the arterial stiffness were also higher. In addition, the peripheral oxygen saturation was reduced and there was abnormal balance between sympathetic and parasympathetic nervous systems heart rate control was determined.

The study was supported by the Russian President Grant for Young PhDMD-7395.2016.7 (Naufal Zagidullin) and Russian Humanitarian Scientific Foundation (15-36-01255).

Literature

1. Baevski R.M. Heart rate variability: Theoretical aspects and practical use / Baevski R.M, Shlik N.I. // Abstract of All-Russian symposium UdGU. Izhevsk.- 2008. - P. 344.
2. Belenkov J.N. Cardiologia. National recommendation / Belenkov J.N. Oganov R.V. // GEOTAR –media.- 2008.- P. 225.
3. Dovgalevski P.J. The ability to use the system analysis to assess the neurohormonal regulation of heart rate in patients with IHD/ Dovgalevski P.J., Rybak O.K. // Heart rate variability: data of international symposium. Izhevsk.-1996.- P.29-30.
4. Kovalenko V.N. Heart rate variability as attribute of function of the autonomic nervous system in patients with cardiovascular disease/ Kovalenko V.N., Nesukai E.V. // Ukrainski kardiologicheski journal. – 2006.- Vol.3 - P.68–71.
5. Milyagin V.A. Contemporary methods of arterial stiffness measurements / Milyagin V.A., Komissarov V.B. // Arterialnaya gipertensia.-2010.-Vol.16., №2.- P.136-143.
6. Baevski R.M. Impact of arterial stiffness to cardiovascular complications in CHD patients / Baevski R.M., Orlova Y.A. // Cardiologiya.-2009.-Vol.12 - P.11-17.
7. Shcherbakova E.S. Heart rate variability and arterial stiffness in patients with coronary heart disease / Shcherbakova E.S., Zagidullin N.Sh., Safina Y.F. // Vestnik BGMU.- 2015.- Vol.2.- P.1229.
8. Couvreur, N. Chronic heart rate reduction with ivabradine improves systolic function of the reperfused heart through a dual mechanism involving a direct

mechanical effect and a long-term increase in FKBP12/12.6 expression / Couvreur N., Tissier R., Pons S. // Eur. Heart J. - 2010.-Vol. 31.-P.1529-37.

9. Li C. Heart-Carotid Pulse Wave Velocity a Useful Index of Atherosclerosis in Chinese Hypertensive Patients / Li C., Xiong H. // Pirbhulal S Medicine (Baltimore). - 2015.-Vol. 94(51).-P.2350.

10. Najjar S.S. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging / Najjar S.S., Scuteri A., Shetty V. // J Am Col I Cardiol.- 2008.-Vol.51-P.1377-1383.

11. Pini R. Central but not brachial blood pressure predicts cardio-vascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study / Pini R., Cavallini M.C., Palmieri V. // J Am Coll Cardiol.- 2008.-Vol.51- P. 2432-2439.

12. Roman M.J. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study / Roman M.J., Devereux R.B., Kizer J.R. // Hypertension.- 2007.-Vol.50.-P.197-203.

13. Saiki A. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases / Saiki A, Sato Y, Watanabe R. // J Atheroscler Thromb. – 2016. -Vol.23-P.155-168.

14. Xuan Z. Brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial index are complementary tools for transcranial Doppler ultrasonography in early diagnosis of intracranial arterial stenosis/occlusion in patients with acute ischemic stroke / Xuan Z., Zhou J., Yi L. // J Neurol Sci.- 2015. - Vol.359(1-2) - P.328-341.

УДК 616.34 – 002 – 082 (470.53 - 25)

Копосова К.А., Хлынова О.В.

ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России.
614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26.

Проект маршрутизации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Пермском Крае

Резюме. Актуальность проблемы: Частота вновь выявляемых случаев воспалительных заболеваний кишечника в экономически развитых странах составляет 7-8 случаев на 100000 человек. Не является исключением и Пермский край. **Цель работы:** разработать модель маршрутизации оказания медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в Пермском крае. **Материалы и методы:** В исследовании использовались материалы, опубликованные в научной литературе и регламентирующих документах Минздрава России. **Результаты и обсуждение:** В статье предлагается схема маршрутизации пациентов с ВЗК в Пермском крае с характеристикой уровней и объемов оказания медицинской помощи. Авторы предложили собственные пути по улучшению оказания помощи пациентам с ВЗК в Пермском крае. **Выводы:** Целесообразно создание проекта маршрутизации больных ВЗК.

Ключевые слова: маршрутизация, воспалительные заболевания кишечника, оказание медицинской помощи, Пермский край.

Koposova K.A., Khlynova O.V.

Perm State Medical University n.a E.A.Wagner Russian Ministry of Healthcare, 26 Petropavlovskaya street, 614000, Perm, Russia.

Projekt routing patients with inflammatory bowel disease in the Perm region

Abstract. Background: The frequency of new diagnosed cases of inflammatory bowel disease in developed countries is 7-8 cases per 100,000 people. Is no exception and the Perm Krai. **Aim:** to develop model of care for patients with inflammatory bowel disease (IBD) in the Perm region. **Materials and Methods:** The study used the materials published in the scientific literature and regulatory documents of the Russian Ministry of Health. **Results and Discuss:** In our study we propose a routing scheme of patients with IBD in the Perm region with characteristic levels and volumes of medical care. The authors suggested their own ways to improve the care of patients with IBD in the Perm region. **Conclusions:** It is advisable to project the creation of routing patients with IBD.

Key words: routing, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, health care, Perm region.

Контактное лицо:

Копосова Ксения Андрьяновна,

аспирант кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, 614506, Пермский Край, Пермский район, д. Кондратово, ул. Камская, д.1, корпус «б», кв.218. Тел.: 8 (982) 474-57-75, e-mail: ksusha.koposova@yandex.ru.

Contact person:

Koposova Kseniya,

Postgraduate student of Perm State Medical University n.a E.A. Wagner Russian Ministry of Healthcare, 1 «b» Kamskaya St., 218 ap., village Kondratovo, Perm Krai, Russian Federation, 614506, tel (982)474-57-75, e-mail: ksusha.koposova@yandex.ru

Актуальность. Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) объединены в группу воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) – хронических неспецифических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, склонных к прогрессированию, рецидивированию, развитию осложнений, приводящих к частым госпитализациям, оперативным вмешательствам и ранней инвалидизации пациентов [10]. Частота вновь выявляемых случаев воспалительных заболеваний кишечника в экономически развитых странах составляет 7-8 случаев на 100000 человек. Не является исключением и Пермский край. По нашим данным у большинства пациентов с ВЗК имеются тяжелые распространенные формы. Так, среди больных, внесенных в формируемый регистр по Пермскому краю, тяжелое течение заболевания наблюдается у 26,8 % пациентов, тотальное поражение кишечника - у 23,5 %, при этом частота внекишечных проявлений заболеваний составляет 15,1 %, а осложнений - 24,1 % [1, 2]. Маршрутизация – новая организационная технология, инструмент внедрения порядков оказания медицинской помощи больным по профилям и медицинских стандартов по нозологиям. Необходимо совершенствовать организацию оказания специализированной медицинской помощи пациентам с ВЗК. В лечении обсуждаемых заболеваний используются 5-аминосалицилаты, глюкокортикоиды, иммуномодуляторы, антитела к TNF-альфа, специализированное питание, а также хирургические методы лечения в тяжелых и осложненных случаях [11]. В результате стоимость лечения одного больного ВЗК в США составляет порядка 20-50 тыс. \$ в год, что при наличии 380000-480000 больных в масштабах страны приводит к ежегодным затратам около 2 млрд. \$ [12]. В России фармакоэкономическая оценка стоимости ВЗК не проводилась, но едва ли показатели значительно отличаются.

Цель работы: разработать модель маршрутизации оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК в Пермском крае.

Материалы и методы: в основу работы были положены материалы научных исследований и регламентирующие документы Минздрава России: клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных с язвенным колитом и болезнью Крона [3, 4];

стандарты оказания медицинской помощи при язвенном колите и болезни Крона [8, 9].

Результаты и обсуждение: нами разработана модель оказания медицинской помощи пациентам с ЯК и БК (схема 1, 2).

Первый уровень маршрутизации: первичное выявление пациентов. При обращении пациента за медицинской помощью к терапевту

(районной поликлиники, стационара, фельдшерско-акушерского пункта), хирургу, колопроктологу в связи с наличием у него жалоб на диарею и патологические примеси в каловых массах (гематоксизис, слизь, гной), ночную дефекацию, тенезмы, боли по ходу толстой кишки (предшествующие акту дефекации, либо острые спастические боли с нарушением отхождения

Схема 1. Маршрутизация пациентов с подозрением на ВЗК

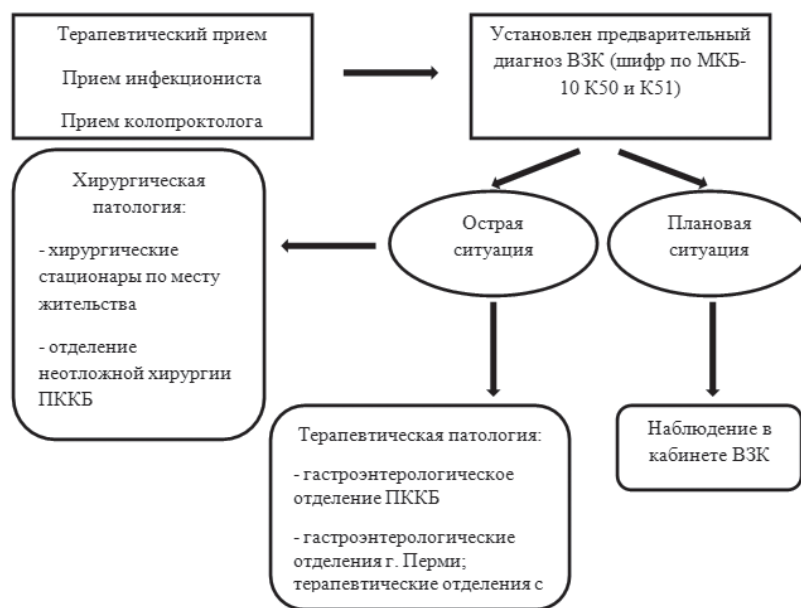
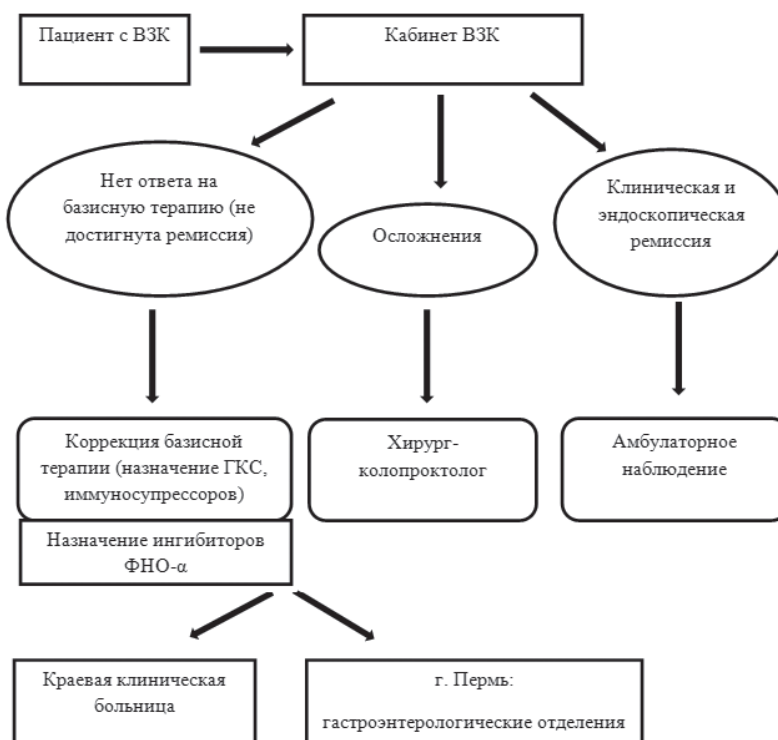


Схема 2. Маршрутизация пациентов с установленным диагнозом ВЗК



газов), лихорадку, потерю массы тела, признаки внекишечных проявлений, осложнений - необходимо заподозрить ВЗК. Кроме того, необходимо тщательно проанализировать анамнез заболевания. Далее проводится объективный осмотр и назначаются общеклинические лабораторные исследования: ОАК с лейкоформулой и тромбоцитами, ОАМ, биохимический анализ крови, который включает в себя определение уровня АЛТ, АСТ, общего белка, билирубина, железа сыворотки, электролитов (калий, натрий, хлориды). Для исключения инфекционной патологии пациентам с вышеописанными жалобами необходима консультация инфекциониста. Врач-инфекционист даёт направления для проведения бак.анализа кала, тестов на острые кишечные инфекции. Если инфекционный характер поражения не подтверждается, терапевту следует поставить шифр МКБ 10: K.50 для пациентов с вероятной болезнью Крона, K.51 - для пациентов с язвенным колитом. Таким образом, все больные с подозрением на «Язвенный колит» и «Болезнь Крона» при отсутствии экстренных показаний для госпитализации (тяжелого состояния пациента, риска осложнений) направляются в Центр ВЗК (кабинет ВЗК - на базе поликлиники Пермской краевой клинической больницы) для верификации диагноза и назначения базисной терапии. При наличии экстренных показаний больные должны быть госпитализированы в стационар по месту жительства (терапевтические, хирургические отделения) для стабилизации состояния.

Второй уровень маршрутизации.

Первый этап: постановка диагноза и назначение базисной терапии. На данном этапе важным является наличие диагностического центра для пациентов с ВЗК, где на большого заводится «Медицинская карта амбулаторного больного» (форма № 025/у-04) [6], которая включает в себя: фамилию, имя, отчество гражданина, его пол, дату рождения, адрес постоянного места жительства в Российской Федерации заполняется в соответствии с документом, удостоверяющим личность, номера телефонов (домашнего и рабочего), отметку о месте работы, должности; наименование страховой компании, выдавшей страховой медицинский полис ОМС, номер страхового медицинского полиса ОМС, номер индивидуального лицевого счета (СНИЛС) гражданина в Пенсионном фонде Российской Федерации, результаты

лабораторных и инструментальных исследований, документ, удостоверяющий право на льготное обеспечение (наименование, номер, серия, дата, кем выдан), группу инвалидности, имеющаяся у пациента, сведения о выявленной лекарственной непереносимости, согласие пациента на обработку данных, добровольное информированное согласие пациента на проведение медицинских вмешательств [5]. Врач-гастроэнтеролог Центра (при необходимости и врач – колопроктолог) осуществляет первичное обследование больных с ВЗК и определяет тактику ведения, вносит данные пациентов в регистр ВЗК. Для краевых больных консервативное (стационарное) лечение больных с ВЗК должно проводиться в отделении гастроэнтерологии ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» и ЛПУ края, где оказывается специализированная гастроэнтерологическая помощь. Для жителей г. Перми (больных ВЗК) консервативное (стационарное) лечение должно проводиться в лечебном учреждении, где может оказываться специализированная (гастроэнтерологическая помощь) согласно месту (район) проживания пациента, в том числе, возможно лечение таких больных и в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница». В условиях данных медицинских учреждений проводится обследование пациентов с ВЗК в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при ЯК и БК [8, 9]. Для определения распространенности процесса используют эндоскопические методы исследования (тотальную колоноскопию с илеоскопией), КТ органов брюшной полости и малого таза; УЗ-методы (трансабдоминальное сканирование сигмовидной кишки). Выполняется морфологическое исследование слизистой оболочки пищевода, желудка и толстой кишки. При завершении первого этапа производится постановка окончательного диагноза (K.50 или K.51) и назначается базисная терапия в соответствии с тяжестью и распространённостью патологического процесса.

Второй уровень маршрутизации.

Второй этап: Оценка эффективности лечения и коррекция базисной терапии. На данном этапе для пациентов с ВЗК осуществляется дальнейшее наблюдение терапевтом или гастроэнтерологом в условиях поликлиник. Так проводятся клинические, лабораторные (контроль ОАК с лейкоформулой и тромбоцитами, БхАК, показателей копрограммы) 1 раз в 3-6 месяцев,

инструментальные исследования (колоноскопия или сочетание RRS с ирригоскопией) 1 раз в 6 месяцев в соответствии с которыми осуществляется мониторинг эффективности базисной терапии. Следует отметить, что с целью уточнения активности процесса требуется определение СРП 1 раз в 3 месяца. Более того, терапевт или гастроэнтеролог ЛПУ должен направить пациента в центр ВЗК 1 раз в 6 месяцев для оценки эффекта терапии. Врач центра ВЗК при необходимости (рецидив заболевания на фоне базисной терапии, возникновение побочных эффектов лекарственных препаратов, коррекция схемы базисной терапии, назначенной по месту жительства пациента, возникновение осложнений) проводит коррекцию базисной терапии с учетом причины рецидива. В случае необходимости проводится госпитализация в специализированные отделения круглосуточного стационара.

Особые ситуации: 1. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами [7]. Решение о наличии показаний и наличие инициирующего курса анти-ФНО-препаратами для больных воспалительными заболеваниями кишечника принимается консилиумом в составе: главного внештатного специалиста гастроэнтеролога МЗ ПК, зам.главного врача по терапии, заведующего отделением гастроэнтерологии и лечащего врача в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница». Решение оформляется в виде записи в истории болезни пациента, обосновывается вид терапии, выбор препарата, описывается схема его введения, доза для инициации терапии и/или для поддерживающей терапии. Обязательным условием для направления пациента в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» для решения вопроса о проведении анти-ФНО-терапии является наличие заключения фтизиатра и отрицательный результат скрининговых тестов на вирусные гепатиты. В дальнейшем пациент должен находиться на диспансерном учете в прикрепленном ЛПУ (гастроотделение), где курирующий его врач должен мониторить даты введения препарата, предварительные закупки препарата, а также осуществлять контроль лабораторно-инструментальных показателей, указанных в инструкции к препарату. Решение о смене препарата или изменении его дозы и кратности введения при снижении эффективности предыдущей схемы терапии также принимается решением кон-

силиума ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница».

2. Хирургическая помощь. При возникновении острой хирургической ситуации (перфорация, токсическая дилатация, кровотечение) пациенты с ВЗК должны быть госпитализированы в отделение неотложной терапии по месту жительства, дальнейшая тактика в обязательном порядке по согласованию с главным специалистом гастроэнтерологом или колопроктологом, при наличии возможности – перевод в основные профильные отделения – в хирургическое отделение ГБУЗ ПК Пермская краевая клиническая больница (для краевых больных) или отделение колопроктологии ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №2 им. Ф.Х. Граля» (для больных г. Перми). При

необходимости планового оперативного лечения (малигнизация, стриктура кишки, формирование свищей, тяжелое течение при неэффективности консервативного лечения) госпитализация только в профильные отделения: отделение хирургии ГБУЗ ПК Пермская краевая клиническая больница (для краевых больных) или в отделение колопроктологии ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница №2 им. Ф.Х. Граля» (для больных г. Перми).

Лекарственное обеспечение пациентов в отделении ЛПУ осуществляется за счет средств ФОМС.

Выводы. Целесообразно создание проекта маршрутизации больных ВЗК для первичного выявления данной патологии, оптимизации терапии для сохранения более

стойкой ремиссии, профилактики осложнений. Авторы предложили собственные пути по улучшению оказания помощи пациентам с ВЗК в Пермском крае. В статье предлагается схема маршрутизации пациентов с ВЗК в Пермском крае с характеристикой уровней и объемов оказания медицинской помощи. Также мы считаем необходимым создание центра ВЗК в г. Перми, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи больным с ВЗК в виде своевременной диагностики и назначения базисного лечения, мониторинга выявления побочных эффектов препаратов, верификации прогрессирования заболевания, возникновение осложнений или внекишечных проявлений, а также определения показаний для биологической терапии.

Литература

1. Алексеева Е.А. «Пермский вариант» воспалительных заболеваний кишечника / Алексеева Е.А., Копосова К.А., Хлынова О.В. // Дневник Казанской медицинской школы. - 2013. - №1. – С.82 - 82.
2. Алексеева Е.А. Гендерные особенности воспалительных заболеваний кишечника / Алексеева Е.А., Копосова К.А., Хлынова О.В. // Дневник Казанской медицинской школы. - 2014 -№5.-С.89-89.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных с язвенным колитом. Под ред. Ивашкина В.Т. ООО «Российская гастроэнтерологическая ассоциация», ООО «Ассоциация колопроктологов России», Общество по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России, 2013г. – 22с.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных с болезнью Крона. Под ред. Ивашкина В.Т. ООО «Российская гастроэнтерологическая ассоциация», ООО «Ассоциация колопроктологов России», Общество по изучению воспалительных заболеваний кишечника при Ассоциации колопроктологов России, 2013г. – 23с.
5. Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 № 1177н «Об утверждении порядка дачи информированного согласия на медицинское вмешательство или отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согла-

6. Приказ Минздрава РФ от 22.11.2004 N 255 “О порядке оказания первичной медико-санитарной помощи гражданам, имеющим право на получение набора социальных услуг” [Электронный ресурс] // <http://base.garant.ru>.
7. Приказ Министерства Здравоохранения Пермского Края от 01.03.2016 № СЭД-34-01-06-74 «Об утверждении Положения об организации проведения генно-инженерной биологической терапии у взрослых пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Пермском Крае».
8. Стандарт специализированной медицинской помощи больным с болезнью Крона [Электронный ресурс] // <http://www.gnck.ru>.
9. Стандарт специализированной медицинской помощи больным с язвенным колитом [Электронный ресурс] // <http://www.gnck.ru>.
10. Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика, лечение / Халиф И.Л., Лоранская И.Д. — М.: Миклош, 2004. — 88 с.
11. Hay J.W. Inflammatory bowel disease: cost-of-illness / Hay J.W., Hay A.R. // J ClinGastroenterol. - 1992. – v. 14(4). – P. 309 - 317.
12. Ward F.M. Clinical economic review: medical management of inflammatory bowel disease / Ward F.M., Bodger K., Laly M.G., Heatley R.V. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – v. 13(1). – P. 15-25.

УДК: 617-097-085.382/388

¹Андриевских И.А., ²Ткачев С.И., ¹Омелья М.Ю.

¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

²Челябинская городская клиническая больница №1. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 16.

¹Andrivskikh I.A., ²Tkachev S.I., ¹Omelyanuk M.Yu.

¹«South Ural State medical university» of Health Ministry of the Russian Federation, Chair of Surgery. 454092, 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, Russia.

²Chelyabinsk city clinical hospital № 1. 454092, 16 Vorovsky str., Chelyabinsk, Russia.

Плазмаферез в комплексной иммунокоррекции васкулитных проявлений у хирургических больных

Plasmapheresis in complex immune correction of vasculitis manifestations in surgical patients

Резюме. Цель работы: изучить влияние плазмафереза на уменьшение сосудистого воспаления. **Материалы и методы:** дискретный плазмаферез, в сочетании с комплексной иммунокорректирующей терапией в предоперационной подготовке применен у 56 хирургических больных (средний возраст $47,03 \pm 1,92$ лет, мужчин 32 чел. (57,14%), женщин - 24 (42,86%), с целью стабилизации иммунного сосудистого воспаления. У 36 пациентов был диагностирован атеросклероз в различных артериальных бассейнах. У 20 больных – неспецифический аortoартериит, облитерирующий тромбангиит и антифосфолипидный синдром. Изучен иммунный статус пациентов до- и после проведения плазмафереза. **Результаты.** После проведения плазмафереза в сочетании с иммунокоррекцией значительно улучшились показатели иммунного статуса: нормализовались показатели СОЭ, СРБ, циркулирующих иммунных комплексов, функция системы комплемента, уменьшилась аномальная активность Т-цитотоксических лимфоцитов, нормализовалась фагоцитарная функция нейтрофилов. **Выводы.** Таким образом, выполненный по показаниям плазмаферез у хирургических больных на фоне васкулитных поражений сосудистого русла, является весьма эффективным, а порой и незаменимым средством в стабилизации иммунного сосудистого воспаления.

Ключевые слова: плазмаферез, васкулитные поражения, иммунный статус, иммунокоррекция

Abstract. Aim: to study influence of a plasma exchange on reduction of a vascular inflammation. **Materials and Methods.** The discrete plasmapheresis in combination with complex immune correction during pre-operative management at 56 surgical patients (aged 47.03 ± 1.92 years) for the purpose of stabilization of immune vascular inflammation is applied. **Results.** In 36 patients atherosclerosis of various arterial locations was diagnosed. Twenty patients had nonspecific aorto-arteritis, thromboangiitisobliterans and anti-phospholipid syndrome. The patients' immune state was studied prior to and after plasmapheresis. Following plasmapheresis combined with immune correction the indices of immune state were significantly improved, namely ESR and C-reactive protein indices and circulating immune complexes became normal. Complement system function became better, abnormal activity of T-cytotoxic lymphocytes decreased, neutrophil phagocyte function became normal. **Conclusions.** Thus, plasmapheresis carried out in surgical patients having inflammatory conditions in vessels proved quite effective and occasionally it was an indispensable method to stabilize immune vascular inflammation.

Key words: plasmapheresis, vascular involvement, immune state, immune correction

Контактное лицо:

Андриевских Игорь Аркадьевич,

д.м.н., профессор. Заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 454092 Челябинск, улица Тарасова д. 38 кв. 57. Телефон: раб. 232-80-11. Сотовый телефон: 8-912-774-21-28. Email: hosphir@mail.ru

Contact person:

Andrievskikh I.A.,

MD, Professor. Head of the Chair of Hospital Surgery Medical University "South Ural State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation.

45409238-57 Tarasovad street. , Chelyabinsk, Russia. Phone: 232-80-11. Mobile: 8-912-774-21-28. E-mail: hospahir@mail.ru

Введение. Профилактика тромбеморрагических и репаративных осложнений у хирургических больных остается достаточно актуальной проблемой [8, 5, 4]. Одним из важных моментов в их развитии является воспаление сосудистого русла на фоне обострения атеросклеротического процесса или системного васкулита [9, 7, 11, 12]. В настоящее время ведется активный поиск наиболее чувствительных и специфических маркеров сосудистого воспаления и методов коррекции этих воспалительных проявлений.

В качестве коррегирующих это воспаление средств традиционно чаще всего использовались кортикостероидные гормоны и/или цитостатики. Однако это приводит к системной супрессии белковых взаимодействий в организме пациента и связанные с этим негативные реакции [10, 14, 19, 16]. Это обстоятельство стимулирует поиск новых таргетных средств противовоспалительной направленности в отношении васкулитных проявлений поражений сосудистого русла. На сегодняшний день отмечается высокая активность в разработке моноклональных блокаторов сосудистого воспаления, нанотехнологий, ингибиторов аномальных ядерных реакций, редокс-полимерной терапии [18, 15, 13, 17].

Одним из перспективных в этом отношении направлений, является иммунокоррекция с использованием иммуномодуляторов, плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина [3, 6, 1, 14]. В то же время остается неясной роль плазмафереза в купировании острого воспаления сосудистого русла, что и явилось

объектом нашего исследования.

Цель работы: изучить влияние плазмафереза на уменьшение сосудистого воспаления.

Материал и методы. В клинике госпитальной хирургии ЮУГМУ с 2006 по 2013 годы в комплексном лечении у 56 пациентов с васкулитными поражениями коронарного русла, аорты, артерий конечностей, ветвей дуги аорты и висцеральных артерий был использован дискретный плазмаферез, что отражено в таблице № 1. В исследовании были включены пациенты в возрасте от 20 до 67 лет (средний возраст $47,03 \pm 1,92$ лет). Среди обследованных было 32 мужчин (57,14%), и 24 женщины (42,86%). Васкулитные поражения не реконструктабельного характера (диффузные и дистальные поражения артериального русла) были отмечены у 35 пациентов.

В этиопатогенетическом плане у 36 пациентов был диагностирован атеросклероз. У 20 больных – неспецифический аортоартериит, облитерирующий тромбангиит и антифосфолипидный синдром. Поводом для включения плазмафереза в комплексную иммунокоррекцию были следующие клинико-лабораторные признаки:

- быстрое прогрессирование основного заболевания с отрицательной динамикой клинической картины, несмотря на комплексную терапию;
- повышенный уровень СОЭ и СРБ;
- низкий уровень фагоцитоза нейтрофилов;
- преобладание Т-цитотоксических лимфоцитов над Т-хелперами;

- высокий уровень С1- ингибитора комплемента и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК);

Всем этим больным до плазмафереза были подобраны и использованы синтетические иммуномодуляторы с цитопротекторной и антиоксидантной направленностью действия (глутоксим, полиоксидоний, имунофан, трентал). Курс плазмафереза у этой категории больных включал в себя 3 сеанса дискретного плазмафереза с интервалом между сеансами 1-2 дня. Плазмаферез выполнялся по стандартной методике в соответствии с инструкцией по фракционированию консервированной крови на клеточные компоненты и плазму, утвержденной Минздравом СССР 11.06.1987 № 06-14/24. У 34 (60,7%) больных после плазмафереза был проведен 10-дневный курс внутривенной иммуноглобулиновой терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов вариационной статистики и использованием пакета программ Microsoft Excel 2010, SPSS17.0. Количественные переменные представлялись в виде средних значений (\pm) стандартное отклонение, качественные – в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов в (%). Достоверность различий уточнялась с помощью дисперсионного анализа критерия Стьюдента. При сравнении независимых выборок использовали критерии Манна-Уитни и Вилкинсона. Для всех показателей была рассчитана оценка достоверности различий сравниваемых показателей «Р», критический уровень которой = 0,05. При $P < 0,05$ группы имели достоверные различия.

Таблица 1
Распределение пациентов по видам патологии

Виды патологии	Этиология	Количество больных
Ишемическая болезнь сердца	Атеросклероз	12
Стенозы ветвей дуги аорты	Неспецифический аорто-артериит	12
Аневризмы аорты	Дегенеративные изменения	3
Окклюзионно-стенозические поражения бедренных артерий	АФС, облитерирующий тромбангиит	5
Дистальные поражения артерий конечностей	Облитерирующий тромбангиит	24
ИТОГО 56		

Таблица 2

Показатели иммунного статуса больных до и после проведения плазмафереза

Показатели иммунограммы 3-го уровня	Фоновые показатели	Показатели до плазмафереза n=56	P для сравнения с фоновыми показателями до плазмафереза	Показатели после плазмафереза n=56	P для сравнения с фоновыми показателями после плазмафереза
Активность фагоцитоза нейтрофилов%	51-63	43,69±1,11	0,0001*	54,56±1,11	0,99 * *
Т-хелперы (CD3+CD4+) отн, %	35-55	33,10±0,77	0,006 *	42,44±0,52	1 * *
Т-цитотоксические (CD3+CD8+) отн, %	19-35	25,53±0,70	1	21,62±0,71	0,97 * *
Иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс)	1,8-2,2	1,26±0,04	0 *	1,96	0,27 * *
С1 ингибитор, мкг/мл	150-350	482,97±21,83	0,001 *	312,83±19,24	0,97 * *
ЦИК, у.е.	20-85	194,85±18,2	0,001 *	73,10±12,66	0,79 * *
СРБ (С-реактивный белок)	0-3	16,61±2,04	0,001 *	2,89±0,11	0,84 * *
СОЭ (скорость оседания эритроцитов)	3-10	27,21±2,87	0,024 *	8,09±1,51	1 * *
« * » отмечены достоверные различия с фоновыми значениями при p < 0.05 « * * » отмечены показатели свидетельствующие об отсутствии различий с фоновыми значениями при p < 0.05					

Таблица 3

Характеристика оперативных вмешательств и осложнений у больных после иммунокоррекции с использованием плазмафереза

Характер оперативного вмешательства	Количество больных	Осложнения		
		Гнойно-септические	Тромбогеморрагические	Смерть пациента
Коронарное шунтирование	10	0	0	0
Стентирование сонных и почечных артерий	4	0	0	0
Резекция аневризмы аорты	3	0	1	0
Ампутация нижней конечности на фоне АФС	2	1	1	1
Торакоскопическая и поясничная симпатэктомия	9	0	0	0
Эндартерэктомия из сонных артерий и артерий нижних конечностей	4	1	0	0
Некрэктомия пальцев конечностей, вскрытие гнойных затеков в мягких тканях	3	0	0	0
ИТОГО	35	2	2	1

Результаты. Особенности некоторых показателей иммунного статуса данной группы больных до и после проведения дискретного плазмафереза отображены в таблице № 2. После проведения плазмафереза, в сочетании с иммунокорректирующими мероприятиями, нормализовались показатели: СОЭ, СРБ, циркулирующих иммунных комплексов. Улучшилась функция системы комплемента, уменьшилась аномальная активность Т-цитотоксических лимфоцитов, нормализовалась фагоцитарная функция нейтрофилов.

При проведении плазмафереза только в 2 случаях отмечен кратковременный «дискомфорт» и незначительное снижение артериального давления, которые были легко купированы изменением объема перфузии. Остальные 54 пациента хорошо переносили сеансы плазмафереза.

После проведения плазмафереза 35 пациентам были выполнены следующие оперативные вмешательства: реконструкция артериального русла (21), симпатическая денервация конечностей (9), ампутация конечностей (2) и некрэктомии (3). У 21 пациента с диффузными и дистальными поражениями артериального русла оперативного лечения не потребовалось, поскольку был получен хороший эффект от консервативных мероприятий, включая плазмаферез. После иммунокоррекции с ведущей ролью плазмафереза был получен устойчивый положительный клинический результат у 33 (94,28%) оперированных больных и у 18 (85,71%) пациентов, пролеченных консервативно. Характер оперативных вмешательств представлен в таблице № 3.

Обсуждение. Из всех больных, включенных в исследование, 21 пациенту вмешательства не были проведены и они получали только курсы консервативной терапии, включая плазмаферез. Коротким курсом «ударных» доз гормонов и цитостатиков были пролечены 2 больных с антифосфолипидным синдромом (АФС) в острый период его развития, что позволило сохранить жизнь одного пациента, но потребовалась ампутация конечности. Считаю, что у этого больного решающим положительным эффектом являлся плазмаферез. Другому пациенту, несмотря на проведение всего комплекса лечебных мероприятий (включая плазмаферез) и ампутацию нижней конечности, не удалось сохранить жизнь. В данном случае основным негативным моментом явилось запоздалое

включение в комплекс лечения плазмафереза. Других смертельных исходов в исследуемой группе больных не было. В остальных случаях удалось улучшить кровоснабжение пораженных органов. В 4 тромбо-геморрагические и гнойные осложнения были легко купированы дополнительными хирургическими вмешательствами и продолжением комплексной терапии.

Особенности положительно влияния плазмафереза в комплексной иммунокоррекции данной группы больных, на наш взгляд, были обусловлены следующими обстоятельствами: снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов, улучшение функции системы комплемента,

уменьшение аномальной активности Т-цитотоксических лимфоцитов, нормализация фагоцитарной функции нейтрофилов. Считаем, что включение плазмафереза в комплекс противоваскулитных мероприятий позволяет достичь большего эффекта, за счет усиления синергического взаимодействия с другими иммуномодуляторами. Особенно эффективен плазмаферез в тех случаях, когда необходима дезинтоксикационная терапия у этой категории больных.

Выводы

1. Плазмаферез при васкулитных проявлениях у хирургических больных показан при ишемической интоксикации, а так же при наличии: высоких уровней ЦИК,

C1-ингибитора комплемента, аномальных уровнях Т-цитотоксических лимфоцитов, низком уровне фагоцитоза нейтрофилов.

2. Показания к проведению плазмафереза у данной категории больных должны определяться комплексом клинико-лабораторных и инструментальных данных с обязательным анализом иммунного статуса пациента на клеточно-гуморальном уровне.

3. Выполненный по показаниям плазмаферез у хирургических больных на фоне васкулитных поражений сосудистого русла является весьма эффективным, а порой и незаменимым средством для уменьшения иммунного сосудистого воспаления.

Литература

1. Андриевских И.А. Влияние иммунокоррекции на результаты хирургического лечения больных с васкулитами и васкулопатиями аутоиммунного генеза / Андриевских И.А., Фокин А.А., Графов А.А. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – № 2. – С. 20–26.
2. Андриевских И.А. Персонифицированная иммунокоррекция в лечении системных васкулитов у больных хирургического профиля: учебное пособие для ординаторов / Андриевских И.А., Омелянюк М.Ю. – Челябинск: Издательство Южно-Уральского государственного медицинского университета, 2014. – 103 с.
3. Бунятян К.А. Вторичная иммунная недостаточность у хирургических больных: рациональная диагностика и коррекция: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Бунятян К.А.; – Москва, 2007. – 51с.
4. Гостищев В.К. Общая хирургия. / Гостищев В.К. // Учебник предназначен студентам и преподавателям медицинских вузов. - 5-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 608 с.
5. Кузьмин В.В. Профилактика атеротромботических и тромбоемболических осложнений в послеоперационном периоде при атеросклеротической гангрене / Кузьмин В.В., Царегородцева Н.А., Юрченко Л.Н. // Хирургия. – 2006. – № 2.- С. 60–62.
6. Насонов Е.Л. Васкулиты и васкулопатии. / Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. // Ярославль, 1999.- 616 с.
7. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза / Насонов Е.Л. // Терапевтический архив. – 2002. - №5. – С. 80-85.
8. Плечев В.В. Профилактика гнойно-септических осложнений в хирургии / Плечев В.В., Мурысева Е.Н., Тиммербулатов В.М., Лазарева Д.Н. М.: Триада Х, 2003. – 317с.
9. Покровский А.В. Диагностика и лечение неспецифического аортоартериита / Покровский А.В., Зотиков А.Е., Юдин В.И., О.Г. Грязнов О.Г. М.: Ирис, 2003. -144 с.
10. Сайфутдинов Р.Г. Гранулематоз Верегенера (клинический случай) / Сайфутдинов Р.Г., Илесанми М.А. // Дневник Казанской медицинской школы. – 2014. - №5. – С. 40-46.
11. Шилкина Н.П. Системные васкулиты и атеросклероз / Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. // Терапевтический архив.- 2007.- №3.- С. 84-92.
12. Шляхто Е.В. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. Пер. с англ. / Под ред. Е.В. Шляхто // - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2011. - 1480 с.
13. Barnsley L. Anti-cytokine therapies for primary systemic necrotizing vasculitis (Protocol). / Barnsley L., Buchbinder R., Riminton S. // The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2010, Issue 1. <http://www.thecochranelibrary.com>.
14. Bosch X. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / Bosch X., Guilabert A., Espinosa G. // JAMA. – 2007.-v. 298. – P. 655-669.
15. Eleftheriou D. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young / Eleftheriou D., Melo M., Marks S. // Rheumatology. – 2009. – v.48. - P. 978-986.
16. Menaheh S. Induction and mainten ancetherapyin ANCA-associated systemic vasculitis / Menaheh S. et al. // Nephrology. - 2008.- v.13. - P. 24-36.
17. Shashni K. The glycolyteenzymes PGKI and PKM2 as novel transcriptional targets of PPAR gamma in breast cancer pathophysiology / Shashni K. et al. // Jornal of Drug Targeting. In Press, (DOI:103109/106118x.2012. 736998).
18. Statkute L. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation for refractory systemic vasculitis / Statkute L., Oyama Y., Barr W.G. // AnnRheumDis. - 2008. – v. 67. - P. 991-997.
19. Tsuruoka K. MPO-ANCA related vasculitis complicating mucinous cystadenoma of the pancreas and severe acute pancreatitis after steroid pulse therapy: a case report / Tsuruoka K. et al. // Nihon Jinzo Gakkai Shi. - 2008.- v. 50.- P. 948-953.

УДК: 617-097-085.382/388

¹Andrivskikh I.A., ²Tkachev C.I., ¹Omelyanuk M.Yu.

¹«South Ural State medical university» of Health Ministry of the Russian Federation, chair of Surgery. 454092, 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, Russia.

²Chelyabinsk city clinical hospital № 1. 454092, 16 Vorovsky str., Chelyabinsk, Russia.

Plasmapheresis in complex immune correction of vasculitis manifestations in surgical patients

Abstract. Aim: to study influence of a plasma exchange on reduction of a vascular inflammation. **Materials and Methods.** The discrete plasmapheresis in combination with complex immune correction during pre-operative management at 56 surgical patients (aged 47.03 ± 1.92 years) for the purpose of stabilization of immune vascular inflammation is applied. **Results.** In 36 patients atherosclerosis of various arterial locations was diagnosed. Twenty patients had nonspecific aorto-arteritis, thromboangiitis obliterans and anti-phospholipid syndrome. The patients' immune state was studied prior to and after plasmapheresis. Following plasmapheresis combined with immune correction the indices of immune state were significantly improved, namely ESR and C-reactive protein indices and circulating immune complexes became normal. Complement system function became better, abnormal activity of T-cytotoxic lymphocytes decreased, neutrophil phagocyte function became normal. **Conclusions.** Thus, plasmapheresis carried out in surgical patients having inflammatory conditions in vessels proved quite effective and occasionally it was an indispensable method to stabilize immune vascular inflammation.

Key words: plasmapheresis, vascular involvement, immune state, immune correction

Contact person:

Andrivskikh I.A.,

MD, Professor. Head of the Chair of Hospital Surgery Medical University «South Ural State Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation.

45409238-57 Tarasovad street. , Chelyabinsk, Russia. Phone: 232-80-11. Mobile: 8-912-774-21-28. E-mail: hosphir@mail.ru

Introduction. Prevention of thrombohemorrhagic and reparative complications in surgical patients remains an urgent problem nowadays [8, 5, 4]. One of the main issues of their development is the inflammation of the vascular bed simultaneously with the exacerbation of atherosclerotic process and systemic vasculitis [9, 7, 11, 12]. Presently, the most sensitive and specific markers of vascular inflammation as well as methods of correction of these inflammatory conditions are being searched.

Traditionally, corticosteroids and/or cytostatic agents are commonly used to cope with inflammation. However, it results in systemic suppression of protein interactions in patients who develop negative reactions [10, 14, 19, 16]. That prompted the search for new target agents having anti-inflammatory characteristics to be applied in case of vasculitis. Nowadays monoclonal blockers of vascular inflammation, nanotechnologies, inhibitors of abnormal nuclear reactions, redox-polymer therapy are being developed [18, 15, 13, 17].

In this respect, one of the promising approaches immune correction by means of immunomodulators, plasmapheresis and intravenous immunoglobulin [3, 6, 1, 2]. At the same time the role of plasmapheresis in controlling acute vascular inflammation remains unclear, which prompted the present research.

The purpose is to study the effect of plasmapheresis to decrease vascular inflammation.

Material and methods. Fifty six patients with vasculitis in the coronary artery, aorta, limb arteries, branches of arcus aortae and visceral arteries underwent discrete plasmapheresis (Table 1). The studied patients were from 20 to 67 years old. Their average age was 47.03 ± 1.92 years. There were 32 (57.14%) male patients and 24 (42.86%) female patients among them. Incurable vascular damage (diffuse and distal artery damage) was revealed in 35 patients.

As to the etiology and pathogenesis findings atherosclerosis was diagnosed in 36 patients. Twenty patients had nonspecific aorto-arteritis, thromboangiitis obliterans and anti-phospholipid syndrome. The reason to include plasmapheresis into the complex immune correction was the following clinical and laboratory findings:

- Fast progress of the underlying disease with a negative dynamics in clinical picture in spite of the complex therapy;
- Increased levels of ESR and C-reactive protein;
- Low level of neutrophil phagocytosis;
- Prevalence of T-cytotoxic lymphocytes over T-helpers;
- High level of complement C1-inhibitor and circulating immune complexes (CIC).

Prior to plasmapheresis all these patients were administered synthetic immunomodulators with cytoprotective and antioxidant action (Glutoxim, Polyoxidonium, Immunophan, Tren-

tal). The course of plasmapheresis included three procedures of discrete plasmapheresis with intervals of 1-2 days between them. Plasmapheresis was performed by standard method according to the guidelines of fractioning of stored blood into cellular components and plasma (guidelines were approved by the Ministry of Health of the USSR 11.06.1987 # 06-14/24). After plasmapheresis 34 (60.7%) patients underwent a 10 day course of intravenous immunoglobulin therapy.

Statistical treatment was carried out by variational statistics using Microsoft Excel 2010, SPSS 17.0 programs. Quantitative variables presented themselves as average values (\pm) of standard deviations, qualitative ones were the number of observations and portion of general number of patients in percentage terms. The significance of difference was estimated by means of variance analysis of Student test, Mann-Whitney and Wilkison criteria were also used to compare independent samples. The significance estimate of differences of P values, its critical level being 0.05, was deter-

mined. When $P < 0.05$ the groups had significant differences.

Results. Characteristics of some indices of immune state of patients prior to and after plasmapheresis are shown in Table 2. Following plasmapheresis combined with immune correction such indices as ESR, C-reactive protein, circulating immune complexes became normal. The function of compliment system improved, abnormal activity of T-cytotoxic lymphocytes decreased, neutrophil phagocyte function became normal.

While undergoing plasmapheresis only two patients reported short-time "discomfort" and slight decrease of blood pressure, which were easily controlled by the change of perfusion volume. The rest 54 patients underwent the plasmapheresis procedure uneventfully.

After plasmapheresis 35 patients underwent the following operative procedures: reconstruction of arterial vessels (21), limb sympathectomy denervation (9), limb amputation (2) and necrosectomy (3). Twenty one pa-

tients with diffuse and distal arterial damage did not need operative treatment, as they showed good results of conservative therapy including plasmapheresis. After immune correction where plasmapheresis played a major role a stable positive clinical result was obtained in 33 (94.28%) surgical patients and 18 (85.71%) patients on conservative therapy. Types of operative intervention are presented in Table 3.

Discussion. Of all the patients included in the study 21 were not operated on and they only underwent conservative therapy including plasmapheresis. Two patients with an acute form of anti-phospholipid syndrome (APS) were treated by a short course of "knock-out" doses of hormones and cytostatic agents, which enabled to save life of one patient, though his limb had to be amputated. We consider that plasmapheresis played a significant positive role in this patient. The other patient despite all complex therapeutic measures including plasmapheresis and a lower limb amputation did not survive. In the latter case

Table 1
Distribution of patients by types of pathology

Types of pathology	Etiology	Number of patients
Ischemic heart disease	Atherosclerosis	12
Stenosis of branches of arcus aortae	Nonspecific aorto-arteritis	12
Aortic aneurisms	Degenerative changes	3
Occlusive stenosing affection of femoral arteries	APS, thromboangiitis obliterans	5
Distal affection of limb arteries	Thromboangiitis obliterans	24
TOTAL		56

Table 2
Indices of patients' immune state prior to and after plasmapheresis

Immunogram Indices 3 rd level	Background indices	Indices Prior to Plasmapheresis n=56	P value To compare to Background Indices prior to Plasmapheresis	Indices after Plasmapheresis n=56	P value To compare to Background Indices after Plasmapheresis
Neutrophil Phagocytosis Activity %	51-63	43.69 \pm 1.11	0.0001*	54.56 \pm 1.11	0.99**
T-helpers (CD3+CD8+) Respectively,%	35-55	33.10 \pm 0.77	0.006*	42.44 \pm 0.52	1**
jnmczT-cytotoxic (CD3+CD8+) Respectively,%	19-35	25.53 \pm 0/70	1	21.62 \pm 0.71	0.97**
Immunoregulator Index (Tx/Tc)	1.8-2.2	1.26 \pm 0.04	0	1.96	0.27**
C1 inhibitor, mkg/ml	150-350	482.97 \pm 21.83	0.001*	312.83 \pm 19.24	0.97**
CIC (circulating Immune complex) Conventional units	20-85	482.97 \pm 21.83	0.001*	73.10 \pm 12.66	0.79**
CRP (C-reactive protein)	0-3	16.61 \pm 2.04	0.001*	2.89 \pm 0.11	0.84**
ESR (erythrocyte sedimentation rate)	3-10	27.21 \pm 2.87	0.024*	8.09 \pm 1.51	1**
** there are significant differences from background indices, $p < 0.05$ *** there are indices testifying the absence of differences from background indices, $p < 0.05$					

Table 3
Types of surgical interventions and complications after immune correction using plasmapheresis

Types of surgical interventions	Number of patients	Complications		
		Purulent - septic	Thrombo-hemorrhagic	Fatal outcome
Coronary artery bypass grafting	10	0	0	0
Stenting of carotid and renal arteries	4	0	0	0
Resection of aortic aneurysm	3	0	1	0
Amputation of lower limb in APS	2	1	1	1
Thoracoscopic and lumbar sympathectomy	9	0	0	0
Endarterectomy out of carotid and lower limb arteries	4	1	0	0
Necrosectomy of toes, resection of soft tissue purulent leakages	3	0	0	0
TOTAL	35	2	2	1

late addition of plasmapheresis to the complex therapy had an unfavorable effect. There were no other fatal outcomes in the study group. Improved blood supply to the affected organs was attained. In four other cases thrombo-hemorrhagic and purulent complications were easily managed by additional surgery and prolongation of complex therapy.

In our opinion characteristics of positive effect of plasmapheresis incorporated in the complex immune correction were due to the following conditions: decreased levels of circulating immune complexes, improved function of complement system, decrease of abnormal

activity of T-cytotoxic lymphocytes, normalization of neutrophil phagocyte function. We consider that application of plasmapheresis within the complex anti-inflammatory measures enabled to achieve a major effect due to the synergistic interaction with other immunomodulators. Plasmapheresis is particularly effective when disintoxication therapy is required in this category of patients.

Conclusions

1. Plasmapheresis is indicated for surgical patients with vasculitis and ischemic intoxication in the presence of high levels of circulating immune

complexes, complement C1 inhibitor, abnormal levels of T-cytotoxic lymphocytes and low levels of neutrophil phagocytosis.

2. The indication to carry out plasmapheresis in this category of patients must be determined by the complex of clinical and laboratory findings and instrumental study. The analysis of the patient immune state at the cell-mediated and humoral level is compulsory.

3. The application of plasmapheresis in surgical patients having vascular inflammatory conditions proved quite effective and at times an indispensable method to decrease immune vascular inflammation.

References

- Andrievskikh I.A. Effect of immune correction on surgical treatment outcomes in patients with vasculitis and vascular pathology of autoimmune genesis / Andrievskikh I.A., Fokin A.A., Grafov A.A. // *Angiologia and Vascular Surgery*. – 2008. - # 2. – P. 20-26.
- Andrievskikh I.A. Personified immune correction in the treatment of systemic vasculitis in surgical patients: a manual for residents / Andrievskikh I.A., Omelyanuk M.Yu. – Chelyabinsk: Publishers of South Ural state medical university, 2014. – 103, [1] p.: ill.
- Butyanyan K.A. Secondary immune deficiency in surgical patients: rational diagnosis and correction: abstract / Butyanyan K.A.; - Moscow, 2007. – P. 51.
- Gostishchev V.K. General Surgery. / Gostishchev V.K. // A manual for students and lecturers of medical universities. – 5th ed., revised and supplemented. – GEOTAR-Media, 2015. – P. 608.
- Kuzmin V.V. Prevention of atherothrombotic and thromboembolic complications postoperatively in atherosclerotic gangrene. / Kuzmin V.V., Tsaregorodtsev N.A., Yurchenko L.N. // *Surgery*. – 2006. - # 2. – P.60-62.
- Nasonov E.L. Vasculitis and angiopathy. / Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkin N.P. // Yaroslavl, 1999. – P. 616.
- Nasonov E.L. Immunological markers of atherosclerosis / Nasonov E.L. // *Ther. Arch.* -2002. - # 5. – P. 80-85.
- Plechev V.V. Prevention of purulent septic complications in surgery / Plechev V.V., Murseyeva E.N., Timerbulatov V.M., Lasareva D.N. // - M.: Triada X, 2003. – P. 317.
- Pokrovsky A.V. Diagnosis and treatment of nonspecific an aortoarteritis / Pokrovsky A.V., Zotikov A.E., Yudin V.I., Gryaznov O.G. // - M.: Iris, 2003. – P. 144.
- Saifutdinov R.G. Wegener's granulomatosis (a clinical case) / Saifutdinov R.G., Ilesanmi M.A. // *DKMSh*. -2014. # 5. – P. 40-46.
- Shilkina N.P. Systemic vasculitis and atherosclerosis / Shilkina N.P., Dryazhenkov I.V. // *Ther.arch.* – 2007. - #3. – P. 84-92.
- Shlyakhto E.V. Diseases of heart and vessels. Guidelines of European Cardiology Society. Transl. from English / Edit. E.V. Shlyakhto // M.: GEOTAR-Media, 2011. – P. 1480.
- Barnsley L. Anti-cytokine therapies for primary systemic necrotizing vasculitis (Protocol) / Barnsley L., Duchdinder R., Riminton S. // *The Cochrane Collaboration* and published in the Cochrane Library 2010, Issue 1. <http://www.thecochranelibrary.com>.
- Bosch X. Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis / Bosch X., Guilbert A., Espinosa G. // *JAMA*. – 2007. – v.298. – P.655-669.
- Eleftheriou D. Biologic therapy in primary systemic vasculitis of the young / Eleftheriou D., Melo M., Marks S. // *Rheumatology*. – 2009. – v. 48. – P. 978-986.
- Menahem S. Induction and maintenance therapy in ANCA-associated systemic vasculitis / Menahem S. et al. // *Nephrology*. – 2008. - v. 13. – P. 24-36.
- Shashni K. The glycolytic enzymes PGK1 and PKM2 as novel transcriptional targets of PPAR gamma in breast cancer pathophysiology / Shashni K. et al. // *Journal of drug targeting*. In Press, (DOI:103109/196118x.2012.736998).
- Statkute L. Autologous non-myeloablative haematopoietic stem cell transplantation for refractory systemic vasculitis / Statkute L., Oyama Y., Barr W.G. // *Ann Rheum Dis*. – 2008. – v. 67. – P. 991-997.
- Tsuruoka K. MPO-ANCA related vasculitis complicating mucinosa cystadenoma of the pancreas and severe acute pancreatitis after steroid pulse therapy: a case report / Tsuruoka K. et al. // *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. – 2008. – v. 50. – P. 948-953.

УДК: 616.006.04-031.13-021.3

¹Важенин А.В., ²Шаназаров Н.А., ³Шуныко Е.Л.

¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

²РГП «Больница МЦ УДП РК», 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Е-495 №2

³ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54

Некоторые особенности сочетания метакронных полинеоплазий после химиотерапии первой опухоли

Резюме. Актуальность проблемы: увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей среди пациентов после химиотерапии первой опухоли является серьезной проблемой во всем мире. **Цель работы:** Анализ сочетания первично-множественных метакронных опухолей, развившихся после химиотерапии первой опухоли. **Материалы и методы:** Материалом исследования явились архивные данные по лечению 124 больных в Челябинском областном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД), у которых впоследствии после химиотерапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли. Для статистической обработки результатов исследования использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0. **Результаты и обсуждение:** В нашем исследовании наиболее частая локализация первой опухоли в целом отмечена в молочной железе, женских половых органах и коже; вторая опухоль чаще всего была представлена злокачественным новообразованием (ЗНО) кожи, ЗНО органов пищеварения, ЗНО органов дыхания и ЗНО молочной железы. У мужчин первая опухоль чаще всего была представлена ЗНО губы, полости рта и глотки, ЗНО кожи и ЗНО органов дыхания и грудной клетки; вторая опухоль была чаще всего представлена ЗНО органов пищеварения, ЗНО кожи, ЗНО мужских половых органов и ЗНО мочевых путей. У женщин первая опухоль чаще всего была представлена ЗНО молочной железы и ЗНО женских половых органов; вторая опухоль была чаще всего представлена ЗНО кожи, ЗНО молочной железы и ЗНО органов пищеварения. **Выводы:** при диспансерном наблюдении за больными после химиотерапии первой опухоли необходимо назначать дополнительное обследование вышеуказанных органов и систем как «зоны риска» развития второй метакронной опухоли.

Ключевые слова: первично-множественные метакронные злокачественные опухоли, химиотерапия

¹Vazhenin A.V., ²Shanazarov N.A., ³Shunko E.L.

¹South Ural State Medical University, 64 Vorovskogo St., 454092, Chelyabinsk, Russia

²RSE "MC Hospital UDP Kazakhstan", E-495 №2 St., 010000, Astana, Republic of Kazakhstan

³Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya St., 625023, Tyumen, Russia

Some features combination polyneoplasia metachronous after chemotherapy FIRST tumor

Abstract. Background: increase in the number of cases of multiple primary tumors in patients after chemotherapy first tumor is a serious problem worldwide. **Aim:** analyze the combination of metachronous multiple primary tumors that developed after chemotherapy of the first tumor. **Materials and Methods:** The material of the study are historical data on the treatment of 124 patients in the Chelyabinsk Regional Oncology Center, who later after chemotherapy of the tumor first appeared metachronous multiple primary tumors. Statistical analysis of the results of the research program using IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0. **Results and Discuss:** In our study, the most frequent localization of the tumor in the first generally observed in the breast, female genital organs and skin; the second tumor was most often represented by skin cancer, cancer of the digestive system, respiratory cancer and breast cancer. In men, the first tumor was often represented by a cancer of the digestive system, skin cancer, cancer of male reproductive organs and cancer of urinary tract. In women, the first tumor was most often presented with breast cancer and cancer of the female reproductive organs; the second tumor was often represented by skin cancer, breast cancer and cancer of the digestive system. **Conclusions:** at the dispensary observation of patients after the first tumor chemotherapy is necessary to appoint an additional examination of the above organs and systems as a "zone of risk" of developing a second metachronous tumors.

Key words: primary metachronous multiple cancers, chemotherapy

Контактное лицо:

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич,

д.м.н, главный онколог. Больница медицинского центра Управления делами президента Республики Казахстан. 010000, РК, г. Астана, район Есиль, ул. Е-495, № 2 (уд. Орынбор, южнее ул. № 31), тел. +77017321113, e-mail: nasrulla@inbox.ru

Contact person:

Shanazarov Nasrulla Abdullaevich,

MD, chief oncologist. Hospital Medical Center Office of the President of the Republic of Kazakhstan. E-495 St., number 2, Yesil district, 010000, Astana city, Kazakhstan (sp. Orynbor south st. Number 31), tel. +77017321113, e-mail: nasrulla@inbox.ru

Введение. Во всем мире увеличение числа случаев первично-множественных злокачественных опухолей (ПМ ЗНО) среди пациентов после терапии первой опухоли является серьезной проблемой в последние два десятилетия [1,3,11,12]. Несмотря на то, что во всем мире индуцированные лечением первично-множественные злокачественные опухоли являются одной из основных причин смертности онкологических больных после проведенной лучевой и химиотерапии, они широко и эффективно применяются в лечении злокачественных новообразований как самостоятельно, так и в комбинации друг с другом, несмотря на увеличение количества осложнений и риск развития новой злокачественной опухоли или лейкоза [1,3,4,5,6,8,10,12,14]. При изучении частоты ПМ ЗНО, индуцированных лечением, некоторые авторы указывают на увеличение частоты ПМ ЗНО среди наблюдаемых пациентов по сравнению с ожидаемыми, в том числе лейкемии, связанной, по мнению авторов, в числе прочих факторов, и с предшествующей химиотерапией первой опухоли [13]. В некоторых опубликованных популяционных исследованиях также указывалось на более частое развитие лейкоза у больных после химиотерапии, с различной частотой в зависимости от применяемого цитотоксического препарата [7,8,9].

Цель исследования. Провести анализ сочетания первично-множественных метакронных опухолей, развившихся после химиотерапии первой опухоли.

Материалы и методы. Материалом исследования явились архивные данные по лечению 124 больных в Челябинском областном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧО-КОД), у которых впоследствии после химиотерапии первой опухоли возникли первично-множественные метакронные опухоли. Для класси-

фикации первично-множественных опухолей использовали классификацию С.М. Слинчака [2], согласно которой выделили три подгруппы метакронных опухолей: мультицентрические множественные опухоли в одном органе – 8,9% (11 больных), системные опухоли и опухоли парных органов – 36,3% (45 больных), несистемные множественные опухоли различных органов – 54,8% (68 больных).

Статистический анализ проводился с помощью методов описательной статистики: определение среднего, минимального, максимального значения, медианы, 95% доверительного интервала. Сравнение полученных данных осуществлялось после анализа вида распределения. При параметрическом распределении данные сравнивали методом проверки статистических гипотез – t-критерий Стьюдента для независимых выборок и t-тест Уэлча (Welch's t-test). При непараметрическом распределении – с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сопоставление трех и более независимых групп осуществляли методом сравнения (независимых групп) по Краскелу–Уоллису. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. Для сравнения независимой переменной в более чем в двух выборках выполняли дисперсионный анализ (ANalysis Of Variance, ANOVA). Для определения критерия однородности дисперсий применяли статистику Ливиня (однофакторный дисперсионный анализ), определяли Критерий Фишера равенства дисперсий (F) и робастные критерии равенства средних (Статистика Уэлча и Брауна-Форсайта). Для независимых категориальных (бинарных) данных использовали метод таблиц сопряжения (англ. contingency tables). Сравнение групп по качественному признаку выполняли с использованием двустороннего критерия статистической значимости и методом построения таблиц сопряженности с последующим анализом точного

теста Фишера (англ. Fisher's exact test) или хи-квадрат (χ^2) теста (англ. chi-square test; или «хи-квадрат Пирсона», англ. Pearson's chisquare). Если ожидаемые значения после составления таблиц сопряженности при сопоставлении качественных признаков не превышали 5, то их сравнение проводилось с помощью точного критерия Фишера попарно. Дополнительно выполняли многофакторный анализ данных – множественные сравнения показателей по Геймс-Хьюэллу. Оценка выживаемости (survival) в группах проводилась путем построения таблиц дожития (mortality table) и кривых по методу Каплана-Мейера (Kaplan-Meier method). Для статистической обработки результатов исследования использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0.

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных на момент установления диагноза первой опухоли составил 55,79 лет (95% ДИ 53,96 – 57,62 лет). Интервал времени от появления первой опухоли до второй составил в среднем 45,21 мес (95% ДИ 39,76 – 50,66 мес), а от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли – 38,72 мес (95% ДИ 33,61 – 43,84 мес). В подгруппах живых (101 человек) и умерших (23 человека) больных интервал времени от начала химиотерапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем, соответственно 40,59 мес (95% ДИ 34,38 – 46,79 мес) и 19,26 мес (95% ДИ 11,72 – 26,81 мес). При анализе сроков возникновения второй опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) для сроков возникновения второй опухоли от начала химиотерапии были получены достоверные различия вышеуказанного показателя в группах живых и умерших больных ($p=0,012$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия

Таблица №1
Сочетания первично-множественных метатрехонных опухолей после химиотерапии первой опухоли

Локализация 1 опухоли	Количество	Всего	Локализация 2 опухоли											Карцинома in situ					
			ЗНО губы, полости рта и глотки (C00-C14)	ЗНО женских половых органов (C51-C58)	ЗНО кожи (C43-C44)	ЗНО лимфатической, кровеносной и родственных им тканей (C81-C96)	ЗНО мезотелиальной и мягких тканей (C45-C49)	ЗНО молочной железы (C50)	ЗНО мочевых путей (C64-C68)	ЗНО мужских половых органов (C60-C63)	ЗНО неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (C76-C80)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30-C39)	ЗНО органов пищеварения (C15-C26)		ЗНО щитовидной железы и др. эндокринных желез (C73-C75)				
ЗНО губы, полости рта и глотки (C00-C14)	абс.	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	ож.* %	1,0 0,8	0,0 0,8	0,0 0,0	0,0 0,0	0,2 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,3 0,0	0,1 0,0	0,1 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,1 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0
ЗНО женских половых органов (C51-C58)	абс.	22	0	1	3	3	1	1	1	7	1	0	0	0	5	3,2	4,0	0	0
	ож. %	22,0 17,7	0,4 0,0	2,3 0,8	1,4 2,4	4,2 2,4	0,4 0,8	1,6 0,8	0,9 0,0	5,8 5,7	1,6 0,8	0,9 0,0	0,2 0,0	0,0 0,0	3,2 4,0	0,4 0,8	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0
ЗНО лимфатической, кровеносной и родственных им тканей (C81-C96)	абс.	18	1	2	5	2	0	0	2	2	3	1	1	1	1	2,6	0,8	0	0
	ож. %	18,0 14,5	0,3 0,8	1,9 1,6	1,2 1,6	3,5 4,0	0,3 0,0	1,3 2,4	0,7 0,8	4,8 1,6	1,3 2,4	0,7 0,8	0,1 0,8	0,1 0,8	2,6 0,8	0,3 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0
ЗНО молочной железы (C50)	абс.	54	0	8	10	1	1	1	1	24	3	0	0	0	2	7,8	1,6	1	1
	ож. %	54,0 43,7	0,9 0,0	5,6 6,5	10,4 8,0	10,4 8,0	0,9 0,8	0,8 0,8	0,8 0,8	14,3 19,3	3,9 2,4	2,2 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	2,2 2,4	0,9 1,6	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0
ЗНО мочевых путей (C64-C68)	абс.	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1	0,0	0	0
	ож. %	1,0 0,8	0,0 0,0	0,1 0,0	0,1 0,0	0,2 0,8	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,3 0,0	0,1 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,1 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0
ЗНО мужских половых органов (C60-C63)	абс.	5	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	ож. %	5,0 4,0	0,1 0,0	0,5 0,0	1,0 0,8	1,0 0,8	0,1 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	1,3 0,0	0,4 1,6	0,2 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,2 0,8	0,7 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,1 0,0
ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30-C39)	абс.	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,3	0,8	0	0
	ож. %	2,0 1,6	0,0 0,0	0,2 0,0	0,4 0,8	0,4 0,8	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,5 0,0	0,1 0,0	0,1 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	0,1 0,0	0,3 0,8	0,0 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0
ЗНО органов пищеварения (C15-C26)	абс.	21	0	2	3	1	0	0	0	0	0	4	0	0	9	3,0	7,3	1	1
	ож. %	21,0 16,9	0,3 0,0	2,2 1,6	4,0 2,4	1,3 0,8	0,3 0,0	0,0 0,0	0,0 0,0	5,5 26,7	1,5 7,3	0,8 3,2	0,2 0,0	0,2 0,0	0,8 0,8	3,0 7,3	0,0 0,0	0,0 0,0	0,3 0,8
Всего	абс.	124	2	13	24	8	2	2	2	33	9	5	1	5	18	2	2	2	2
	ож. %	124,0 100,0	2,0 1,6	13,0 10,5	24,0 19,3	8,0 6,5	2,0 1,6	2,0 1,6	2,0 1,6	33,0 26,7	9,0 7,3	5,0 4,0	1,0 0,8	5,0 4,0	18,0 14,5	2,0 1,6	2,0 1,6	2,0 1,6	2,0 1,6

* - ожидаемое количество

между средними значениями срока развития второй опухоли от начала химиотерапевтического лечения в 10 раз выше, чем внутригрупповая дисперсия (Критерий Фишера равенства дисперсий (F) = 10,028; p = 0,002).

При оценке интервала времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли с учетом классификации было определено, что вышеуказанный интервал составил: для мультицентрических множественных опухолей в одном органе – 33,09 мес (95% ДИ 20,55 – 45,63 мес); для системных опухолей и опухолей парных органов – 47,38 мес (95% ДИ 40,00 – 54,75 мес); для несистемных множественных опухолей различных органов – 45,74 мес (95% ДИ 37,17 – 54,30 мес). При анализе сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) достоверные различия вышеуказанного показателя в подгруппах пациентов получены не были (p = 0,110). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями сроков возникновения второй опухоли от появления первой опухоли всего в 0,98 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (F = 0,980; p = 0,378).

В среднем в группе пациентов, получивших химиотерапию первой опухоли, пациенты прожили 76,48 мес (95% ДИ 68,77 – 84,19 мес) от момента установки диагноза первой опухоли, 67,76 мес (95% ДИ 60,24 – 75,28 мес) от начала лечения первой опухоли и 31,02 мес (95% ДИ 25,75 – 36,29 мес) от момента появления второй опухоли.

Сочетания первично-множественных метакронных опухолей, развившихся после химиотерапии первой опухоли, представлены в табл. №1. Наиболее частая локализация первой опухоли отмечалась в молочной железе (43,7%), женских половых органах (17,7%), органах пищеварения (16,9%), лимфоидной, кроветворной и родственных им тканях (14,5%). Вторая опухоль чаще всего имела локализацию в молочной железе (26,7%), коже (19,3%), органах пищеварения (14,5%) и женских половых органах (10,5%). Другие локализации второй опухоли отмечались от 0,8% до 7,3%. Более подробно сочетание первично-множественных метакронных опухолей после химиотерапии первой опухоли представлено в табл. №1. При анализе сочетания первично-множественных метакронных опухолей после химиотерапии первой опухоли необходимо

отметить, что вышеуказанное распределение локализаций процесса подтверждают статистически значимые различия по критерию χ^2 (χ^2 = 285,494; p = 0,000).

При анализе сочетания ведущих локализаций первой опухоли и вторых метакронных опухолей, развившихся после химиотерапии первой опухоли в целом по группе, определено, что ЗНО молочной железы (43,7% в общей структуре локализации первой опухоли) в 44,4% случаев сочеталось с ЗНО молочной железы, в 18,5% - с ЗНО кожи, в 14,8% - с ЗНО женских половых органов. ЗНО женских половых органов (17,7% в структуре локализации первой опухоли) в 31,8% случаев сочеталось с ЗНО молочной железы, в 22,7% - с ЗНО органов пищеварения и по 13,6% - с ЗНО кожи и ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей. ЗНО органов пищеварения (16,9% в структуре локализации первой опухоли) в 42,9% случаев сочеталось с ЗНО органов пищеварения, в 19,0% - с ЗНО мужских половых органов и в 14,3% - с ЗНО кожи. ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (14,5% в структуре локализации первой опухоли) в 27,8% сочеталось с ЗНО кожи, в 16,7% - с ЗНО мочевых путей и по 11,1% - с ЗНО молочной железы, ЗНО женских половых

Таблица №2

Локализация первично-множественных метакронных опухолей у мужчин и женщин после химиотерапии первой опухоли

Локализация	1 опухоль				2 опухоль			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЗНО губы, полости рта и глотки (C00-C14)	1	3,9	-	-	1	3,9	1	1,0
ЗНО органов пищеварения (C15-C26)	13	50,0	8	8,2	6	23,0	12	12,3
ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30-C39)	2	7,7	-	-	1	3,9	4	4,1
ЗНО мужских половых органов (C60-C63)	5	19,2	-	-	5	19,2	-	-
ЗНО мочевых путей (C64-C68)	1	3,9	-	-	5	19,2	4	4,1
ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96)	4	15,3	14	14,3	2	7,7	6	6,1
ЗНО молочной железы (C50)	-	-	54	55,1	-	-	33	33,7
ЗНО женских половых органов (C51-C58)	-	-	22	22,4	-	-	13	13,3
ЗНО кожи (C43-C44)	-	-	-	-	5	19,2	19	19,4
Карцинома in situ	-	-	-	-	1	3,9	1	1,0
ЗНО мезотелиальной и мягких тканей (C45-C49)	-	-	-	-	-	-	2	2,0
ЗНО щитовидной железы и др. эндокринных желез (C73-C75)	-	-	-	-	-	-	2	2,0
ЗНО неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (C76-C80)	-	-	-	-	-	-	1	1,0
Всего	26	100,0	98	100,0	26	100,0	98	100,0

Таблица №3

Сочетания первично-множественных метакронных опухолей после химиотерапии первой опухоли у мужчин

Локализация 1 опухоли	Количество	Всего	Локализация 2 опухоли							
			ЗНО губы, полости рта и глотки (C00-C14)	ЗНО кожи (C43-C44)	ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96)	ЗНО мочевых путей (C64-C68)	ЗНО мужских половых органов (C60-C63)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30-C39)	ЗНО органов пищеварения (C15-C26)	Карцинома in situ
ЗНО губы, полости рта и глотки (C00-C14)	абс. ож.* %	1 1,0 3,9	1 0,0 3,9	0 0,2 0,0	0 0,1 0,0	0 0,2 0,0	0 0,2 0,0	0 0,0 0,0	0 0,2 0,0	0 0,0 0,0
ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96)	абс. ож. %	4 4,0 15,3	0 0,2 0,0	0 0,8 0,0	0 0,3 0,0	3 0,8 11,4	1 0,8 3,9	0 0,2 0,0	0 0,9 0,0	0 0,2 0,0
ЗНО мочевых путей (C64-C68)	абс. ож. %	1 1,0 3,9	0 0,0 0,0	1 0,2 3,9	0 0,1 0,0	0 0,2 0,0	0 0,2 0,0	0 0,0 0,0	0 0,2 0,0	0 0,0 0,0
ЗНО мужских половых органов (C60-C63)	абс. ож. %	5 5,0 19,2	0 0,2 0,0	1 1,0 3,9	1 0,4 3,9	2 1,0 7,7	0 1,0 0,0	1 0,2 3,9	0 1,2 0,0	0 0,2 0,0
ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30-C39)	абс. ож. %	2 2,0 7,7	0 0,1 0,0	1 0,4 3,9	0 0,2 0,0	0 0,4 0,0	0 0,4 0,0	0 0,1 0,0	1 0,5 3,9	0 0,1 0,0
ЗНО органов пищеварения (C15-C26)	абс. ож. %	13 13,0 50,0	0 0,5 0,0	2 2,5 7,7	1 1,0 3,9	0 2,5 0,0	4 2,5 15,3	0 0,5 0,0	5 3,0 19,2	1 0,5 3,9
Всего	абс. ож. %	26 26,0 100,0	1 1,0 3,9	5 5,0 19,2	2 2,0 7,7	5 5,0 19,2	5 5,0 19,2	1 1,0 3,9	6 6,0 23,0	1 1,0 3,9

* - ожидаемое количество

органов, ЗНО мезотелиальной и мягких тканей. Достоверность сочетания ведущих локализаций опухолей подтвердили статистически значимые различия по критерию χ^2 ($\chi^2 = 285,494$; $p = 0,000$).

Локализация первично-множественных метакронных опухолей после химиотерапии первой опухоли у мужчин и женщин представлена в табл. № 2. При анализе сочетания первично-множественных метакронных опухолей после химиотерапии первой опухоли у мужчин и женщин раздельно, необходимо отметить, что у мужчин первая опухоль была чаще всего представлена ЗНО органов пищеварения – в 50,0% случаев, ЗНО мужских половых органов – в 19,2% и ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей – в 15,3% случаев. У женщин первая опухоль чаще всего была представлена ЗНО молочной железы и ЗНО женских

половых органов, соответственно в 55,1% и 22,4% случаев (табл. № 2). Локализация второй опухоли у мужчин в 23,0% случаев была представлена ЗНО органов пищеварения, ЗНО кожи, ЗНО мужских половых органов и ЗНО мочевых путей – по 19,2% случаев. У женщин вторая опухоль в 33,7% случаев была представлена ЗНО молочной железы, ЗНО кожи – в 19,4%, ЗНО женских половых органов – в 13,3% (табл. № 2).

Более подробно сочетание первично-множественных метакронных опухолей у мужчин и женщин после химиотерапии первой опухоли представлено в табл. №№ 3 и 4. Сочетание локализаций первично-множественных метакронных опухолей после химиотерапии первой опухоли как у мужчин, так и у женщин подтвердили статистически значимые различия по критерию χ^2 ($\chi^2 = 103,426$; $p =$

$0,047$ и $\chi^2 = 157,038$; $p = 0,001$ соответственно для мужчин и женщин).

Выводы.

1. Наиболее частая локализация первой опухоли в целом отмечена в молочной железе, женских половых органах и коже; вторая опухоль чаще всего была представлена ЗНО кожи, ЗНО органов пищеварения, ЗНО органов дыхания и ЗНО молочной железы.

2. У мужчин первая опухоль была чаще всего представлена ЗНО губы, полости рта и глотки, ЗНО кожи и ЗНО органов дыхания и грудной клетки; вторая опухоль была чаще всего представлена ЗНО органов пищеварения, ЗНО кожи, ЗНО мужских половых органов и ЗНО мочевых путей.

3. У женщин первая опухоль чаще всего была представлена ЗНО молочной железы и ЗНО женских по-

Таблица №4
Сочетания первично-множественных метастатических опухолей после химиотерапии первой опухоли у женщин

Локализация 1 опухоли	Количество	Локализация 2 опухоли											
		ЗНО губы, полости рта и глотки (C00-C14)	ЗНО женских половых органов (C51-C58)	ЗНО кожи (C43-C44)	ЗНО лимфатической, кровеносной и родственных им тканей (C81-C96)	ЗНО мезотелиальной и мягких тканей (C45-C49)	ЗНО молочной железы (C50)	ЗНО мочевых путей (C64-C68)	ЗНО неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (C76-C80)	ЗНО органов дыхания и грудной клетки (C30-C39)	ЗНО органов пищеварения (C15-C26)	ЗНО щитовидной железы и др. эндокринных желез (C73-C75)	Карцинома in situ
ЗНО женских половых органов (C51-C58)	абс.	0	1	3	3	1	7	1	0	0	5	1	0
	ож.*	0,2	2,9	4,3	1,3	0,4	7,4	0,4	0,2	0,9	2,7	0,4	0,2
	%	0,0	1,0	3,1	3,1	1,0	7,1	1,0	0,0	0,0	5,1	1,0	0,0
ЗНО лимфатической, кровеносной и родственных им тканей (C81-C96)	абс.	1	2	5	2	0	2	0	1	0	1	0	0
	ож.*	0,1	1,9	2,7	0,9	0,3	4,7	0,3	0,1	0,6	1,7	0,3	0,1
	%	1,0	2,0	5,1	2,0	0,0	2,0	0,0	1,0	0,0	1,0	0,0	0,0
ЗНО молочной железы (C50)	абс.	0	8	10	1	1	24	1	0	3	2	1	1
	ож.*	0,6	7,2	10,5	3,3	1,1	18,2	1,1	0,6	2,2	6,6	1,1	0,6
	%	0,0	8,2	10,2	1,0	1,0	24,5	1,0	0,0	3,1	2,0	1,0	1,0
ЗНО органов пищеварения (C15-C26)	абс.	0	2	1	0	0	0	0	0	1	4	0	0
	ож.*	0,1	1,1	1,6	0,5	0,2	2,7	0,2	0,1	0,3	1,0	0,2	0,1
	%	0,0	2,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	4,1	0,0	0,0
Всего	абс.	1	13	19	6	2	33	2	1	4	12	2	1
	ож.*	1,0	13,0	19,0	6,0	2,0	33,0	2,0	1,0	4,0	12,0	2,0	1,0
	%	1,0	13,3	19,4	6,1	2,0	33,7	2,0	1,0	4,1	12,3	2,0	1,0

* - ожидаемое количество

ловых органов; вторая опухоль была чаще всего представлена ЗНО молочной железы, ЗНО кожи и ЗНО женских половых органов.

4. На основании вышеуказанного, при диспансерном наблюдении за больными после химиотерапии первой опухоли необходимо назна-

чать дополнительное обследование вышеуказанных органов и систем как «зоны риска» развития второй метакральной опухоли.

Литература

1. Важенин А.В. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей / Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А. и др. // Челябинск: Изд-во «Иероглиф», 2000. – 213 с.
2. Слинчак С.М. Множественные злокачественные опухоли. / Слинчак С.М. // Киев: «Здоровье», 1968. – 192 с.
3. Шунько Е.Л. Проблема риска развития первично-множественного рака после лучевой и химиотерапии первой опухоли в современной англоязычной литературе // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/120-16901> (дата обращения: 16.01.2015).
4. Bartkowiak D. Second cancer after radiotherapy, 1981-2007 / Bartkowiak D., Humble N., Suhr P. et al. // Radiotherapy and Oncology. - 2012. - v. 105. - P. 122-126.
5. Berrington de Gonzalez A. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. / Berrington de Gonzalez A., Curtis R., Gilbert E. et al. // Br. J. Cancer. - 2010. - v. 102. - P. 220-226.
6. Berrington de Gonzalez A. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries / Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Kry S.F. et al. // Lancet Oncol. - 2011. - v. 12. - P. 353-360.
7. De Vathaire F. Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment. / De Vathaire F. // Br. J. Cancer. - 1999. - v. 79. - P. 1884-1893.
8. Guerin S. Concomitant chemo-radiotherapy and local dose of radiation as risk factors for second malignant neoplasms after solid cancer in childhood: a case-control study. / Guerin S., Guibout C., Shamsaldin A. // Int. J. Cancer. - 2007. - v. 120. - P. 96-102.
9. Haddy N. Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood. / Haddy N. // Eur. J. Cancer. - 2006. - v. 42. - P. 2757-2764.
10. Koh E.J. A comparison of mantle versus involvedfield radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: reduction in normal tissue dose and second cancer risk. / Koh E.J., Tran T.H., Heydarian M. et al. // Radiation. Oncol. - 2007. - v. 2. - P. 13.
11. Rubino C. Radiation dose chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. / Rubino C. // Brit. J. Cancer. - 2003. - v. 89. - P. 840-846.
12. Shin D.W. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study / Shin D.W., Baik Y.Ji., Kim Y.W. et al. // Patient Education and Counseling. - 2011. - v. 85. - P. 74-78.
13. Travis L.B. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. / Travis L.B. // Cancer Res. - 1996. - v. 56. - P. 1564-1570.
14. Tubiana M. Long-term results of the EORTC randomized study of irradiation and vinblastine in clinical stages I and II of Hodgkin's disease. / Tubiana M., Henry-Amar M., Hayat M. et al. // Eur. J. Cancer. - 1979. - v. 15. - P. 645-657.

УДК: 614.2

¹Дубинин Н.Д., ²Ягудин Р.Х

¹Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, 105064, Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, строение 1

²Республиканская клиническая больница, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138

Анализ затрат и эффективности деятельности медицинских организаций при внедрении систем менеджмента качества и прохождении международной сертификации

Резюме. Цель работы: — оценить влияние внедрения систем менеджмента качества и прохождения международной сертификации на качество медицинской деятельности организаций, а также выявить эффективность их деятельности в динамике после начала применения данных механизмов. Отдельный раздел исследования посвящен оценке затрат на данные мероприятия. **Материалы и методы:** комплексная методология, включающая анализ показателей деятельности, в том числе показателей качества медицинской помощи, а также исследование затрат медицинских организаций на данные мероприятия. **Объект исследования:** медицинские организации, внедрившие системы менеджмента качества по ИСО (Международная организация по сертификации) 9001 и прошедшие международную сертификацию. **Предмет исследования:** показатели качества медицинской помощи, уровень прямых затрат медицинских организаций на мероприятия. **Результаты и обсуждение.** Анализ качества и эффективности медицинской деятельности показал высокие результаты на базах исследования. Отмечается достоверная тенденция к улучшению отдельных показателей, остальные находятся на стабильно высоком уровне. Средний уровень прямых затрат на внедрение систем менеджмента качества и прохождения международной сертификации составил для медицинских организаций в РФ — 7 277 610 руб. за весь анализируемый период. Проведенные расчеты относительных показателей — % от годовых затрат организаций на мероприятия показали широкий разброс оценок по данным разных исследований, однако среднее значение составило 0,3 %.

Ключевые слова: система менеджмента качества, качество медицинской помощи международная сертификация, анализ определения затрат.

¹Dubinina N.D., ²Yagudin R.KH.

¹National Research and Scientific Institute of Public Health named after N.A. Semashko, 105064, 12 Vorontsovo pole Str., building 1, Moscow, Russia

²Republican clinical hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 420064, 138 Orenburgskiy Trakt str., Kazan, Russia

An analysis of the costs and effectiveness of health care organizations in the implementation of quality management systems and the passage of international certification

Abstract. Aim: to assess the healthcare quality dynamic and to count the costs of quality management system implementation and ISO (International Organization for Standardization) accreditation. **Materials and Methods:** mixed methods design incorporating the healthcare quality measuring, its analysis in dynamic, cost-identification analysis. **Participants:** 3 ISO accredited public hospitals in Russian regions. **Subjects for study:** the quality indicators, the direct QMS (Quality Management Systems) implementation and accreditation costs. **Results and discussion:** there were high results in all hospitals and some health care quality index reliable growth (e.g. patient satisfaction index). Another quality indicators were persistently high. The average accreditation costs level was 7 277 610 RUB (112 000 US \$ on 13.05.2016) for a full accreditation period (approx. 4 years) in Russian hospitals. The relative costs were wide varied in different studies, but average value is 0,3% of total operating per year.

Key words: quality management system, health care quality, hospital accreditation, cost — identification analysis.

Контактное лицо.

Дубинин Николай Дмитриевич

аспирант, Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, г. Москва, 105064, ул. Воронцово поле, д. 12, строение 1, тел. +7-916-137-51-00, e-mail: 9161375100@mail.ru

Contact person.

Dubinin Nikolay Dmitrievich

postgraduate aspirant, National Research and Scientific Institute of Public Health named after N.A. Semashko, 105064, 12 Vorontsovo pole Str., building 1, Moscow, Russia, tel. +7-916-137-51-00, e-mail: 9161375100@mail.ru

Введение. Учитывая весьма неблагоприятный уровень состояния здоровья населения РФ и постоянные условия ограниченного финансирования системы здравоохранения, чрезвычайно актуальной остается проблема качества медицинской помощи (КМП). В данных обстоятельствах крайне важен международный опыт управления КМП, и в частности опыт использования такого механизма, как проведение международной сертификации (МС).

В зарубежном здравоохранении уже долгие годы для управления в отдельных организациях и на государственном уровне используются различные механизмы повышения качества. Одним из таких механизмов является международная сертификация медицинских организаций (МО), которая предполагает предшествующее созданию систем менеджмента качества (СМК). Эти 2 последовательных процесса мы рассматриваем, как единое целое в связи с тем, что внедряемая СМК должна быть рабочей, т.е. эффективно функционировать, что и удостоверяется присуждением сертификата. Это значительно повышает надежность создаваемой подсистемы управления. О её существовании в организации должно быть известно потребителям, для чего также проводится сертификация.

Государственная Программа развития здравоохранения Российской Федерации, утвержденная Постановлением Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 года № 294, предполагает внедрение системы управления качеством медицинских услуг в 2015-16 гг. в 90%, а в последующие годы в 95% МО.

В России к настоящему времени существует опыт использования ряда подобных организационных технологий. Уже долгие годы некоторые передовые МО внедряют у себя СМК [3,7]. Последние годы отдельные организации проходят

аккредитацию в соответствии с международными стандартами JCI (Joint Commission International).

При этом до настоящего времени остаются открытыми ряд ключевых вопросов создания данных систем:

- Кто должен внедрять и как?
- Каковы источники финансирования данных систем и сколько составляет их стоимость?
- Каковы преимущества, которые дает применение данных систем?

Таким образом, остается неясным должно ли создание СМК проводиться самими медицинскими организациями, либо модель СМК выбирает орган управления здравоохранением. Должен ли последний осуществлять контроль за эффективностью работы данных систем? Нужно ли в обязательном порядке проводить сертификацию данных систем? На все предшествующие

может помочь ответ на вопрос — действительно ли внедрение СМК и международная сертификация приводят к реальному повышению КМП?

В медицинском сообществе нет единого понимания пользы от внедрения данных механизмов. Не ясны сложные связи и механизмы воздействия подобных организационных технологий на лечебный процесс. Тем более применим методологический подход, прослеживающий результаты от внедрения медицинских технологий «до и после».

Важной задачей становится также анализ затрат на внедрение и поддержание подобных систем. Лица, принимающие решения, должны обладать информацией об ориентировочном уровне затрат. Это связано с тем, что планирование вне-

Рис. 1. Динамика показателей эффективности деятельности ФГБУ «ФЦТОЭ» г. Чебоксары

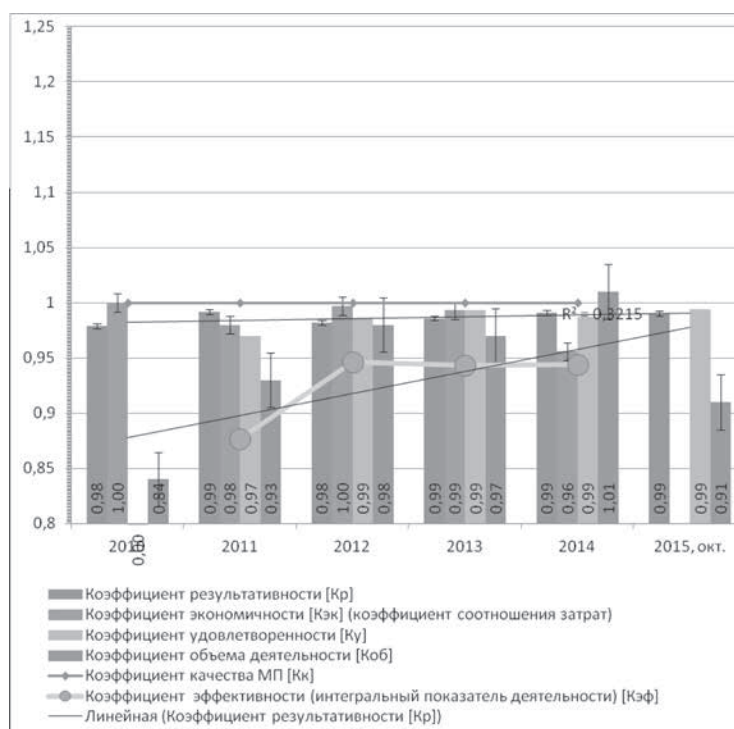


Рис. 2.

Динамика показателей медицинской помощи ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово

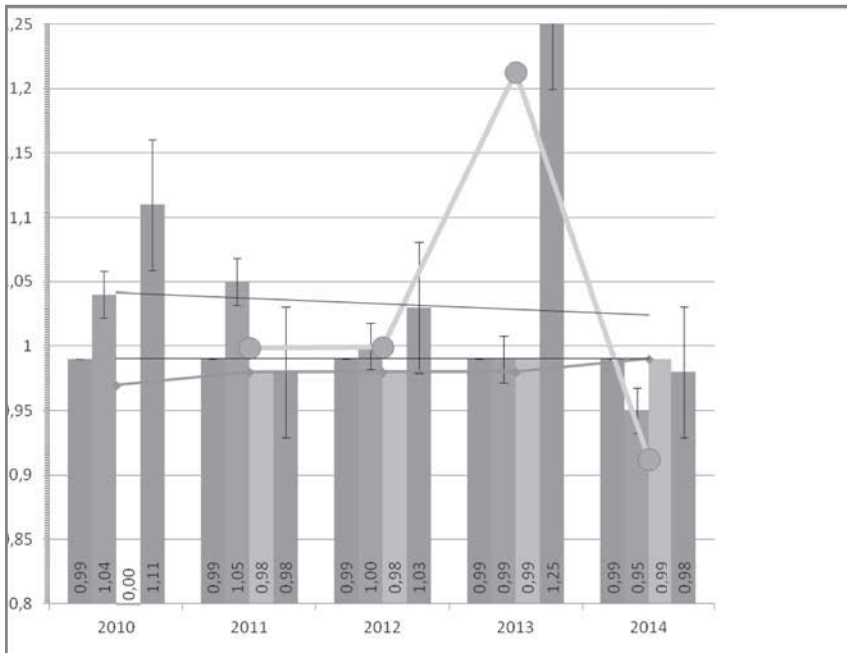
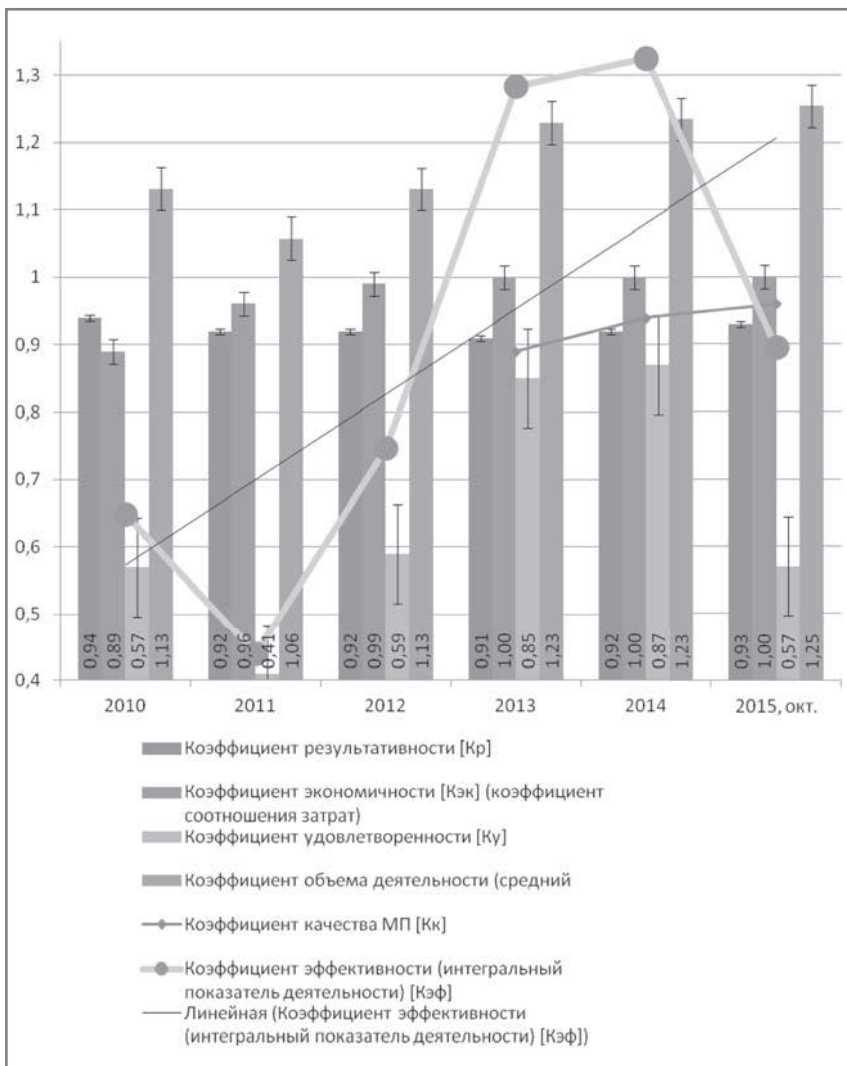


Рис. 3.

Динамика показателей эффективности деятельности РКБ г. Улан Удэ



дрения подобной технологии или её аналогов может выглядеть невозможным без наличия подобных оценок. Отсутствие и закрытость подобной экономической информации существенно тормозит процесс развития данных систем.

Цель исследования: оценить влияние внедрения систем менеджмента качества и проведения международной сертификации на качество медицинской деятельности организаций, определить эффективность их деятельности в динамике после начала применения данных механизмов, а также рассчитать затраты на данные мероприятия.

Базы исследования. Динамика КМП изучалась в период — во время и после внедрения СМК. Рассматривалась деятельность 3-х МО:

1. Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» МЗ РФ (г. Чебоксары). Начало работы центра — в 2009 году. Внедрения СМК — с 2010 года. Сертификат соответствия стандарту ISO 9001-2008 получен в апреле 2011 года.

2. ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово) — включает кардиохирургический стационар на 165 коек и научные отделы. СМК сертифицирована по требованиям стандарта серии ISO 9001-2008 в 2011 году

3. ГАУЗ «РКБ им. Н.А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия (г. Улан-Удэ) — крупная многопрофильная медицинская организация республиканского значения со стационаром на 806 коек и консультативно-диагностической поликлиникой на 100 тысяч посещений в год. Внедрение СМК по ISO 9001-2008 началось в 2009 году, и МО была сертифицирована в 2013 году [5]

Методика. Оценивалась динамика деятельности МО, внедривших СМК и прошедших МС, а также прямые затраты. Оценка эффективности проводилась с использованием отчетных документов, собственных материалов сбора информации (листы сбора информации о качестве медицинской деятельности и затратах), а также данных наблюдений.

Для оценки динамики показателей качества и эффективности до и после прохождения МС использовалась методика, разработанная в Национальном НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко [4]. Проводилась интегральная оценка показателей деятельности. Были получены показатели (см. рис. 1-3), характеризующие:

- Качество медицинской помощи (коэф. качества — Кк). Число случаев полного соблюдения стандартов лечения из числа всех оцениваемых случаев оказания МП (экспертный контроль). *Оценивается отдельно.*

- Медицинская результативность — соотношение всех случаев оказания медицинской помощи и достигнутых результатов (коэф. результативности — Кр).

- Коэффициент удовлетворенности [Ку] — отношение числа удовлетворенных оказанной медицинской помощью к общему числу случаев оказания МП.

- Коэффициент соотношения затрат (коэф. Экономичности — [Кэк] — отношение фактических расходов к плановым.

- Коэффициент объема деятельности [Коб], характеризующий интенсивность деятельности организации и степень выполнения плана.

Произведение последних 4-х показателей формирует коэффициент эффективности (интегральный показатель деятельности), который позволяет получать наглядные результаты, по оценке деятельности МО.

В соответствии с методикой были получены показатели деятельности. В том числе прослеживалась динамика показателя эффективности, линия ее тренда показана на диаграммах. Достоверность различия коэффициентов оценивалась графически (см. рис. 1-3). Линия тренда строилась автоматически. Для анализа использовался программный пакет — Microsoft Excel.

Была выбрана методика анализа затрат по типу определения затрат (cost-identification analysis) [2]. Оценка проводилась в абсолютных

показателях — рублях, которые переводились в доллары США и приводились к 2016 году с использованием индекса дисконтирования. В дальнейшем проводилось сопоставление затрат. Также для большей универсальности полученной информации для широкого круга МО проводился расчет в относительных показателях - % от годовых затрат МО.

Результаты исследования и их обсуждение.

В нашем исследовании мы не ставили себе целью сравнивать МО между собой ввиду их различий в масштабе и специфики медицинской помощи. При этом мы фокусировали внимание на динамике показателей за период с момента внедрения СМК и до прохождения МС. Также рассматривалась динамика деятельности организаций в течение нескольких лет после проведения сертификации (по факту до 2015 года — времени проведения исследования). Это связано с тем, что получение полных результатов от внедрения любых комплексных механизмов повышения качества имеет временной лаг — 1-2 года.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что показатели деятельности МО находятся на очень высоком уровне. Также имеется положительная тенденция со времени начала внедрения сертификации по большинству показателей.

Необходимо отметить, что даже сбор статистической информации, пригодной для целей исследования, начал проводиться со времени подготовки сертификации. За предшествующие годы в МО часто отсутствуют полные данные пригодные

для анализа. Т.е., к примеру, систематическая оценка удовлетворенности пациентов, являющаяся важной характеристикой КМП, начинала собираться и анализироваться в МО вместе с внедрением СМК.

Положительная тенденция отмечается, как по результирующему показателю эффективности, так и по большинству остальных показателей. Особенно это характерно для показателей наиболее важных для нас в соответствии с гипотезой исследования. Это параметры, отражающие медико-социальную эффективность — показатели качества (Кк), результативности МП (Кр) и удовлетворенность пациентов (Ку). Их значения колеблются от 0,98 до 0,99 в зависимости от базы исследования и способа учета статистических данных.

В ряду других выделяются отдельные показатели. Например, коэффициент удовлетворенности [Ку] Республиканской клинической больницы г. Улан-Удэ, который показал существенный рост со времени внедрения СМК (см. рис. 3). Показатели результативности деятельности (Кр) на данной базе несколько ниже — от 0,91 до 0,94, однако это обоснованно для многопрофильного стационара по сравнению со специализированными центрами высокотехнологической помощи.

Показатели качества (Кк) и результативности (Кр) медицинской помощи находятся на значениях близких к 1 или 100% и поэтому увеличиваются недостоверно. Это может быть связано с особенностями системы сбора статистической информации по данным критериям в РФ. При этом даже стабильные значения

Прямые затраты на внедрение СМК и проведение международной сертификации в сопоставлении с долей данных затрат в годовом бюджете медицинских организаций. Уровень затрат приведен к 2015 году.

Источник информации	Затраты, руб.	Доля в затратах годовом бюджете организации, %
1. Собственное маркетинговое исследование	6 859 585	
2. Источник № 1 (США, 2010)	3 535 560	
3. Источник № 2 (США, 2013)	3 043 195	
4. Замбия (Африка) [8]		1,1
5. США (1997) [9]		0,2
6. США (1993) [10]		0,3
7. США (2006) [11]		5*
8. Иркутский диагностический центр (2011)	2 502 700	
9. БСМП г. Набережные Челны	7 400 000	
10. НИИ КПССЗ г. Кемерово	3 161 960	0,06
11. РКБ г. Улан-Удэ	7 191 701	0,152
12. ФЦТОЭ г. Чебоксары	16 131 689	0,0034
В среднем:	6 228 299	0,3
В среднем по РФ:	7 277 610	

данных показателей можно оценивать, как положительный результат от внедрения систем в современных условиях здравоохранения.

Все эти полученные данные подтверждают нашу гипотезу о том, что внедрение подобных управленческих технологий, как СМК, влияет, прежде всего, на качество организации медицинской помощи [2].

Основная критика данных систем состоит в том, что они не имеют клинической направленности и могут не затрагивать непосредственно процесс взаимодействия врач-пациент. В связи с этим будущим применения подобных подходов уже сегодня становится внедрение профессиональных систем аккредитации медицинской деятельности. В их основе лежат подробные стандарты качества лечения и необходимость прохождения процедуры аккредитации под контролем квалифицированных экспертов.

К адаптированным для отрасли здравоохранения можно отнести «модель улучшений» Института совершенствования медицинской помощи (США), национальные стандарты аккредитации (Австралия) и стандарты Joint Commission International (США) [1]. Последняя система нашла своё применение в отдельных МО РФ. При этом данные организации также заявляют о собственном позитивном опыте с точки зрения медицинской деятельности. Ими приводятся данные об улучшении показателей качества и безопасности медицинской деятельности [6].

С целью анализа стоимости внедрения СМК и МС нами был сформирован перечень прямых затрат и проведено маркетинговое исследование [2]. Таким образом, выполнялась предварительная оценка уровня затрат для модельной организации. Для организаций – баз

исследования проводился анализ затрат на внедрение СМК и МС. Для исследования был использован метод определения затрат. На 3-х базах исследования были получены данные о величине затрат на внедрение СМК и МС. В среднем внедрение СМК и подготовка к сертификации занимает 2 года. Далее идет эксплуатация системы, которая сопровождается регулярными процессами ресертификации.

Прямые затраты НИИ КПССЗ г. Кемерово на внедрение и эксплуатацию СМК и МС с 2010 по 2015 год составили 3 161 960 руб. С учетом индекса дефлятора на 2016 год, как это рассчитывалось выше, это составляет 5 011 021 руб. При этом внедрение и подготовка проводились силами коллектива организации без привлечения сторонних консультантов.

Прямые затраты РКБ г. Улан-Удэ на внедрение СМК и МС с 2009 по 2014 год составили 7 191 702 руб. С учетом индекса дефлятора на 2016 год это составит 9 512 097 руб. При этом внедрение и подготовка проводились с 2009 по 2014 год. За данным процессом можно наблюдать по расходам (см. таблицу), основная часть которых пришлась на 2012 - 2013 годы.

Прямые затраты ФЦТОЭ г. Чебоксары на внедрение СМК, МС и работу системы с 2009 по 2014 год составили 12 267 900. С учетом индекса дефлятора на 2016 год сумма составляет 16 131 689 руб.

Итак, средние прямые затраты на внедрение СМК составляют 6 228 299 руб. или 0,3% от годового бюджета организации за весь срок подготовки и прохождения сертификации. Подчитывалась средняя сумма по МО РФ — 7 277 610 руб.

Выводы.

1. Анализ данных в соответствии с комплексной методикой оценки ка-

чества и эффективности медицинской деятельности показал высокие показатели на базах исследования.

2. Отмечается достоверная тенденция к улучшению отдельных показателей деятельности в МО, внедривших СМК и прошедших МС. Остальные показатели находятся на стабильно высоком уровне.

3. Средний уровень прямых затрат на внедрение СМК и прохождение МС составил для МО в РФ - 7 277 610 руб. за весь анализируемый период.

4. Проведенные расчеты относительных показателей — % от годовых затрат МО показали широкий разброс оценок по данным разных исследований, однако среднее значение составило 0,3 % от годового бюджета организации.

Заключение

Сложно переоценить трансляцию подобного передового опыта из систем здравоохранения других стран. Для развития подобных технологий повышения качества в РФ нужно знать, какую пользу они способны принести, как воздействуют на эффективность деятельности МО и КМП. Также необходимым является оценка затрат, понесенных МО, которые уже прошли МС.

Исследование проводилось в рамках выполнения плановой научной темы исследовательской работы (НИР) «Развитие новых направлений повышения качества медицинской деятельности», а также темы «Организационно-экономические механизмы повышения эффективности оказания МП населению» ФГБНУ НАЦИОНАЛЬНОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ ИМ. Н.А. СЕМАШКО. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Литература

1. Дубинин Н.Д. Международная сертификация медицинских организаций // Бюллетень Национального НИИ общественного здоровья РАМН. — 2015. — № 2, С. 68-73.
2. Дубинин Н.Д. Международная сертификация медицинских организаций. Оценка затрат. Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing. — 2015. — С. 66.
3. Князюк Н.Ф. Методология построения интегрированной системы менеджмента медицинских организаций / Князюк Н.Ф., Кицул И.С. // М.: Менеджер здравоохранения. — 2013. — С. 311
4. Линденбратен А.Л. Оценка качества и эффективности деятельности лечебно-профилактических учреждений (методические материалы). (под ред. О. П. Щепин) / Линденбратен А.Л., Зволинская Р.М., Голодненко В.Н. // — М.: Изд. НИИ СГЭ и УЗ им. Н.А. Семашко РАМН. — 1996. — С. 66.
5. Тихомирова И.Ю. Методы вовлечения персонала в систему менеджмента качества в учреждении здравоохранения / Тихомирова И.Ю., Петиченко А.В. // Здравоохранение — 2015. — № 4(4). — С. 94-100.

6. Линденбратен А.Л. Возможности применения различных моделей стандартизации для улучшения качества медицинской деятельности / Кондратова Н.В., Дубинин Н.Д. // Здравоохранение. — 2015. — № 11, С. 74-80.
7. Фомичев Н.Г. Опыт разработки системы менеджмента качества в специализированном лечебном учреждении / Фомичев Н.Г., Садовой М.А., Бедорева И.Ю. // Хирургия Позвоночника. — 2005. — № 3(2). — С. 84-88.
8. Bukonda N. Implementing a national hospital accreditation program: the Zambian experience / Bukonda N., Tavrow P., Abdallah H., Hoffner K, Tembo J. // Int J Qual Health Care. — 2002. — № 14. — P. 7-16.
9. Foster B. A detailed analysis of the costs of a JCAHO survey / Foster B., Gipe B. // Cost Qual Q J. — 1997. — № 3(1). — P. 19-24.
10. Rockwell D. The cost of accreditation: one hospital's experience / Rockwell D., Pelletier L., Donnelly W. // Hosp Cmty Psychiatry. — 1993. — № 44(2). — P. 151-154.
11. Zarkin G. A. The costs of pursuing accreditation for methadone treatment sites: results from a national study / Zarkin G.A., Dunlap L.J., Homs G. // Evaluation review. — 2006. — <http://www.sagepublications.com>. — P. 21.

УДК: 614.2

Ягудин Р.Х., Рыбкин Л.И.

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», 420064, г. Казань, ул.

Оренбургский тракт, д. 138

Состояние и динамика первичной заболеваемости взрослого населения Республики Татарстан

Резюме. В статье представлены результаты многофакторного анализа первичной заболеваемости взрослого населения Республики Татарстан за пятилетний период (2010-2014 годы). Изучена частота различных классов заболеваний в структуре первичной заболеваемости. Дана характеристика первичной заболеваемости взрослого населения по городской и по сельской местности.

Ключевые слова: первичная заболеваемость, классы заболеваний, городская местность, сельская местность

R.KH. Yagudin, L.I. Rybkin

State autonomous health care institution "Republican Clinical Hospital Department of Health of the Republic of Tatarstan", 138 Orenburg tract st., Kazan, Russia, 420064

State and dynamics of primary morbidity of the adult population of the Republic of Tatarstan

Abstract. The article presents the results of multivariate analysis of the primary disease of the adult population of the Republic of Tatarstan for the period of five years (2010-2014) studied the frequency of different classes of diseases in the primary structure of morbidity. The characteristic of primary disease of the adult population according to urban and rural areas.

Keywords: primary morbidity, disease classes, urban areas, rural areas

Контактное лицо:

Ягудин Рамил Хаевич

доктор медицинских наук, кандидат экономических наук, доцент, заместитель главного врача по науке, развитию и организационно-методической работе, тел. 8 (843) 2-31-20-13, e-mail: rkb_nauka@rambler.ru

Contact person:

Yagudin Ramil Haevich

MD, PhD, associate professor, deputy chief medical officer for science, development and organizational and methodical work, tel. 8 (843) 2-31-20-13, e-mail: rkb_nauka@rambler.ru

Всемирная организация здравоохранения определяет заболевание как субъективное или объективное отклонение от нормального физиологического состояния организма человека.

В 2012 году Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения разработало и утвердило новую европейскую стратегию в интересах здоровья населения – «Здоровье-2020». Данная стратегия, основанная на ценностях, заложенных в Конституции Всемирной организации здравоохранения: «обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья являются одним из основных прав всякого человека, независимо от расы, пола, возраста, социального статуса и способности платить» [1].

В настоящее время сохранение и укрепление здоровья населения является крайне актуальной и стоит на повестке дня как никогда прежде. «Факторы, лежащие в основе современного бремени болезней, чрезвычайно сложны и взаимосвязаны, они включают в себя старение, миграцию, стремительный рост неинфек-

ционных заболеваний и психических расстройств, остающиеся проблемы инфекционных заболеваний, проблемы эффективности и финансирования и др.» [1].

Сохранение и укрепление здоровья населения является сферой внимания и ответственности как системы здравоохранения, так и многих других систем и отраслей, поднимающих эту проблему до общегосударственного уровня.

В основе эффективности медицинского раздела работы по сохранению и укреплению здоровья всего населения в целом и каждого человека в отдельности лежит раннее выявление заболеваний.

Информацию о заболеваниях населения органы и учреждения здравоохранения получают прежде всего по результатам обращения людей в медицинские организации. Первичным звеном здравоохранения, куда как правило обращается население за общетерапевтической, специализированной и высококвалифицированной медицинской помощью, является амбулаторно-поликлиническая служба.

Основную информацию о первичной заболеваемости населения дают сведения об обращаемости, которые включают в себя результаты учета всех первичных случаев заболевания, установленной врачами, а также первичных случаев обращений к врачам в амбулаторно-поликлинические учреждения больных с хроническими заболеваниями.

По результатам обращений каждого пациента за медицинской помощью к врачам в амбулаторно-поликлиническую службу заполняется учетная форма 025-10/у-97 «Талон амбулаторного пациента», что является фактом регистрации заболевания и основой для расчета показателей первичной заболеваемости и распространенности болезней (болезненности) населения [2].

Методологические основы и принципы изучения заболеваемости населения, позволившие обосновать и предложить нормативы лечебно-профилактической помощи, были разработаны и реализованы в 60-х-70-х годах XX века в ставших классическими трудах коллективов авторов под руководством И.Д. Богатырева [3, 4].

Таблица 1
Динамика первичной заболеваемости взрослого населения по субъектам Приволжского федерального округа в 2013-2014 гг. в расчете на 1000 взрослого населения ранжировано по итогам 2014 года

№ п/п	Субъекты федерации	Годы		Изменение в 2014 г. по сравнению с 2013 г.
		2013	2014	
	Российская Федерация	799,4	787,1	Снижение на 1,6%
	Приволжский федеральный округ	613,0	610,8	Снижение на 0,4%
1.	Чувашская Республика	776,8	758,0	Снижение на 2,4%
2.	Самарская область	727,9	708,2	Снижение на 2,7%
3.	Республика Башкортостан	632,9	646,6	Рост на 2,2%
4.	Республика Марий Эл	620,4	638,6	Рост на 2,9%
5.	Пермский край	603,8	636,0	Рост на 5,3%
6.	Нижегородская область	605,0	627,5	Рост на 3,7%
7.	Ульяновская область	655,4	622,4	Снижение на 5,0%
8.	Республика Татарстан	598,4	598,4	Без изменений
9.	Удмуртская Республика	604,6	593,9	Снижение на 1,8%
10.	Оренбургская область	577,6	565,5	Снижение на 2,1%
11.	Пензенская область	540,8	527,3	Снижение на 2,5%
12.	Саратовская область	535,9	515,1	Снижение на 3,9%
13.	Кировская область	524,0	497,3	Снижение на 5,1%
14.	Республика Мордовия	476,7	458,7	Снижение на 3,8%

Таблица 2
Динамика первичной заболеваемости взрослого населения (18 лет и старше) Республики Татарстан в 2010-2014 гг. (ранжировано по данным 2014 г.) в расчете на 1000 населения

Наименование классов заболеваний	2010 г.		2014 г.		Изменение в 2014 г по сравнению с 2010 г. (%)
	Показатель	Доля/ранговое место	Показатель	Доля/ранговое место	
Всего по всем классам заболеваний	629,3	100,0	598,1	100,0	Снижение на 5,0%
Болезни органов дыхания	179,3	28,5	175,6	29,4	Снижение на 2,2%
Травмы, отравления и др.	95,5	15,2	100,8	16,9	Рост на 5,5%
Болезни мочеполовой системы	47,9	7,6	49,9	8,3	Рост на 4,2%
Болезни костно-мышечной системы	46,6	7,4	39,5	6,6	Снижение на 15,2%
Болезни кожи и подкожной клетчатки	42,8	6,8	37,2	6,2	Снижение на 13,1%
Болезни системы кровообращения	34,1	5,4	33,6	5,6	Снижение на 1,5%
Болезни органов пищеварения	24,1	3,8	25,0	4,2	Рост на 3,7%
Болезни глаз и его придатков	25,5	4,1	21,5	3,6	Снижениена 15,7%
Инфекционные и паразитарные болезни	27,4	4,4	20,8	3,5	Снижениена 24,1%
Болезни уха и сосцевидного отростка	25,2	4,0	20,5	3,4	Снижениена 18,7%
Болезни нервной системы	13,6	2,2	12,7	2,1	Снижение на 6,6%
Новообразования	11,7	1,9	12,2	2,0	Рост на 4,3%
Болезни эндокринной системы	7,7	1,2	8,9	1,5	Рост на 15,6%
Прочие	47,9	7,5	33,9	5,7	

Нами изучена динамика показателей первичной заболеваемости взрослого населения Республики Татарстан в 2010-2014 годах по материалам территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Татарстан [5] и Государственного автономного учреждения здра-

воохранения «Республиканский медицинский информационно-аналитический центр» [6] в полном соответствии с классами заболеваний, представленным в «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» (МКБ-10) [7].

Первичная заболеваемость взрослого населения Республики Татарстан в расчете на 1000 населения уменьшилась с 629,3 в 2010 году до 598,1 в 2014 году (снижение на 5,0%), что существенно ниже аналогичных показателей по Российской Федерации и по Приволжскому федеральному округу (табл.1). По показателю пер-

вичной заболеваемости взрослого населения среди субъектов Приволжского федерального округа Республика Татарстан занимала 9 место в 2013 году и 8 место в 2014 году. При этом если в 4 субъектах установлен рост показателя заболеваемости на 2,2% – 5,3%, в 9 субъектах установлено снижение показателя на 1,8% – 5,1%, то в Республике Татарстан показатель взрослого населения остается без изменений.

Нами изучена структура первичной заболеваемости взрослого населения республики по классам заболеваний с использованием ранжирования показателей, результаты представлены в табл. 2. Первое ранговое место в структуре первичной заболеваемости занимают болезни органов дыхания (X класс), доля которых в общей заболеваемости, несмотря на снижение показателя, повысилась на 2,2% в 2014 году по сравнению с 2010 годом. Болезни органов дыхания в структуре всех классов заболеваний превышают одну четверть, с тенденцией к росту, составляя 28,5% в 2010 году и 29,4% в 2014 году (Российская Федерация: 1-е ранговое место, 27,4%). Второе ранговое место в структуре первичной заболеваемости занимают травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (XIX класс), частота которых выросла на 5,5% и в

2014 году составила 16,9% (Российская Федерация: 2-е ранговое место, 15,3%). На третьем ранговом месте находятся болезни мочеполовой системы (XIV класс) с ростом за 5 лет на 4,2%. Вышеуказанные 3 класса заболеваний суммарно составляют больше половины первичной заболеваемости (2010 год – 51,3%, 2014 год – 54,6%), что полностью совпадает с аналогичными суммарными данными по Российской Федерации (2014 год – 52,2%). Далее по ранжиру следуют болезни костно-мышечной системы (XIII класс), где за пять лет установлено снижение заболеваемости на 15,2%, затем – болезни кожи и подкожной клетчатки (XII класс), частота которых снизилась на 13,1%. Суммарная доля перечисленных 5 классов заболеваний в первичной заболеваемости взрослого населения незначительно выросла с 65,5% в 2010 году, до 67,4% в 2014 году, то есть составляют две трети. Таким образом, данные классы заболеваний являются наиболее распространенными причинами первичного обращения пациентов в амбулаторно-поликлинические организации.

Нами изучена динамика первичной заболеваемости взрослого населения с учетом расселения: по городской и сельской местности.

Первичная заболеваемость городского взрослого населения респу-

блики в расчете на 1000 населения уменьшилась с 695,8 в 2010 году до 655,9 в 2014 году или на 5,7% (табл. 3). На первом ранговом месте располагаются болезни органов дыхания (X класс), частота которых снизилась на 4,2%, а доля их в общей заболеваемости городского населения выросла на 0,5%. Второе место занимают травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (XIX класс), частота этого класса выросла как в показателях (на 5,9%), так и в доле (на 1,9%). Третье место принадлежит болезням мочеполовой системы (XIV класс) с ростом в показателях (на 7,5%) и в доле (на 1,0%). Названные три класса заболеваний составляют половину всей первичной заболеваемости городского населения с ростом с 52,2% в 2010 году до 55,6% в 2014 году.

Далее в ранжированном перечне классов заболеваний городского взрослого населения располагаются болезни кожи и подкожной клетчатки со снижением на 13,5% и болезни костно-мышечной системы со снижением на 17,3%. Доля этих 5 классов заболеваний составляет две трети в общем показателе заболеваемости городского взрослого населения (2010 год – 66,1%, 2014 год – 68,2%). Интересно отметить, что пять первых, наиболее часто регистрируемых классов заболеваний в первичной за-

Таблица 3
Динамика первичной заболеваемости городского взрослого населения (18 лет и старше) Республики Татарстан в 2010-2014 гг. (ранжировано по 2014 г.)

Наименование классов заболеваний	2010 г.		2014 г.		Изменение в 2014 г по сравнению с 2010 г. (%)
	Показатель	Доля/ ранговое место	Показатель	Доля/ ранговое место	
Всего по всем классам заболеваний	695,8	100,0	655,9	100,0	Снижение на 5,7%
Болезни органов дыхания	203,2	29,2	194,7	29,7	Снижение на 4,2%
Травмы, отравления и др.	108,9	15,7	115,3	17,6	Рост на 5,9%
Болезни мочеполовой системы	50,7	7,3	54,5	8,3	Рост на 7,5%
Болезни кожи и подкожной клетчатки	49,7	7,1	43,0	6,6	Снижение на 13,5%
Болезни костно-мышечной системы	47,5	6,8	39,3	6,0	Снижение на 17,3%
Болезни системы кровообращения	33,1	4,8	32,6	5,0	Снижение на 1,5%
Болезни органов пищеварения	25,2	3,6	26,7	4,1	Рост на 6,0%
Инфекционные и паразитарные болезни	31,6	4,5	23,6	3,6	Снижение на 25,3%
Болезни глаза и его придатков	28,0	4,0	23,2	3,5	Снижение на 17,1%
Болезни уха и сосцевидного отростка	28,2	4,1	22,0	3,4	Снижение на 22,0%
Новообразования	13,2	1,9	13,9	2,1	Рост на 5,3%
Болезни нервной системы	14,8	2,1	13,1	2,0	Снижение на 11,5%
Болезни эндокринной системы	8,7	1,3	10,0	1,5	Рост на 14,9%
Прочие	53,0	7,6	44,0	6,7	

Таблица 4
Динамика первичной заболеваемости сельского взрослого населения (18 лет и старше) Республики Татарстан в 2010-2014 гг. (ранжировано по 2014 г.)

Наименование классов заболеваний	2010 г.		2014 г.		Изменение в 2014 г по сравнению с 2010 г. (%)
	Показатель	Доля/ ранговое место	Показатель	Доля/ ранговое место	
Всего по всем классам заболеваний	422,4	100,0	413,6	100,0	Снижение на 2,1%
Болезни органов дыхания	105,0	24,9	114,5	27,7	Рост на 9,0%
Травмы, отравления и др.	53,7	12,7	54,7	13,2	Рост на 1,7%
Болезни костно-мышечной системы	43,7	10,3	40,3	9,7	Снижение на 7,8%
Болезни системы кровообращения	37,4	8,9	37,0	8,9	Снижение на 7,0%
Болезни мочеполовой системы	39,2	9,3	35,2	8,5	Снижение на 10,2%
Болезни органов пищеварения	20,8	4,9	19,5	4,5	Снижение на 6,2%
Болезни кожи и подкожной клетчатки	21,5	5,1	18,6	4,7	Снижение на 13,5%
Болезни глаза и его придатков	17,6	4,2	16,2	3,9	Снижение на 8,0%
Болезни уха и сосцевидного отростка	15,9	3,8	15,9	3,8	Без изменений
Инфекционные и паразитарные болезни	14,4	3,4	11,7	2,8	Снижение на 18,7%
Болезни нервной системы	9,8	2,3	11,3	2,7	Рост на 15,3%
Новообразования	7,2	1,7	6,9	1,7	Снижение на 4,2%
Болезни эндокринной системы	4,7	1,1	5,7	1,4	Рост на 21,3%
Прочие	31,5	7,5	26,1	6,3	

болеваемости городского населения (X, XIX, XIV, XII, XIII классы) как в 2010 году, так и в 2014 году полностью совпадает с классами заболеваний, преобладающими среди взрослого населения республики.

Первичная заболеваемость сельского взрослого населения в расчете на 1000 населения снизилась с 422,4 в 2010 году до 413,6 в 2014 году или на 2,1% (табл. 4). По результатам ранжирования показателей первичной заболеваемости сельского населения по классам заболеваний установлено, что первые два класса заболеваний совпадают с таковыми среди городского населения. В заболеваемости сельского населения первое ранговое место занимают заболевания органов дыхания (X класс), при этом показатель заболеваемости в 2014 году по сравнению с 2010 годом снизился на 9,0%, а доля заболеваемости данной патологией выросла с 24,9% до 27,7%, то есть у каждого четвертого сельского жителя, впервые обратившегося за амбулаторно-поликлинической помощью, было выявлено заболевание органов дыхания. На втором ранговом месте находятся травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (XIX класс),

частота которых увеличилась как в показателях (на 1,7%), так и в доле (на 1,0%). Третье ранговое место занимают болезни костно-мышечной системы (XIII класс), частота их выявления снизилась на 7,8%. Суммарная доля этих трех классов заболеваний в первичной заболеваемости всего сельского населения за пятилетний период повысилась и в 2014 году превысила пятидесятипроцентный рубеж, составляя 50,6%. На четвертом ранговом месте в 2014 году находятся болезни системы кровообращения (IX класс), которые переместились с пятого места, занимаемого в 2010 году, со снижением в показателях на 7,0%. Пятое ранговое место в 2014 году принадлежит болезням мочеполовой системы (XIV класс), которые спустились с четвертого рангового места, понизившись на 10,2% в показателях и на 0,8% в доле. В 2014 году частота вышеперечисленных пяти классов заболеваний достигла 68% в общем показателе заболеваемости сельского населения. Из остальных классов заболеваний обращает на себя внимание низкая выявляемость болезней нервной системы (VI класс), находящихся на 11 ранговом месте из 13, и новообразований (II класс), занимающих предпоследнее ранговое

место и снизившихся в показателях на 4,2% за пятилетний период.

Нами проведен сравнительный анализ первичной заболеваемости городского и сельского взрослого населения Республики Татарстан в 2010-2014 гг. (табл. 5). Зарегистрированная медицинской статистикой первичная заболеваемость городского населения в 1,6 раза превышает первичную заболеваемость сельского населения как в 2010, так и в 2014 году.

В 2010 году по всем классам заболеваний (за исключением болезней системы кровообращения) первичная заболеваемость сельского населения ниже заболеваемости городского населения от 1,1 раза (болезни костно-мышечной системы) до 2,3 раза (болезни кожи и подкожной клетчатки). Заболеваемость сельского населения ниже заболеваемости городского населения по поводу инфекционных и паразитарных заболеваний в 2,2 раза, по поводу травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин в 2,0 раза, по поводу болезней эндокринной системы и болезней органов дыхания в 1,9 раза, по поводу новообразований в 1,8 раза. Превышение первичной заболеваемости сельского населения над заболеваемостью городского на-

селения имело место только по классу болезней системы кровообращения в 1,1 раза.

В 2014 году первичная заболеваемость сельского населения ниже заболеваемости городского населения по 11 из 13 рассматриваемых классов заболеваний. Наибольшие различия продолжают оставаться по классу болезни кожи и подкожной клетчатки – в 2,3 раза, далее следуют травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин – различие в 2,1 раза, инфекционные и паразитарные болезни и новообразования – разница в 2,0 раза, болезни эндокринной системы – разница в 1,8 раза, болезни органов дыхания – разница в 1,7 раза. Превышение первичной заболеваемости сельского населения над заболеваемостью городского

населения в 2014 году продолжает регистрироваться по классу «болезни системы кровообращения» в 1,1 раза, а также выявилась крайне незначительное (в 1,02 раза) превышение по болезням костно-мышечной системы.

Таким образом, установлено снижение первичной заболеваемости взрослого населения Республики Татарстан на 5,0% за пятилетний период. Это снижение произошло на фоне роста численности взрослого населения на 0,6% и на фоне увеличения доли населения старше трудоспособного возраста в структуре взрослого населения с 25,9% в 2010 году до 28,4% в 2014 году. Наиболее распространенными заболеваниями в структуре первичной заболеваемости взрослого населения являются болезни органов дыхания (X класс),

травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин (XIX класс), болезни мочеполовой системы (XIV класс). Требуется специального изучения причины низкой выявляемости болезней нервной системы (VI класс) и новообразований (II класс). Установлено существенное различие показателя первичной заболеваемости и его структуры по городской и сельской местности.

Представленные материалы свидетельствуют о необходимости повышения внимания к раннему выявлению заболеваний, к полной регистрации всех впервые выявленных заболеваний и изучению причин, приводящих или способствующих в динамике изменению первичной заболеваемости взрослого населения.

Таблица 5
Сравнительный анализ показателей первичной заболеваемости городского и сельского взрослого населения Республики Татарстан в 2010-2014 гг.

Наименование классов заболеваний	2010 г.			2014 г.		
	Городское население	Сельское население	Превышение показателя по городской местности (%)	Городское население	Сельское население	Превышение показателя по городской местности (%)
Всего по всем классам заболеваний	695,8	422,4	+64,7	655,9	413,6	+58,6
Инфекционные и паразитарные болезни	31,6	14,4	+2,2р	23,6	11,7	+2,0р
Новообразования	13,2	7,2	+83,3	13,9	6,9	+2,0р
Болезни эндокринной системы	8,7	4,7	+85,1	10,0	5,7	+75,4
Болезни нервной системы	14,8	9,8	+51,0	13,1	11,3	+15,9
Болезни глаза и его придатков	28,0	17,6	+59,0	23,2	16,2	+43,2
Болезни уха и сосцевидного отростка	28,2	15,9	+77,4	22,0	15,9	+38,4
Болезни системы кровообращения	33,1	37,4	-13,0	32,6	37,0	-13,5
Болезни органов дыхания	203,2	105,0	+93,5	194,7	114,5	+70,0
Болезни органов пищеварения	25,2	20,8	+21,2	26,7	19,5	+36,9
Болезни кожи и подкожной клетчатки	49,7	21,5	+2,3	43,0	18,6	+2,3
Болезни костно-мышечной системы	47,5	43,7	+8,7	39,3	40,3	-2,5
Болезни мочеполовой системы	50,7	39,2	+29,3	54,5	35,2	+54,8
Травмы, отравления и др.	108,9	53,7	+2,0р	115,3	54,7	+2,1р
Прочие	53,0	31,5		44,0	26,1	

Литература:

1. Якаб Ж., Агис Ц. Политика «Здоровье – 2020» в поддержку здоровья и развития в современной Европе / Vestnik. mednet, 2014, № 4 (38).
2. Медицинская документация: учетные формы / Р.А. Хальфин, Е.В. Огрызко, Е.П. Какорина, В.В. Мадьярова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – 64 с.
3. Богатырев И.Д. Заболеваемость городского населения и нормативы лечебно-профилактической помощи. – М.: Медицина, 1967. – 450 с.
4. Богатырев И.Д. Заболеваемость городского населения и нормативы лечебно-профилактической помощи. – М.: Медицина, 1973. – 280 с.

5. Здравоохранение в Республике Татарстан 2014: Стат. Сборник / Татарстанстат. – Казань, 2015. – 154 с.

6. Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан за 2010-2014 годы) / А.Ю. Вафин, В.Г. Шерпугтовский, В.И. Шишмарева, Н.И. Молокович и др. – Казань, 2014. – 268 с.

7. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр // Всемирная организация здравоохранения, 1989 / М.: Медицина, 1995, т. 1-2.

УДК: 616.1+ 615.038

¹Трухан Д.И., ²Сайфутдинов Р.Г.

¹ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 644099, Сибирский Федеральный округ, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12.

²ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. 420073, г. Казань, ул. Муштары, 11.

Цилнидипин (CILNIDIPINE) – блокатор кальциевых каналов L- и N-типа

Резюме: Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов широко используются для лечения артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца благодаря их высокой селективности по отношению к Ca^{2+} каналам L-типа. Однако их применение ограничивается рядом нежелательных эффектов обусловленных специфическим распределением Ca^{2+} каналов L-типа, и, прежде всего, активацией симпатической нервной системы. В представленном обзоре проведен анализ клинических и экспериментальных исследований производного 1,4-дигидропиридина цилнидипина, являющегося единственным в настоящее время блокатором Ca^{2+} каналов L-типа и N-типа.

Ключевые слова: блокаторы кальциевых каналов, цилнидипин

¹Trukhan D.I., ²Saifutdinov R.G.

¹State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 12 Lenina street, Omsk, Russian Federation.

²Kazan State Medical Academy for Postdegree Education. 11 Mushtary St., Kazan, Russian Federation, 420012

Cilnidipine - calcium channel blockers of L- and N-type

Abstract: Dihydropyridine calcium channel blockers are widely used for the treatment of arterial hypertension and coronary heart disease due to their high selectivity for Ca^{2+} L-type channels. However, their use is limited by a number of adverse effects caused by the specific distribution Ca^{2+} L-type channels, and, above all, activation of the sympathetic nervous system. This review analyzes the clinical and experimental studies of 1,4-dihydropyridine derivatives cilnidipine, is the only currently Ca^{2+} channel blocker of L-type and N-type.

Key words: calcium channel blockers, Cilnidipine

Контактное лицо:

Трухан Дмитрий Иванович

профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, доктор медицинских наук, доцент. 644043, г. Омск, ул. Ленина 12, Омский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней и поликлинической терапии. Телефон: 3812-74-44-27. Эл.адрес: dmitry_trukhan@mail.ru

Contact person:

Trukhan Dmitry I.

MD, PhD, professor of the Chair of internal diseases and polyclinic therapy, State educational state-funded institution of higher professional education «Omsk State Medical University» Ministry for Public Health of the Russian Federation. 644043, 12 Lenin st., Omsk. Telephone: 3812-74-44-27.

E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция) — являются гетерогенной группой лекарственных средств, объединяемых одним общим свойством - конкурентным антагонизмом в отношении потенциал-зависимых кальциевых каналов клеточных мембран, но различающихся по ряду свойств: по фармакокинетике, влиянию на частоту сердечных сокращений (ЧСС), тканевой селективности и др. [2, 4].

Ионы кальция (Ca^{2+}) играют важную роль в регуляции различных процессов жизнедеятельности организма. Проникая в клетки, они активируют биоэнергетические процессы, обеспечивающие реализацию физиологических функций клеток (превращение АТФ в цАМФ, фосфорилирование белков и др.). В повышенной концентрации (при ишемии, гипоксии и других патологических состояниях) они могут

чрезмерно увеличивать потребность тканей в кислороде, усиливать процессы клеточного метаболизма, что может приводить к различным деструктивным изменениям [2,4].

Трансмембранный перенос ионов кальция осуществляется через специальные кальциевые каналы. Каналы для ионов Ca^{2+} достаточно разнообразны и сложны. В настоящее время выделяют несколько их типов (L, T, N, P/Q, R), обладающих

разными свойствами (например, проводимость, длительность открытия) и имеющих разную тканевую локализацию. К наиболее изученным относятся Ca²⁺-каналы L-типа (long-lasting large-capacitance, от англ. long-lasting - долгоживущий, large - большой; имеется в виду проводимость канала) медленно активируются при деполяризации клеточной мембраны и обуславливают медленный вход ионов Ca²⁺ в клетку и формирование медленного кальциевого потенциала, например в кардиомиоцитах. Каналы L-типа локализованы в кардиомиоцитах, в клетках проводящей системы сердца (синаурикулярном и AV узлах), гладкомышечных клетках артериальных сосудов, бронхов, матки, мочеточников, желчного пузыря, ЖКТ, в клетках скелетных мышц, тромбоцитах.

Другие типы Ca²⁺-каналы активно изучаются. Особый интерес представляют Ca²⁺ каналы N-типа (от англ. neuron, neuronal – связано с преимущественным распределением каналов) обнаружены в нейронах. Ca²⁺-каналы N-типа активируются при переходе от очень отрицательных значений мембранного потенциала к сильной деполяризации и регулируют секрецию нейромедиаторов. Ток ионов Ca²⁺ через них в пресинаптических окончаниях ингибируется норадреналином через альфа-адренорецепторы.

В 1996 году Т.Тоуо-Ока и W.G.Naylor [89] была предложена классификация блокаторов кальциевых каналов (БКК), в которой была отображена эволюция создания этих лекарственных препаратов, их химическая структура и фармакокинетика (табл. 1).

Основной механизм действия БКК заключается в торможении процесса проникновения ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые каналы L-типа. Снижая концен-

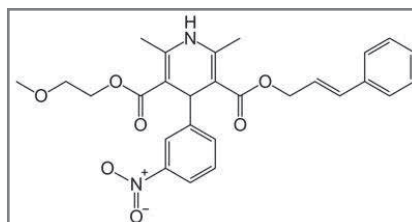
трацию ионов Ca²⁺ в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, они расширяют коронарные и периферические артерии и артериолы, оказывают выраженное сосудорасширяющее действие. БКК оказывают выраженное сосудорасширяющее действие и обладают следующими эффектами: антиангинальный/антиишемический, антигипертензивный, органопротективный (кардиопротективный, нефропротективный), антиатерогенный, антиаритмический, снижение давления в легочной артерии и расширение бронхов (характерно для дигидропиридиновых БКК), снижение агрегации тромбоцитов [3, 4].

С практической точки зрения (в зависимости от влияния на тонус симпатической нервной системы и частоту сердечных сокращений), антагонисты кальция делят на две подгруппы: 1) рефлекторно увеличивающие частоту сердечных сокращений (производные дигидропиридина); 2) рефлекторно уменьшающие частоту сердечных сокращений (фенилалкиламины и бензотиазепины) - по действию во многом сходны с бета-адреноблокаторами.

Дигидропиридины широко используются для лечения артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) благодаря их высокой селективности по отношению к Ca²⁺ каналам L-типа. Однако их применение ограничивается рядом нежелательных эффектов обусловленных специфическим распределением Ca²⁺ каналов L-типа и, в первую очередь, активацией симпатической нервной системы. В наибольшей степени нежелательная активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем отмечается при использовании нифедипина, а последующие поколения дигидропиридиновых БКК характеризуются последовательной минимизацией этого эффекта [66, 93].

В этой связи представляется интересным и перспективным препаратом следующей дигидропиридиновой БКК - цилнидипин (Cilnidipine) по химической структуре являющийся производным 1,4-дигидропиридина: 2-метоксисэтил (E)-3-фенил-2-пропен-1-ил (+/-) - 1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил) пиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (рис.).

Рисунок.
Химическая структура цилнидипина



Цилнидипин (Cilnidipine), разработанный 2-я японскими компаниями Fuji Viscera Pharmaceutical Company и Ajinomoto, используется в медицинской практике с 1995 года. Препарат отсутствует на фармацевтических рынках Российской Федерации и США, но широко применяется в Японии, где представлен оригинальным препаратом и несколькими генериками, а также в Китае, Индии, Южной Корее и некоторых европейских странах. Цилнидипин выпускается в таблетках 5, 10 и 20 мг для однократного приема в сутки и используется в лечении пациентов с АГ и ИБС.

Цилнидипин наряду с традиционной для дигидропиридиновых БКК трех поколений блокадой Ca²⁺ каналов L-типа, блокирует и Ca²⁺ каналы N-тип [92]. И в настоящее время является единственным БКК, блокирующим Ca²⁺ каналы L-типа и N-типа [16, 29, 77].

Блокада Ca²⁺ каналов N-типа позволяет цилнидипину непосредственно ингибировать нейромедиаторы симпатической нервной системы и существенно уменьшать рефлекторную симпатическую активацию, развивающуюся в ответ на блокаду Ca²⁺ каналов L-типа. Повышенная активация симпатической нервной системы (СНС) вносит свой вклад в патологические процессы, лежащие в основе сердечно-сосудистых, почечных и метаболических заболеваний, соответственно блокада Ca²⁺ каналов N-типа может быть полезным дополнением к лечению этих заболеваний [23, 44].

Известно, что антигипертензивный эффект БКК связан с периферической вазодилатацией, при этом снижается общее периферическое

Таблица №1
Классификация блокаторов кальциевых каналов [89]

Химическая структура	Первое поколение	Второе поколение		Третье поколение
		Ia	Ib	
Дигидропиридины	Нифедипин	НифедипинGITS ФелодипинER НикардипинER	Фелодипин Нисолдипин Исрадипин Нимодипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин S-Амлодипин
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	Галлапамил Анипамил Тиапамил	
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	

Примечание: SR - Sustained Release, GITS - Gastrointestinal Therapeutic System, ER - Extended Release

сопротивление (ОПСС), понижается артериальное давление (АД), повышается приток крови к жизненно важным органам - сердцу, головному мозгу, почкам. Антигипертензивный эффект сочетается с умеренным диуретическим и натрийуретическим действием, что приводит к дополнительному снижению ОПСС и объема циркулирующей крови (ОЦК). Цилнидипин в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях зарекомендовал себя в качестве эффективного и безопасного препарата для лечения АГ [2-7, 9-16, 18, 20-21, 23, 25, 26, 29-31, 36-39, 41, 42, 44, 45, 47-53, 55-58, 60-62, 64, 65, 67, 69-75, 78-80, 82, 84-88, 90, 91, 94, 97].

В сравнительных исследованиях с амлодипином, являющимся в настоящее время «эталонным» дигидропиридиновым БКК [76], цилнидипин продемонстрировал аналогичное антигипертензивное действие [6, 7, 9, 10, 11, 14, 18, 26, 38, 39, 41, 50, 55, 57, 65, 70, 74, 87, 88, 91]. Вместе с тем, цилнидипин по сравнению с амлодипином приводит к меньшей активации симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем на фоне снижения АД [11, 41] и изометрических упражнений [38]. Частота пульса при использовании цилнидипина была достоверно реже, чем при терапии амлодипином [26].

Применение цилнидипина сопровождается более выраженным нефропротективным эффектом по сравнению с амлодипином: значительным снижением микроальбуминурии и протеинурии у пациентов с АГ [9, 55, 74], АГ и сахарным диабетом (СД) 2 типа [50], АГ и хронической болезнью почек (ХБП) [6, 18, 39, 91]. Снижение микроальбуминурии и протеинурии на фоне терапии цилнидипином по сравнению с амлодипином сопровождалось значимым снижением уровня креатинина, альдостерона [6], мочевой кислоты [91], повышением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [50]. В сочетании с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) цилнидипин уменьшает протеинурию более значительно, чем сочетание амлодипина с блокаторами РААС [9, 18, 55].

Цилнидипин превосходит амлодипин в улучшении эластических свойств артерий, что подтверждается достоверным снижением показателей жесткости артерий по сравнению с исходным [57, 65]. В ответ на прессорный холододовый стресс цилнидипин ослабляет активацию функции тромбоцитов [88].

Отеки нижних конечностей на фоне терапии цилнидипином встречаются значительно реже ($p < 0,05$), чем при использовании амлодипина [7], что обусловлено наличием сбалансированной вазодилатации [62]. В другом исследовании [71] замена амлодипина на цилнидипин привела к полному разрешению амлодипин-индуцированных отеков во всех случаях без ухудшения течения АГ или появления тахикардии, что позволяет рассматривать цилнидипин в качестве препарата выбора для пациентов с амлодипин-индуцированными отеками.

Перевод с других БКК на цилнидипин не приводил к изменению АД, но сопровождался снижением концентраций катехоламинов в крови и концентрации альдостерона в моче и плазме, а также значительным снижением мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и микроальбуминурии у больных АГ и СД 2 типа [85]. В многоцентровом перекрестном исследовании CLEARED был отмечен выраженный антиальбуминурический эффект цилнидипина по сравнению с другими БКК L-типа у больных СД 2 типа [20]. В другом сравнительном исследовании показано, что цилнидипин является более эффективным в снижении альбуминурии, чем БКК азелнидипин у пациентов с АГ и СД 2 типа [5]. У пациентов с СД 2 типа по сравнению с БКК нилвадипином цилнидипин значительно снижает содержание в моче норадреналина, допамина и С-пептида [83].

Цилнидипин по сравнению с нифедипином [56] существенно снижает эффект «белого халата» у больных АГ, минимальное воздействие на симпатическую нервную систему и частоту пульса отмечается и в сравнении с ретардированной формой нифедипина [52] и нисолдипином [51].

У больных ХБП протеинурия может быть уменьшена за счет перехода от БКК L-типа на цилнидипин, что сопровождается улучшением функции почек [22]. В другом исследовании у больных АГ и ХБП индекс массы левого желудочка (ИММЛЖ) был значительно снижен в группе цилнидипина по сравнению с другими БКК L-типа [31]. Более выраженное снижение ИММЛЖ при терапии цилнидипином было отмечено и в сравнительном исследовании с ингибитором АПФ квинаприлом [69]. Цилнидипин и другой ингибитор АПФ беназеприл одинаково и эффективно уменьшали АД и альбуминурию у пациентов с АГ и гипертонической нефропатией [67].

В целом ряде экспериментальных и клинических исследований продемонстрировано эффективное и безопасное сочетание цилнидипина с ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензина II (БРА) [9, 12, 14, 18, 32, 45, 55, 58, 60, 73]. У пациентов с СД 2 типа добавление цилнидипина к эналаприлу обеспечивает аддитивный эффект в снижении микроальбуминурии по сравнению с монотерапией эналаприлом [73]. В экспериментальных исследованиях совместное применение цилнидипина и валсартана обеспечивает синергичный терапевтический эффект [12, 60], превосходящий комбинацию амлодипина и валсартана. Эффективное взаимодействие цилнидипина и валсартана подтверждается и клиническими исследованиями [14, 32, 45, 58]. Наиболее значимым результатом действия комбинации «цилнидипин + валсартан» является потенцирование нефропротективного эффекта у пациентов с патологией почек при АГ и СД 2 типа [14, 32].

Антигипертензивный эффект цилнидипина сопровождается эффективным подавлением рефлекторной активности СНС и РААС [11, 44], отсутствием неблагоприятного воздействия на частоту сердечного ритма и частоту пульса у пациентов с АГ [30]. Применение цилнидипина сопровождается улучшением эластических свойств артерий [57, 65], в том числе и у пожилых пациентов [80].

Цилнидипин может оказывать ингибирующее действие на стресс-индуцированную АГ у пациентов с АГ и умеренными когнитивными нарушениями [34]. К дополнительным клиническим преимуществам цилнидипина относится ингибирование прессорной реакции, вызванной острым холододовым стрессом [53], что особенно актуально для пациентов, проживающих в холодных климатических зонах.

В ряде исследований отмечен благоприятный эффект цилнидипина на утреннюю гипертензию и гипертензию «белого халата» [15, 33, 37, 48, 56, 62, 97]. Этот эффект особенно наглядно был продемонстрирован в исследовании ACHIEVE-ONE, в котором участвовали 2319 пациентов с АГ [33]. Так, у пациентов с частотой пульса ≥ 85 ударов в минуту, применение цилнидипина приводило к снижению утреннего систолического АД на 20,2 мм рт.ст., что сопровождалось урежением пульса на 9,7 ударов в минуту.

Нефропротективный эффект БКК обусловлен устранением вазоконстрикции почечных сосудов и по-

вышением почечного кровотока. Кроме того, БКК увеличивают скорость клубочковой фильтрации. Увеличивается натрийурез, дополняющий антигипертензивное действие. Традиционный нефропротективный эффект, характерный для БКК L-типа дополняется блокадой цилнидипином Ca^{2+} -каналов N-типа [24]. На основании гистологических оценок, Ca^{2+} -каналы N-типа присутствуют в периферических нервных окончаниях, иннервирующих как афферентные, так и эфферентные артериолы. Цилнидипин блокирует Ca^{2+} -каналы N-типа и тем самым препятствует сужению почечных артериол, вызванных повышенной активностью СНС, тем самым снижая внутриклубочковое давление [24].

В сравнительном экспериментальном исследовании было показано, что нифедипин, снижая АД, расширяет афферентные артериолы и не оказывает существенного влияния на эфферентные артериолы. А применение цилнидипина при снижении АД, в результате дополнительной блокады Ca^{2+} -каналов N-типа расширяет афферентные и эфферентные артериолы почечного клубочка [40].

В эксперименте было показано, что Ca^{2+} -каналы N-типа способствуют развитию фиброза почек, и таким образом их блокада может быть полезным терапевтическим подходом для профилактики фиброза почек [54]. Еще в одном экспериментальном исследовании отмечен выраженный ренопротективный эффект цилнидипина при пуромин-индуцированном нефрозе у крыс [81].

Нефропротективный эффект цилнидипина описан в большом числе клинических исследований у пациентов с АГ [9, 41, 55, 67, 74, 90], АГ и СД 2 типа [5, 20, 50, 73, 86], АГ и ХБП [6, 9, 18, 22, 39, 76, 91]. Как уже было отмечено выше, цилнидипин обладает более выраженным нефропротективным эффектом по сравнению с амлодипином (и другими БКК L-типа) как при монотерапии, так и в комбинации с блокаторами РААС.

Кардиопротективный эффект БКК связан с тем, что вызываемая ими вазодилатация приводит к снижению ОПСС и АД и, соответственно, к уменьшению постнагрузки, что уменьшает работу сердца и потребление миокарда в кислороде и может приводить к регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка и улучшению диастолической функции миокарда.

В эксперименте показано, что цилнидипин ослабляет фиброз и

диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), а также концентрическую гипертрофию ЛЖ в большей степени, чем амлодипин [82]. В другом экспериментальном исследовании показано, что долгосрочная блокада Ca^{2+} -каналов L / N-типа цилнидипином уменьшает процессы ремоделирования в гипертрофированном миокарде, которое вызывает удлинение интервала Q-T [78]. В ряде клинических исследований отмечено улучшение диастолической [42, 49, 79] и систолической [31, 47, 69] функции ЛЖ на фоне терапии цилнидипином у пациентов с АГ.

Антиаритмический эффект. Антагонисты кальция дигидропиридинового типа антиаритмической активности не обладают. В эксперименте у кроликов: описано антиаритмическое действие цилнидипина, которое может быть связано с ослаблением активности СНС [59].

Нейропротективный эффект. У пациентов с цереброваскулярной патологией среди блокаторов кальциевых каналов цилнидипин может быть более благоприятным, чем другие БКК [61, 64]. В экспериментальном исследовании показано, что омега-конотоксин (блокатор Ca^{2+} -каналов N-типа) уменьшает размер инфаркта мозга и тормозит гибель нейронов в гиппокампе CA1 [28]. Результаты другого эксперимента позволили авторам предполагать, что нейропротекторное действие цилнидипина связано с активацией пути PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа) [46, 75]. PI3K активирует белки нескольких функциональных классов. Следующая за этими событиями каскадная реакция передачи сигнала обеспечивает контроль клеточного роста, пролиферации, выживания, подвижности и морфологии [98]. Соответствующее нейропротективное действие цилнидипина против гипоксии, опосредованное активацией PI3K, может помочь предотвратить развитие ишемического инсульта и снизить повреждение нейронов, вызванное ишемическим инсультом [35, 75].

В сравнительном исследовании цилнидипина и лозартана было показано, что оба препарата улучшают мозговой кровоток у больных с АГ после ишемического инсульта, несмотря на снижение АД [25]. Высокие дозы цилнидипина (20 мг) наряду с ингибирующим эффектом на СНС, могут повышать активность парасимпатической нервной системы у больных АГ [36].

В экспериментальном исследовании у крыс показано, цилнидипин

может быть полезным в качестве терапевтического средства при заболеваниях сетчатки, таких как глаукома и центральной ретикулярной окклюзии сосуда, которые вызывают гибель нейронов [68]. В сравнительном эксперименте было продемонстрировано, что нифедипин дозозависимо расширяет артериолы, в то время как цилнидипин расширяет не только артериолы, но и венулы, блокируя Ca^{2+} -каналы N-типа [43].

Антиангинальный/антиишемический эффект БКК обусловлен как прямым действием на миокард и коронарные сосуды, так и влиянием на периферическую гемодинамику. Блокируя поступление ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты, БКК снижают механическую работу сердца и уменьшают потребление кислорода миокардом. Расширение периферических артерий вызывает снижение периферического сопротивления и АД (снижение постнагрузки), что приводит к уменьшению напряжения стенки миокарда и потребности миокарда в кислороде. В исследовании, проведенном на внутренних грудных артериях человека, полученных из тканей пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование отмечен двойной механизм антиангинального действия цилнидипина: 1) блокада кальциевых каналов 2) увеличение продукции оксида азота посредством повышения эндотелиальной синтазы оксида азота [17].

К числу дополнительных полезных для пациентов с ИБС эффектов цилнидипина следует отметить способность устранять дисбаланс системы фибринолиза [84], ослаблять активацию функции тромбоцитов в ответ на прессорный холодовой стресс [88], оказывать благотворное влияние на липидный профиль [8].

СНС активируется как компенсаторный механизм при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако чрезмерная активация СНС может быть причиной декомпенсации ХСН. Цилнидипин, подавляя активность СНС посредством блокады Ca^{2+} каналов N-типа, может быть полезным в лечении пациентов с ХСН [94]. В эксперименте продемонстрировано, что блокада Ca^{2+} -каналов N-типа является потенциально полезным подходом к предотвращению внезапной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью [63, 96].

Необходимо отметить метаболическую нейтральность цилнидипина. Препарат успешно применяется у пациентов с АГ и СД 2 типа как в виде монотерапии, так и в комбина-

ции с блокаторами РААС [5, 19, 20, 32, 50, 73, 83, 85, 86, 95]. Нефропротективный эффект цилнидипина у пациентов с СД 2 типа более выражен, чем у БКК L-типа [5, 19, 20, 50, 83, 85, 86]. Кроме этого отмечено, что цилнидипин улучшает чувствительность тканей к инсулину [95].

На фоне терапии цилнидипином отмечается снижение концентрации альдостерона в моче и плазме крови [12, 13, 85] содержания

в моче норадреналина, дофамина и С-пептида [83], снижение уровня мочевой кислоты в крови [21, 91]. В эксперименте у крыс с удаленными яичниками, в группе цилнидипина по сравнению с группой амлодипина была выше минеральная плотность костной ткани и отмечено снижение в моче маркера распада коллагена – дезоксипиридинолина [72].

Таким образом, цилнидипин является уникальным антаго-

стом кальция, блокирующим Ca²⁺-каналы L- и N-типа, и обладающим выраженными органопротективными свойствами. Блокада Ca²⁺-каналов N-типа является новой терапевтической мишенью при лечении сердечно-сосудистых заболеваний [92]. Уникальные свойства цилнидипина позволяют рассматривать его в качестве дигидропиридинового БКК четвертого поколения [16, 29, 77].

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Значение амлодипина (Норваска) в кардиологии // Кардиология. - 2014.- № 2. - С.15-23
2. Задионченко В.С. Применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: фокус на дилтиазем / Задионченко В.С., Шехан Г.Г., Ялымов А.А. и др. // Consilium Medicum. - 2015.- № 5. - С.54-62.
3. Остроумова О.Д. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии / Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф. // Справочник поликлинического врача. - 2008.- №3.- С. 20-23.
4. Чазова И.Е. Блокаторы кальциевых каналов: более 50 лет на страже здоровья / Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. // Системные гипертензии. - 2015.- № 2.- С. 49-56.
5. Abe H. Comparison of effects of cilnidipine and azelnidipine on blood pressure, heart rate and albuminuria in type 2 diabetics with hypertension: A pilot study / Abe H., Mita T., Yamamoto R. et al. // J Diabetes Investig. -2013.-Vol. 4(2).-P.202-205.
6. Abe M. L/N-type calcium channel blocker cilnidipine reduces plasma aldosterone, albuminuria, and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with chronic kidney disease / Abe M., Maruyama N., Suzuki H. et al. // Heart Vessels. - 2013.-Vol.4.-P.480-489.
7. Adake P. Comparison of amlodipine with cilnidipine on antihypertensive efficacy and incidence of pedal edema in mild to moderate hypertensive individuals: A prospective study / Adake P., Somashekar H.S., Mohammed P.K. et al. // J Adv Pharm Technol Res. - 2015.- Vol. 6.- P.81-85.
8. Ahaneke J.E. Effects of cilnidipine on lipids, lipoproteins and fibrinolytic system in hypertensive patients / Ahaneke J.E., Sakata K., Uranol T. et al. // Drugs Exp Clin Res. - 2000.- Vol. 4.-P.119-123.
9. Ando K. L-/N-type calcium channel blockers and proteinuria // Curr Hypertens Rev. - 2013.- Vol. 9(3).- P.210-218.
10. Aritomi S. Additive effects of cilnidipine and angiotensin II receptor blocker in preventing the progression of diabetic nephropathy in diabetic spontaneously hypertensive rats / Aritomi S., Niinuma K., Ogawa T. et al. // Clin Exp Nephrol. - 2013.-Vol.1.-P.41-50.
11. Aritomi S. Comparison of the cardioprotective and renoprotective effects of the L/N-type calcium channel blocker, cilnidipine, in adriamycin-treated spontaneously-hypertensive rats / Aritomi S., Harada E., Sugino K. et al. // Clin Exp Pharmacol Physiol. - 2015.- Vol. 4.- P.344-352.
12. Aritomi S. Effects of an N-type calcium antagonist on angiotensin II-renin feedback / Aritomi S., Niinuma K., Ogawa T. et al. // Am J Nephrol. -2011.-Vol. 2.-P.168-175.
13. Aritomi S. L/N-type calcium channel blocker suppresses reflex aldosterone production induced by antihypertensive action / Aritomi S., Konda T., Yoshimura M. // Heart Vessels. -2012.- Vol.4.-P.419-423.
14. Aritomi S. The N-type and L-type calcium channel blocker cilnidipine suppresses renal injury in Dahl rats fed a high-salt diet / Aritomi S., Koganei H., Wagatsuma H. et al. // Heart Vessels. - 2010.-Vol. 6.- P. 549-555.
15. Ashizawa N. Bedtime administration of cilnidipine controls morning hypertension / Ashizawa N., Seto S., Shibata Y., Yano K. // Int Heart J. -2007.- Vol. 5.- P.597-603.
16. Chandra K.S. The fourth-generation Calcium channel blocker: cilnidipine / Chandra K.S., Ramesh G. // Indian Heart J. -2013.- Vol. 6.- P. 691-695.
17. Fan L. Dual actions of cilnidipine in human internal thoracic artery: inhibition of calcium channels and enhancement of endothelial nitric oxide synthase / Fan L., Yang Q., Xiao X.Q. et al. // Thorac Cardiovasc Surg. - 2011.- Vol. 4.-P. 1063-1069.
18. Fujita T. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease / Fujita T., Ando K., Nishimura H. et al. // Kidney Int. -2007.- Vol. 12.-P. 1543-1549.
19. Fujisawa T. Renoprotective effect of N-type Ca channel blockade in diabetic nephropathy / Fujisawa T., Ikegami H., Noso S. et al // J Diabetes Complications. -2007.- Vol. 4.- P. 252-257.
20. Fukumoto S. Antialbuminuric advantage of cilnidipine compared with L-type calcium channel blockers in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria and microalbuminuria / Fukumoto S., Ishimura E., Motoyama K. et al. // Diabetes Res Clin Pract. - 2012.-Vol. 1.-P.91-98.
21. Hamada T. Effects of cilnidipine on serum uric acid level and urinary nitrogen monoxide excretion in patients with hypertension / Hamada T., Yamada K., Mizuta E. et al. // Clin Exp Hypertens. -2012.- Vol. 7.- P. 470-473.
22. Hatta T. Switching to an L/N-type calcium channel blocker shows renoprotective effects in patients with chronic kidney disease: the Kyoto Cilnidipine Study / Hatta T., Takeda K., Shiotsu Y. et al. // J Int Med Res. - 2012.- Vol. 4.-P. 1417-1428.
23. Hirooka Y. Calcium antagonists: current and future applications based on new evidence. Calcium channel blockers and autonomic nervous system / Hirooka Y., Sunagawa K. // Clin Calcium.-2010.- Vol. 1.-P. 32-37.

24. Homma K. Renal microcirculation and calcium channel subtypes / Homma K., Hayashi K., Yamaguchi S. et al. // Curr Hypertens Rev. - 2013.- Vol. 3.-P.182-186.
25. Hong K.S. Effect of cilnidipine vs losartan on cerebral blood flow in hypertensive patients with a history of ischemic stroke: a randomized controlled trial / Hong K.S., Kang D.W., Bae H.J. et al. // Acta Neurol Scand. - 2010.- Vol.1.-P.51-57.
26. Hoshida S. Comparison of the effects of cilnidipine and amlodipine on ambulatory blood pressure / Hoshida S., Kario K., Ishikawa J. et al. // Hypertens Res. - 2005.- Vol.12.- P. 1003-1008.
27. Ito K. Clinical usefulness of a dual L/N-type Ca²⁺ channel blocker, cilnidipine, in patients with chronic heart failure: assessment with 123I-MIBG myocardial scintigraphy / Ito K., Sugihara H., Nishikawa S. et al. // Kaku Iga ku. -2003.- Vol. 4.-P.421-430.
28. Ito Y. Calcium antagonists: current and future applications based on new evidence. Neuroprotective effect of calcium antagonists/ Y. Ito, N. Araki // Clin Calcium.- 2010.- Vol. 1.-P. 83-88.
29. Iyer R.P. A two-for-one bargain: using cilnidipine to treat hypertension and its comorbidities / Iyer R.P., Lindsey M.L., Chilton R.J. // J Clin Hypertens (Greenwich). - 2013.- Vol. 7.- P.455-457.
30. Kai T. Effects of a dual L/N-type calcium channel blocker cilnidipine on blood pressure, pulse rate, and autonomic functions in patients with mild to moderate hypertension / Kai T., Kuzumoto Y. // Clin Exp Hypertens. - 2009.- Vol. 7.-P. 595-604.
31. Kanaoka T. L/N-type calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition improves ambulatory blood pressure profile and suppresses cardiac hypertrophy in hypertension with chronic kidney disease / Kanaoka T., Tamura K., Wakui H. et al. // Int J Mol Sci. - 2013.- Vol. 14(8).- P.16866-16881.
32. Katayama K. Comparison between valsartan and valsartan plus cilnidipine in type II diabetics with normo- and microalbuminuria / Katayama K., Nomura S., Ishikawa H. et al. // Kidney Int. - 2006.- Vol. 1.-P.151-156.
33. Kario K. The effects of the L/N-type calcium channel blocker (cilnidipine) on sympathetic hyperactive morning hypertension: results from ACHIEVE-ONE / Kario K., Ando S., Kido H. et al. // J Clin Hypertens (Greenwich). - 2013.-Vol. 15(2).- P. 133-142.
34. Kawashima Y. Stress-induced blood pressure elevation in subjects with mild cognitive impairment: effects of the dual-type calcium channel blocker, cilnidipine / Kawashima Y., Akishita M., Hasegawa H. et al. // Geriatr Gerontol Int. - 2008.- Vol. 4.-P. 278-283.
35. Kim S. Role of the phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase pathways in the neuroprotective effects of cilnidipine against hypoxia in a primary culture of cortical neurons / Kim S., Lee K.Y., Koh S.H. et al. // Neurochem Int. - 2012.- Vol. 7.- P.1172-1182.
36. Kishi T. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension / Kishi T., Hirooka Y., Konno S., Sunagawa K. // Clin Exp Hypertens. -2009.- Vol. 3.-P. 241-249.
37. Kitahara Y. Effect of morning and bedtime dosing with cilnidipine on blood pressure, heart rate, and sympathetic nervous activity in essential hypertensive patients / Kitahara Y., Saito F., Akao M. et al. // J Cardiovasc Pharmacol. - 2004.- Vol. 1.- P.68-73.
38. Koike Y. Cilnidipine but not amlodipine suppresses sympathetic activation elicited by isometric exercise in hypertensive patients / Koike Y., Kawabe T., Nishihara K. et al. // Clin Exp Hypertens. - 2015.- Vol. 7.- P.531-535.
39. Kojima S. Comparison between cilnidipine and amlodipine besilate with respect to proteinuria in hypertensive patients with renal diseases / Kojima S., Shida M., Yokoyama H. // Hypertens Res. - 2004.- Vol. 6.- P.379-385.
40. Konno Y. Vasodilatory effect of cilnidipine, an L-type and N-type calcium channel blocker, on rat kidney glomerular arterioles / Konno Y., Kimura K. // Int Heart J. -2008.- Vol. 6.- P.723-732.
41. Konoshita T. A new-generation N/L-type calcium channel blocker leads to less activation of the renin-angiotensin system compared with conventional L type calcium channel blocker / Konoshita T., Makino Y., Kimura T. et al. // J Hypertens. - 2010.-Vol. 10.-P. 2156-2160.
42. Kosaka T. Cardioprotective effect of an L/N-type calcium channel blocker in patients with hypertensive heart disease / Kosaka T., Nakagawa M., Ishida M. et al. // J Cardiol. - 2009.- Vol. 2.- P. 262-272.
43. Kushihiro T. Different effects of L-type and L+N-type calcium channel blockers on hamster cheek pouch venules / Kushihiro T., Watanabe N., Takahashi A. et al. // J Cardiovasc Pharmacol. - 2004.- Vol. 6.- P.672-675.
44. Kuwahara K. The organ-protective effect of N-type Ca(2+) channel blockade / Kuwahara K., Kimura T. // Pharmacol Ther. - 2015.- Vol. 1.- P. 1-7.
45. Lee J. Evaluation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between cilnidipine and valsartan, in healthy volunteers / Lee J., Lee H., Jang K. et al. // Drug Des Devel Ther. - 2014.-Vol. 8.-P.1781-1788.

46. Lee Y.J. Cilnidipine mediates a neuroprotective effect by scavenging free radicals and activating the phosphatidylinositol 3-kinase pathway / Lee Y.J., Park K.H., Park H.H. et al. // *J Neurochem.* - 2009. - Vol. 1. - P.90-100.
47. Ma Z.Y. Cilnidipine improves left-ventricular midwall function independently of blood pressure changes in Chinese patients with hypertension / Ma Z.Y., Li L., Zuo Zhong X. et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* - 2007. - Vol. 1.-P. 33-38.
48. Mansour G. Cilnidipine in management of patients with uncontrolled hypertension and white-coat effect / Mansour G., Mansour J. // *Curr Hypertens Rep.* - 2007. - Vol. 6.-P. 489-490.
49. Masaki M. Long-term effects of L- and N-type calcium channel blocker on uric acid levels and left atrial volume in hypertensive patients / Masaki M., Mano T., Eguchiet A. et al. // *Heart Vessels.* - 2016.- Jan 29.- Epub ahead of print.
50. Masuda T. Beneficial effects of L- and N-type calcium channel blocker on glucose and lipid metabolism and renal function in patients with hypertension and type II diabetes mellitus / Masuda T., Ogura M.N., Moriya T. et al. // *Cardiovasc Ther.* - 2011.-Vol.1.- P. 46-53.
51. Minami J. Comparison between cilnidipine and nisoldipine with respect to effects on blood pressure and heart rate in hypertensive patients/ Minami J., Ishimitsu T. et al. // *Hypertens Res.* -1998.- Vol.3.-P. 215-219.
52. Minami J. Comparison of 24-hour blood pressure, heart rate, and autonomic nerve activity in hypertensive patients treated with cilnidipine or nifedipine retard / Minami J., Ishimitsu T., Kawano Y. et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* -1998.- Vol. 2.- P. 331-336.
53. Minami J. Effects of cilnidipine, a novel dihydropyridine calcium antagonist, on autonomic function, ambulatory blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension/ Minami J., Kawano Yu., Makino Yu. et al. // *Br J Clin Pharmacol.* - 2000.-Vol. 6.- P. 615-620.
54. Mishima K. Involvement of N-type Ca(2+) channels in the fibrotic process of the kidney in rats / Mishima K., Maeshima A., Miya M. et al. // *Am J Physiol Renal Physiol.* - 2013.- Vol. 6.- P. 665-673.
55. Miwa Y. Antiproteinuric effect of cilnidipine in hypertensive Japanese treated with renin-angiotensin-system inhibitors - a multicenter, open, randomized trial using 24-hour urine collection / Miwa Y., Tsuchihashi T., Ohta Y. et al. // *Clin Exp Hypertens.* - 2010.- Vol. 6,- P.400-405.
56. Morimoto S. Reduction of white coat effect by cilnidipine in essential hypertension / Morimoto S., Takeda K., Oguni A. et al. // *Am J Hypertens.* - 2001.- Vol. 10. - P. 1053-1057.
57. Morimoto S. Renal and vascular protective effects of cilnidipine in patients with essential hypertension / Morimoto S., Yano Y., Maki K., Iwasaka T. // *J Hypertens.* - 2007.- Vol. 10.- P. 2178-2183.
58. Nagahama S. The effect of combination therapy with an L/N-Type Ca(2+) channel blocker, cilnidipine, and an angiotensin II receptor blocker on the blood pressure and heart rate in Japanese hypertensive patients: an observational study conducted in Japan / Nagahama S., Norimatsu T., Maki T. et al. // *Hypertens Res.* - 2007.- Vol. 9.-P. 815-822.
59. Nagai H. Cilnidipine, an N+L-type dihydropyridine Ca channel blocker, suppresses the occurrence of ischemia/reperfusion arrhythmia in a rabbit model of myocardial infarction / Nagai H., Minatoguchi S., Chen X.H. et al. // *Hypertens Res.* -2005.- Vol. 4.- P.361-368.
60. Nagasawa K. Comparative effects of valsartan in combination with cilnidipine or amlodipine on cardiac remodeling and diastolic dysfunction in Dahl salt-sensitive rats / Nagasawa K., Takahashi K., Matsuura N. et al. // *Hypertens Res.* - 2015.- Vol. 1.- P.39-47.
61. Nap A. The evaluation of the N-type channel blocking properties of cilnidipine and other voltage-dependent calcium antagonists / Nap A., Mathy M.J., Balt J.C. et al. // *Fundam Clin Pharmacol.* - 2004.- Vol.3.- P. 309-319.
62. Narita S. Effects of the L/N-type calcium channel antagonist cilnidipine on morning blood pressure control and peripheral edema formation / Narita S., Yoshioka Y., Ide A. et al. // *J Am Soc Hypertens.* -2011.-Vol.5.-P. 410-416.
63. Nattel S. N-type calcium channel blockade: a new approach to preventing sudden cardiac death? // *Cardiovasc Res.* - 2014.- Vol. 1.-P.1-2.
64. Nishioka R. Evaluation of the Differences in the Effects of Antihypertensive Drugs on Blood Pressure Variability by 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Chronic Cerebrovascular Disease / Nishioka R., Kinoshita S., Shiibashi M. et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2015.- Vol. 8.-P. 1848-1854.
65. Pathapati R.M. An Open Label Parallel Group Study to Assess the Effects of Amlodipine and Cilnidipine on Pulse Wave Velocity and Augmentation Pressures in Mild to Moderate Essential Hypertensive Patients / Pathapati R.M., Rajashekar S.T., Buchineniet M. et al. // *J Clin Diagn Res.* - 2015.- Vol.11.- P.13-16.
66. Purcell H. Third generation calcium antagonists // *Blood Press.* -1996.- Vol. 5.- P. 319.
67. Rose G.W. Cilnidipine is as effective as benazepril for control of blood pressure and proteinuria in hypertensive patients with benign nephrosclerosis / Rose G.W., Kanno Y., Ikebukuro H. et al. // *Hypertens Res.* - 2001.- Vol. 4.- P.377-383.
68. Sakamoto K. Histological protection by cilnidipine, a dual L/N-type Ca(2+) channel blocker, against neurotoxicity induced by ischemia-reperfusion in rat retina / Sakamoto K., Kawakami T., Shimada M. et al. // *Exp Eye Res.* - 2009.- Vol. 5.- P.974-982.
69. Sakata K. Comparative effect of cilnidipine and quinapril on left ventricular mass in mild essential hypertension / Sakata K., Yoshida H., Tamekiyo H. et al. // *Drugs Exp Clin Res.* -2003.- Vol. 3.-117-123.
70. Sakata K. Effects of amlodipine and cilnidipine on cardiac sympathetic nervous system and neurohormonal status in essential hypertension / Sakata K., Shirota M., Yoshida H. et al. // *Hypertension.* - 1999.-Vol. 6.- P.1447-1452.
71. Shetty R. Excellent tolerance to cilnidipine in hypertensives with amlodipine - induced edema / Shetty R., Vivek G., Naha K. et al. // *N Am J Med Sci.* - 2013.- Vol. 5(1).- P.47-50.
72. Shimizu H. Cilnidipine, but not amlodipine, ameliorates osteoporosis in ovariectomized hypertensive rats through inhibition of the N-type calcium channel / Shimizu H., Nakagami H., Yasumasa N. et al. // *Hypertens Res.* - 2012.- Vol. 1.- P.77-81.
73. Singh V.K. Reduction of microalbuminuria in type-2 diabetes mellitus with angiotensin-converting enzyme inhibitor alone and with cilnidipine / Singh V.K., Mishra A., Gupta K.K. et al. // *Indian J Nephrol.* - 2015.-Vol. 6.-P.334-339.
74. Soeki T. Renoprotective and antioxidant effects of cilnidipine in hypertensive patients / Soeki T., Kitani M., Kusunose K. et al. // *Hypertens Res.* - 2012.- Vol.11.-P.1058-1062
75. Son J.W. Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway plays important roles in reduction of cerebral infarction by cilnidipin / Son J.W., Choi H., Yoo A. et al. // *J Neurochem.* -2015. - Vol. 1.-P.186-193.
76. Staessen J.A. Antiproteinuric effects of cilnidipine // *Kidney Int.* - 2008.- Vol. 9.- P. 1095-1096.
77. Takahara A. Cilnidipine: a new generation Ca channel blocker with inhibitory action on sympathetic neurotransmitter release // *CardiovascTher.* -2009.- Vol. 2.- P.124-139.
78. Takahara A. Long-term blockade of L/N-type Ca(2+) channels by cilnidipine ameliorates repolarization abnormality of the canine hypertrophied heart / Takahara A., Nakamura Y., Wagatsuma H. et al. // *Br J Pharmacol.* - 2009 Vol.158(5):1366-1374.
79. Takami T. Effects of calcium channel antagonists on left ventricular hypertrophy and diastolic function in patients with essential hypertension / Takami T., Shigematsu M. // *Clin Exp Hypertens.* - 2003.- Vol. 8.- P. 525-535.
80. Takami T. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients / Takami T., Shigemasa M. // *Hypertens Res.* -2003.- Vol. 8.- P.609-614.
81. Takashima K. Renoprotective effect of the L/N-type calcium channel antagonist cilnidipine on puromycinaminonucleoside-induced nephrosis in rats / Takashima K., Nishiyama C., Arisaka N. et al. // *Arzneimittel forschung.* -2009.-Vol. 2.-P. 79-85.
82. Takatsu M. Comparison of the effects of cilnidipine and amlodipine on cardiac remodeling and diastolic dysfunction in Dahl salt-sensitive rats / Takatsu M., Hattori T., Murase T. et al. // *J Hypertens.* - 2012.-Vol. 9.-P.1845-1855.
83. Takeda S. Cilnidipine, the N- and L-type calcium channel antagonist, reduced on 24-h urinary catecholamines and C-peptide in hypertensive non-insulin-dependent diabetes mellitus / Takeda S., Ueshiba H., Hattori Y., Irie M. // *Diabetes Res Clin Pract.* - 1999.- Vol. 3.- P.197-205.
84. Tan H.W. Effects of cilnidipine on fibrinolysis in chinese hypertensive patients/ Tan H.W., Li L., Zhang W. et al. // *Clin Drug Investig.* -2005.-Vol. 12.-777-783.
85. Tanaka M. Effects of cilnidipine on sympathetic nerve activity and cardiorenal function in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: association with BNP and aldosterone levels / Tanaka M., Sekioka R., Nishimura T. et al. // *Diabetes Res Clin Pract.* - 2014. - Vol.3.-P.504-510.
86. Tanaka M. The L/N-type calcium channel blocker, Cilnidipine, reduces heart rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes // *J Int Med Res.* - 2010.- Vol. 2.-P. 602-610.
87. Toba H. L/N-type calcium channel blocker cilnidipine ameliorates proteinuria and inhibits the renal renin-angiotensin-aldosterone system in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats / Toba H., Yoshida M., Tojo C. et al. // *Hypertens Res.* - 2011.- Vol.4.-P.521-529.
88. Tomiyama H. Cilnidipine more highly attenuates cold pressor stress-induced platelet activation in hypertension than does amlodipine / Tomiyama H., Kimura Y., Kuwabara Y. et al. // *Hypertens Res.* - 2001.- Vol. 6.- P. 679-684.
89. Toyo-Oka T. Third generation calcium entry blockers / Toyo-Oka T., Naylor W.G. // *Blood Press.* - 1996. - Vol. 4. - P. 206-208.
90. Tsuchihashi T. Anti-proteinuric effect of an N-type calcium channel blocker, cilnidipine / Tsuchihashi T., Ueno M., Tominaga M. et al. // *Clin Exp Hypertens.* - 2005.- Vol. 8.-P.583-591.
91. Uchida S. Effects of the N/L-type calcium channel blocker cilnidipine on nephropathy and uric acid metabolism in hypertensive patients with chronic kidney disease (J-CIRCLE study) / Uchida S., Takahashi M., Sugawara M. et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich).* - 2014.-Vol.10.- P.746-753.
92. Uneyama H. Pharmacology of N-type Ca²⁺-channels distributed in cardiovascular system (Review) / Uneyama H., Takahara A., Wakamori M. et al. // *Int J Mol Med.* -1999.- Vol. 5. - P. 455-466.
93. van Zwieten P.A. Third generation calcium antagonists: further developments / van Zwieten P.A., Mancina G. // *Blood Press.* -1996.- Vol. 6. - P. 376-377.
94. Xu G. The efficacy and safety of cilnidipine on mild to moderate essential hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in Chinese patients / Xu G., Wu H., Du B., Qin L. // *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* - 2012.- Vol. 1. - P.56-62.
95. Yagi S. Effect of cilnidipine on insulin sensitivity in patients with essential hypertension / Yagi S., Goto S., Yamamoto T. et al. // *Hypertens Res.* - 2003.- Vol. 5.-P.383-387.
96. Yamada Y. Inhibition of N-type Ca2+ channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure / Yamada Y., Kinoshita H., Kuwahara K. et al. // *Cardiovasc Res.* - 2014.- Vol. 1.- P.183-193.
97. Yamagishi T. Beneficial effect of cilnidipine on morning hypertension and white-coat effect in patients with essential hypertension / *Hypertens Res.* - 2006.- Vol. 5.- P.339-344.
98. Zhao L. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation / Zhao L., Vogt P.K. // *Oncogene.* - 2008.-Vol.41. - P.5486-5496.

УДК: 616.34-06+616.5-009.613.7-07

¹Тарасова Л.В., ²Трухан Д.И., ¹Прокопьева Т.Н.

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» 428015, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. Московский пр-т, 15

²ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения России. 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12

Дифференциальная диагностика кожного зуда в практике гастроэнтеролога

Резюме: Кожный зуд относится к одному из наиболее частых синдромов, встречающихся в практике гастроэнтеролога. В статье рассмотрены основные гастроэнтерологические и другие соматические заболевания и состояния, в клинической картине которых присутствует симптом кожного зуда.

Ключевые слова: кожный зуд, гастроэнтерология, дифференциальный диагноз

¹Tarasova L.V., ²Trukhan D.I., ¹Prokopyeva T.N.

¹State educational state-funded institution of higher professional education «Chuvash State University named after I.N. Ulyanov». 428015, 15 Moskovsky prospect, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation.

²State educational state-funded institution of higher professional education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation, 644043, 12 Lenina street, Omsk, Russian Federation.

The differential diagnosis of pruritus in gastroenterology practice

Abstract. Pruritus is one of the most common symptoms encountered in practice gastroenterologist. The article describes the main gastrointestinal and other systemic diseases and conditions in which there is clinical symptom is pruritus.

Key words: pruritus, gastroenterology, differential diagnosis.

Контактное лицо:

Прокопьева Татьяна Николаевна

ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» 428015, Чувашская Республика, г.Чебоксары, Московский пр-т,15. Тел.: +79196587692, e-mail: t_ksenofontova@mail.ru

Contact person:

Prokopyeva Tatiana N.

assistant of the Chair of Faculty Therapy, Medical Faculty Chuvash State University, named after I.N. Ulyanov, 428015, 15 Moskovsky prospect, Cheboksary, Chuvash Republic, Russian Federation. tel.: +79196587692. e-mail: t_ksenofontova@mail.ru

Одним из частых и неприятных симптомов для пациента в гастроэнтерологической практике является кожный зуд [15]. Кожный зуд (pruritus) рассматривается как особое неприятное субъективное ощущение, которое пациент пытается инстинктивно устранить, расчесывая кожу или другими способами.

Физиологический зуд возникает в ответ на раздражители окружающей среды (ползание насекомых, трение, изменение температуры и др.) и, как правило, исчезает после устранения причины. Патологический зуд обусловлен изменениями в коже или во всем организме и вызывает сильную потребность избавиться от зуда путем расчесывания или другими способами [6].

Кожный зуд может быть ограниченным (локализованным) или

диффузным (генерализованным). Он является частым симптомом локального (дерматологического) или общего (системного) заболевания.

Pruritus - распространенный симптом кожных заболеваний, который наряду с косметическими дефектами является одним из самых частых поводов для обращения к дерматологу. К дерматологическим заболеваниям, при которых изменения кожи в области высыпаний сопровождаются кожным зудом, относятся атопический дерматит, крапивница, экзема, псориаз, красный плоский лишай, грибковые болезни кожи, герпетиформный дерматит, почесуха, педикулез, чесотка, себорея, ксеродермия [14,16]. К ограниченным формам кожного зуда относятся: зуд кожи волосистой части головы (себорея, педикулез); зуд

ушных раковин и наружных слуховых проходов (экзема, псориаз, себорея, атопический дерматит); зуд век (аллергический дерматит на косметические средства, демодекоз); зуд пальцев (экзема, чесотка) [6,14,15,16]

Причины других локальных форм кожного зуда [8] часто выходят за рамки дерматологической практики: анальный зуд (к наиболее частым причинам относятся -геморрой, проктит, запоры, гельминтозы, сахарный диабет, простатит, везикулит, эритразма, недостаточный гигиенический уход); вагинальный зуд (при гинекологической патологии, гипоэстрогемии, сахарном диабете, энтеробиозе, раздражении кожи мочой при недержании мочи); зуд носа (часто аллергической этиологии при поллинозах);

зуд кожи нижних конечностей (при варикозном расширении вен и сопутствующей варикозной экземе и сухости кожи).

В практике гастроэнтеролога наибольшее значение имеет генерализованный зуд [2, 20]. Среди пациентов, обращающихся с жалобами на кожный зуд, большинство не имеют каких-либо первичных изменений на коже и не страдают дерматологическими заболеваниями. Чаще всего - это пациенты с гастроэнтерологическими заболеваниями, и другой соматической патологией – болезнями почек, эндокринными заболеваниями или люди пожилого возраста.

В результате длительного зуда и постоянного расчесывания возможно покраснение кожи, возникновение линейных уртикарий, эксфолированных папул, трещин и корок в местах расчесов и их инфицирование. Длительное расчесывание и трение также могут привести к пигментации, лихенификации, образованию рубцов. Свободный край ногтевых пластинок стачивается, ногти выглядят как полированные. Вторичные поражения кожи затрудняют диагностику кожных заболеваний и дифференциальную диагностику соматических и кожных болезней [8,14].

Патология гепатобилиарной системы является одной из наиболее частых причин генерализованного кожного зуда среди соматических заболеваний [7,18,28,29]. Кожный зуд, сопровождающийся желтухой, мальабсорбцией пищевых жиров и жирорастворимых витаминов, относится к основным клиническим симптомам острого и хронического холестаза. Предполагается, что зуд при нем связан с накоплением в коже желчных кислот. Вместе с тем, прямой зависимости между концентрацией желчных кислот в крови, коже и интенсивностью зуда у различных больных не выявлено.

Зуд, индуцированный определенными веществами, известными как *пруритогены* является одной из обсуждаемых теорий в настоящее время [21,26]. На протяжении последних лет были выявлены несколько пруритогенов. «Теория солей желчных кислот» предлагает считать соли желчных кислот пруритогенами [21,28].

Заболевания печени, сопровождающиеся холестазом, увеличивают уровни солей желчных кислот, которые накапливаются под кожей вызывая зуд. Эта теория также подтверждается исследованиями, показавшими, что как прием внутрь солей желчных кислот у холеста-

тических больных усиливает зуд [18,20], так и внутривенные инъекции желчных солей вызывают зуд у здоровых лиц [18,29].

При хронических диффузных заболеваниях печени кожный зуд является очень частым симптомом. Как правило, он начинается в области ладоней и подошв, межпальцевых складках рук и ног, а также в местах трения одежды [18,38]. Со временем зуд принимает генерализованный характер, более выражен на конечностях, бедрах, животе, характерно его усиление в ночное время, при этом расчесывание кожи практически не приносит облегчения. Кожный зуд редко проходит спонтанно до последней стадии цирроза, но в финальной стадии заболевания, на фоне нарастания признаков печеночной недостаточности, зуд может ослабевать или полностью прекращается.

Кожный зуд отмечается практически у всех больных с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) печени и часто может служить первым симптомом, появляясь на 1-2 года раньше других признаков заболевания [3,29,38].

Начало первичного склерозирующего холангита (ПСХ) обычно бессимптомное. Первыми проявлениями могут быть повышенные показатели печеночных функциональных тестов. Заболевание может начинаться с зуда, слабости, редко – желтухи; проявляться рецидивирующим холангитом или как осложнение хронического заболевания печени, а может быть случайной находкой при лапаротомии. Развернутая картина ПСХ включает кожный зуд, желтуху, боли в животе, слабость, лихорадку и потерю веса [3,38].

Холестатическая форма алкогольной болезни печени (АБП) сопровождается выраженным кожным зудом, желтухой, обесцвечиванием кала, потемнением мочи. При наличии лихорадки и боли в правом подреберье клиническая картина трудноотличима от острого холангита. Для желтушной формы АБП, встречающейся наиболее часто, кожный зуд не характерен, а в клинической картине преобладают выраженная слабость, анорексия, тупая боль в правом подреберье, тошнота, рвота, диарея, похудание, желтуха [37,38].

Появление кожного зуда может быть следствием лекарственного поражения печени [7,38].

Лекарственный канальцевый холестаз чаще связан с приемом гормональных препаратов, содержащих в своем составе циклопен-

танпергидрофенантроновое кольцо – андрогенами и эстрогенами. Как правило, это пероральные контрацептивы, содержащие эстрогены и гестагены, андрогенные и анаболические стероиды. Подобное поражение печени может также вызывать циклоспорин А. К основным клиническим проявлениям канальцевого холестаза относятся кожный зуд при незначительном уровне билирубинемии, транзиторное увеличение трансаминаз; в то время как повышение щелочной фосфатазы регистрируется не всегда, часто оставаясь в пределах нормальных значений.

К основным препаратам, вызывающим паренхиматозно – канальцевый холестаз относятся: хлорпромазин, сульфаниламиды, полусинтетические и синтетические пенициллины, макролиды, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, рабепразол, пероральные сахароснижающие препараты (производные сульфанилмочевины). Паренхиматозно-канальцевый холестаз наряду с развитием холестаза характеризуется более значительным повреждением гепатоцитов (синдром цитолиза), что связывают с преобладанием в развитии данного процесса механизмов иммунного поражения. Еще одной отличительной чертой данного варианта лекарственного повреждения печени является относительная длительность холестатического синдрома, который может присутствовать в клинической картине заболевания в течение нескольких месяцев и даже лет, несмотря на отмену препарата.

Лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит развивается как следствие химической травмы эпителия желчных протоков на фоне введения химиотерапевтических средств непосредственно в печеночную артерию, инъекции этанола в эхинококковые кисты, рентгенотерапия с облучением нижней части живота, например, по поводу лимфогранулематоза. Лекарственный склерозирующий холангит имеет вторичный характер. Основной отличительной чертой данного осложнения от первичного склерозирующего холангита является интактность панкреатических протоков. Клиническим проявлением этого типа поражения, так же как и ПСХ, служит выраженный холестатический синдром с кожным зудом.

Лекарственный стеатогепатит может быть ассоциирован с применением амиодарона, синтетических эстрогенов, антагонистов кальция, противомаларийных препаратов,

ацетилсалициловой кислоты, три-метоприма / сульфаметоксазола. Клинически данный тип поражения печени представлен очень широко – от бессимптомного повышения ферментов холестаза и/или трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности (последний вариант встречается в 2 – 6% случаев при данном типе лекарственного повреждения). Кроме того, возможно присоединение стойкого холестатического синдрома с выраженным кожным зудом. Лекарственный стеатогепатит с течением времени может трансформироваться в цирроз печени [26].

Фебрильная температура в сочетании с кожным зудом, даже при отсутствии желтухи, характерна для холангита. Клиническая картина постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС) определяется причинами, обусловившими его развитие. Характерна боль в правом подреберье и эпигастрии, иррадирующая в спину и правую лопатку, возможно появление желтухи и зуда кожи, диспепсические нарушения (тошнота, ощущение горечи во рту, метеоризм, неустойчивый стул, запор, понос) [13,21,39].

Подпеченочная желтуха обусловлена препятствием поступления желчи в двенадцатиперстную кишку: рак гепатобилиарной системы и панкреатодуоденальной зоны, желчнокаменная болезнь (холедохоле-тиаз), псевдотуморозный панкреатит [13,21]. К основным симптомам относятся прогрессирующая желтуха, сопровождающаяся кожным зудом, на фоне длительно сохраняющегося удовлетворительного самочувствия пациента.

Опухоль Клатскина (описана Gerald Klatskin в 1965 году) или холангиокарцинома долевых и общего печеночного протоков (рак ворот печени), локализуется проксимальнее места слияния общего печеночного и пузырного протоков (до начала сегментарных печеночных протоков второго порядка) и составляет до 20 % всех новообразований протоков печени [40]. Чаще всего пациенты отмечают наличие желтухи, что и служит поводом обращения к врачу. Интенсивность холестаза может быть различной: от субклинических проявлений гипербилирубинемии до терминальной стадии желтухи. При длительной желтухе, с высокой степенью холемии, возможно появление кожного зуда и выраженных метаболических нарушений - признаков эндогенной интоксикации, печеночно-почечной недостаточности, потери массы тела. В биохимическом анализе

крови наблюдается высокий уровень общего билирубина (до 300 мкмоль/л), может быть повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТП), незначительное повышение трансаминаз (значительное отмечается при острой обструкции и наличии холангита).

Во второй половине беременности отмечается быстрый рост живота и увеличение молочных желез, кожа начинает быстро растягиваться, возникают разрывы соединительнотканых волокон, и появляется постоянное желание расчесывать кожу. Зуд усиливается в вечернее время и ночью. Локальный зуд на ладонях и ступнях связывают с гиперэстрогемемией. Однако, необходимо помнить, что сильный кожный зуд при беременности, возникающий во втором или, чаще, в третьем триместре может быть признаком внутрипеченочного холестаза [11,12,22].

Внутрипеченочный холестаз беременных (синонимы: идиопатическая внутрипеченочная желтуха беременных, возвратная холестатическая внутрипеченочная желтуха) представляет собой дистрофическое поражение печени, обусловленное повышенной чувствительностью гепатоцитов к половым гормонам и генетически детерминированными энзимопатиями, функциональное проявление которого - обменные нарушения холестерина и желчных кислот в гепатоцитах, а вследствие этого - нарушение процессов желчеобразования и оттока желчи по внутридольковым желчным протокам.

Следует отметить, что при холестатических формах поражения печени, а также хроническом гепатите различной этиологии (аутоиммунном, вирусном или лекарственном), сопровождающемся синдромом холестаза, нарастание проявления холестаза, обусловленное влиянием эстрогенов, наблюдается во II-III триместрах.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВБХ) обычно дебютирует в третьем триместре (с 28 недели), в среднем - на 30–32 неделе беременности. Ведущим симптомом ВБХ является кожный зуд (от легкой до выраженной степени интенсивности) опережающий появление желтухи, типичная локализация кожного зуда передняя брюшная стенка, предплечья, кисти рук, голени. К другим симптомам относятся: желтуха (в 10-20% случаев), потемнение мочи, осветление кала; бессонница, утомляемость, эмоциональные расстройства. Для ВБХ не

характерны гепатоспленомегалия, диспепсия и болевой синдром.

У больных хронической идиопатической крапивницей отмечается взаимосвязь с хеликобактерной инфекцией, при этом установлено, что успешная эрадикация *Helicobacter pylori* приводит к ремиссии заболевания [10].

Кожный зуд при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) может быть локальным, чаще в анальной области обусловленный нарушением кишечного микробиоценоза, сопутствующей железодефицитной анемией и непосредственным раздражением кожи при диарее [17,25,34,36]. Генерализованный кожный зуд отмечается при наличии такого внекишечного проявления воспалительных заболеваний кишечника, как склерозирующий холангит [25].

Генерализованный зуд при других соматических заболеваниях в большинстве случаев не имеет каких-то особых признаков, позволяющих диагностировать конкретную патологию, поэтому для проведения дифференциальной диагностики необходимо использовать данные анамнеза, клинических и лабораторных исследований [10,28,36].

Уремический зуд. При хронической болезни почек (ХБП) кожный зуд может быть локальным или генерализованным. Зуд часто интенсивный, усиливается в ночное время или после гемодиализа, а также в летние месяцы. Более выражен кожный зуд на коже шеи, лица, плечевого пояса, спины, конечностей, гениталий, в носу.

Механизмы развития зуда при ХБП до конца неизвестны. Предполагается роль метаболических нарушений, гиперпаратиреоза, возможно вовлечение в процесс опиоидных рецепторов и повышенная сухость кожи [31,35].

У пациентов с ХБП 4 стадии (повреждение почек с выраженным снижением СКФ 15-29 мл/мин) кожа сухая, бледная, с желтым оттенком (задержка урохромов). Наблюдаются геморрагические высыпания (петехии, экхимозы) и следы расчесов, как следствие кожного зуда. В 5 стадии ХБП (хроническая уремия, терминальная стадия заболевания почек) возникает «припудренность» кожи (за счёт выделения через поры мочевой кислоты) [31,35].

В качестве еще одной причины кожного зуда стоит отметить заболевания эндокринной системы и нарушения обмена веществ: гипер- и гипофункция щитовидной

железы, сахарный диабет, гиперпаратиреоз, патологический климакс, подагра, гиповитаминозы А, В, D.

При гиперфункции щитовидной железы генерализованный (непостоянный, неярко выраженный) кожный зуд отмечается в клинической картине у 4-10% пациентов. Предполагается, что кожный зуд при синдроме тиреотоксикоза обусловлен повышенной активностью кининов в сочетании с повышением основного обмена и несколько повышенной температурой тела и кожи. Претибиальная микседема встречается у 1-4% больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Кожа передней поверхности голени утолщается, становится отечной и гиперемизированной, эти нарушения сопровождаются кожным зудом [32,34].

Гипотиреоидный зуд связан с сухостью кожи, имеет генерализованный характер, иногда очень интенсивный, вплоть до эксфолиаций и их возможного инфицирования.

Сахарный диабет (СД) 2 типа развивается медленно, нередко бессимптомно и впервые диагностируется во время профилактических осмотров или при обращении пациента к узким специалистам по поводу кожного зуда преимущественно в области промежности и половых органов, фурункулеза, пиодермии, эпидермофитии, грибковых заболеваний, снижения остроты зрения, изменений тканей пародонта, эректильной дисфункции, болей в нижних конечностях [5,32].

Кожный зуд при СД чаще локальный (анальный, генитальный), у части больных может приобретать генерализованный характер. При СД и гиперфункции паращитовидных желез (гиперпаратиреоз), кожный зуд может сопровождаться чувством жжения, покалывания, «ползания мурашек».

Климактерический зуд - преимущественно локальный в аногенитальной области, в подмышечных складках, на груди, языке, небе, часто имеет пароксизмальное течение.

Изменение кожи при подагре обусловлено отложениями в ней кристаллов уратов вследствие нарушения метаболизма пуриновых оснований и мочевой кислоты. Продолжительная гиперурикемия сопровождается появлением на коже подагрических узлов (тофусов), которые могут сопровождаться чаще локальным кожным зудом. При отсутствии специфического лечения тофусы развиваются у половины больных. Сроки развития тофусов переменчивы (в среднем 8-11 лет)

и зависят от особенностей течения болезни, в частности от уровня гиперурикемии и тяжести поражения почек.

Чаще тофусы локализуются подкожно или внутриможно в области пальцев кистей и стоп, коленных суставов, на локтях и ушных раковинах, но могут образовываться практически на любых участках поверхности тела. У женщин в постменопаузе тофусы нередко располагаются в области узелков Гебердена. Иногда наблюдают изъязвление кожи над тофусами со спонтанным выделением содержимого в виде пастообразной белой массы [5].

При железодефицитной анемии (ЖДА) пациентов может беспокоить локальный кожный зуд в аногенитальной области. Появлению генерализованного кожного зуда при ЖДА способствует сухость кожи, являющаяся одним из ведущих проявлений сидеропенического синдрома. При ЖДА может наблюдаться и «аквагенный зуд», обусловленный контактом кожи с водой [30,32].

К субъективным симптомам плеврального синдрома при эритремии (истинной полицитемии) относятся кожный зуд (преимущественно на голове, шее, конечностях), эритромелалгия (внезапное возникновение гиперемии с цианотичным оттенком кожи пальцев рук, сопровождающееся резкими болями), чувство онемения и зябкость конечностей, головная боль, головокружение, нарушения зрения, стенокардические боли в кардиальной области. Генерализованный кожный зуд у больных эритремией в классических случаях усиливается при принятии горячей ванны [30].

Кожный зуд, лихорадка, потливость, боли в костях, в области правого и левого подреберий относятся к общим симптомам лимфопролиферативного синдрома при хроническом лимфолейкозе. К другим его проявлениям относятся увеличение лимфатических узлов и симптомы, связанные с увеличением регионарных лимфатических узлов (медиастинальных, мезентеральных); лейкохимические инфильтраты в коже (лейкемиды); гепатомегалия и спленомегалия; характерные изменения в периферической крови и костном мозге [30].

Генерализованный или локальный (над лимфоузлами) кожный зуд отмечается у трети больных с лимфогранулематозом (болезнь Ходжкина), при этом часто бывает первым клиническим проявлением болезни.

Кожный зуд может быть проявлением паранеопластического син-

дрома [5]. Зуд носит генерализованный характер, но может быть и локализованным, различной интенсивности, иногда проявляется за несколько лет до манифестации злокачественной опухоли. При распространенном опухолевом процессе отмечается длительно продолжающийся зуд голени, внутренней поверхности бедер, верхней половины туловища и разгибательных поверхностей верхних конечностей. Наиболее часто генерализованный кожный зуд сопровождается аденокарциному и плоскоклеточный рак внутренних органов. Для некоторых форм рака наблюдается специфическая локализация зуда: при раке простаты отмечается зуд промежности и мошонки; при раке прямой кишки - перианальной области; при раке шейки матки - вагинальный зуд; при опухоли мозга (инфильтрирующей дно IV желудочка) - зуд носа.

Психогенный зуд (генерализованный или ограниченный какой-либо символической, значимой для пациента областью) часто связан с тревогой и депрессией. Для него характерно: отсутствие кожных изменений, усиление при стрессовых и конфликтных ситуациях, сон, как правило, не нарушается, больные часто описывают свои ощущения причудливо и преувеличенно [19]. Зуд существенно облегчается при приеме седативных или противозудных препаратов, значительно хуже купируется наружными средствами. Наличие глубоких эксфолиаций, самоповреждений причудливой формы, паразитофобии скорее указывает на наличие психоза, а не невроза. Предположение о психогенной причине кожного зуда у пациента возможно лишь после исключения кожных и соматических болезней.

Кожный зуд может присутствовать в клинической картине диффузных заболеваний соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка) [35], гельминтозов и протозоозов [23,32], чаще сопровождая кожные изменения при этих заболеваниях.

Кожный зуд может быть побочным эффектом ряда лекарственных препаратов. Например, широкое применение никотиновой кислоты (ниацин) в качестве гиполлипидемического препарата часто ограничивается сопутствующими побочными эффектами - покраснение, зуд и сыпь на коже, боли в животе, тошнота.

Генерализованный кожный зуд может отмечаться при использовании трамадола, лоперамида.

Приём опиатов способствует генерализованному зуду за счёт центральных механизмов. Многие героиновые наркоманы испытывают хронический зуд кожи.

К отдельным формам кожного зуда относятся «высотный» зуд (возникает из-за изменения барометрического давления у некоторых людей при подъёме на высоту 8-10 км и выше) и старческий (сенильный) зуд [9]. Старческий кожный зуд наблюдается в основном у мужчин в возрастной категории старше 60-70 лет. Он может протекать в приступообразной форме, чаще во время сна. К возможным причинам старческого кожного зуда можно отне-

сти: системный атеросклероз, эндокринные расстройства, возрастные изменения периферических нервных окончаний, ксеродермию. Старческий зуд является диагнозом исключения, для его постановки надо исключить другие причины зуда, в первую очередь онкологические заболевания [5,9].

Обыкновенная сухость кожи, часто появляющаяся в холодное время года, также может быть причиной кожного зуда (сезонный зуд).

Перечисленные нозологические формы не являются полным перечнем гастроэнтерологических и других заболеваний и состояний, в клинической картине которых при-

сутствует кожный зуд, но все же составляют большую часть болезней, которые необходимо рассматривать при проведении дифференциальной диагностики.

Широта спектра заболеваний и состояний, при которых в клинической картине встречается кожный зуд, свидетельствует о том, что дифференциальная диагностика этого симптома является междисциплинарной проблемой и представляет интерес не только для первично звена здравоохранения (терапевта и врача общей практики) и гастроэнтеролога, но и для эндокринолога, онколога, невролога, инфекциониста, акушера-гинеколога и врачей других специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести». - 2002. - 416 с.
2. Вялов С.С. Коррекция кожного зуда у пациентов с зудящими дерматозами, сенильным и идиопатическим зудом / Вялов С.С., Дроздова Г.А. // Клиническая дерматология и венерология. - 2014. - 3. - С. 40-48.
3. Голованова Е.В. Аутоиммунные заболевания печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации утверждённые XV съездом НОГР в 2015 году / Голованова Е.В., Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Радченко В.Г. с соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2015. - 7. - С. 97-107.
4. Григорьева Г. Внутривенный холестаз беременных (современное состояние проблемы и собственные наблюдения) / Григорьева Г., Успенская Ю. // Врач. - 2008. - 12. - С. 24-27.
5. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы // Справочник поликлинического врача. - 2003. - 03: URL: <http://con-med.ru/magazines/physician/physician-03-2003>.
6. Миннуллина З.Ш. Желчные кислоты при некоторых заболеваниях внутренних органов / Миннуллина З.Ш., Кияшко С.В., Сайфудинов Р.Г. // Международный научно-исследовательский журнал. 2015. - № 7-5 (38). - С. 42-44.
7. Ивашкин В.Т. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом / Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2007. - 3. - С. 52-58.
8. Курбачева О.М. Принципы диагностики и лечения больных с кожными проблемами, сопровождающимися зудом / Курбачева О.М., Павлова К.С. // Русский медицинский журнал. - 2011. - 11. - С. 682-687.
9. Лазебник Л.Б. Количественная и качественная оценка полиморбидности в гериатрической практике / Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - 9. - С. 3-8.
10. Лазебник Л.Б. Симптоматическая дивертикулярная болезнь толстой кишки у больных старших возрастных групп: клиника и диагностика ее ишемического варианта / Лазебник Л.Б., Левченко С.В. // Практическая медицина. - 2014. - 1. - С. 94-98.
11. Лазебник Л.Б. Полиморбидность при воспалительных заболеваниях кишечника / Лазебник Л.Б., Лычкова А.Э., Михайлова З.Ф. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - 1. - С. 35-38.
12. Лазебник Л.Б. Кожный зуд как возможное проявление хеликобактериоза / Лазебник Л.Б., Михеева О.М., Фомичева Н.В., Ефремов Л.И. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2012. - 11. - С. 119-123.
13. Маев И.В. Вариант течения холангиокарциномы: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. / Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. // Современная онкология. - 2012. - 3. URL: <http://con-med.ru/magazines/contemporary/contemporary-03-2012/>
14. Мерцалова И.Б. Кожный зуд // Лечащий врач. - 2010. - 10. URL: <http://www.lvgrach.ru/2010/10/15435049/>
15. Макарова К.С. Роль желчных кислот при заболеваниях билиарной системы / Макарова К.С., Сайфудинов Р.Г. // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - Т. 116. - № 1. - С. 27-29.
16. Самцов А.В. Кожный зуд и его лечение // Медицинский вестник. - 2008. - 24/25. URL: <http://medi.ru/doc/g242402.htm>
17. Сигитова О.Н. Хроническая болезнь почек: современное состояние вопроса // Дневник Казанской медицинской школы. - 2013. - 1. - С. 59-62.
18. Скворцов В.В. Кожный зуд в практике врача-терапевта / Скворцов В.В., Орлов О.В. // Качественная клиническая практика. - 2010. - 1. - С. 98-100.

19. Смулевич А.Б. Психопатология психических расстройств в дерматологической клинике (модель психической патологии, ограниченной пространством кожного покрова) / Смулевич А.Б., Дороженко И.Ю., Романов Д.В., Львов А.Н. // Психические расстройства в общей медицине. - 2012. - 1. - С. 4-14.
20. Суколин Г.И. Зуданогенитальной области / Суколин Г.И., Верещагина В.М., Суколина О.Г. // Русский медицинский журнал. - 2002. - 15. - С. 681-682.
21. Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний билиарного тракта: учебное пособие / Тарасова Л.В., Диомидова В.Н., Трухан Д.И. // Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та. - 2014. - 112 с.
22. Тарасова Л. В. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение / Тарасова Л. В., Трухан Д. И. // СПб.: СпецЛит. - 2013. - 144 с.
23. Тарасова Л.В. Гельминтозы и протозоозы в клинической практике терапевта / Тарасова Л.В., Трухан Д.И. // Справочник поликлинического врача. - 2014. - 3. - С. 56-60.
24. Трухан Д.И. Внутренние болезни. Гастроэнтерология / Трухан Д.И., Викторова И.А. // СПб.: СпецЛит. - 2013. - 367 с.
25. Трухан Д.И. Болезни почек и мочевых путей / Трухан Д.И., Викторова И.А. // М.: Практическая медицина. - 2011. - 176 с.
26. Трухан Д.И. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей / Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. // СПб.: СпецЛит. - 2011. - 127 с.
27. Трухан Д.И. Болезни печени / Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. // СПб.: ООО «Издательство Фолиант». - 2010. - 264 с.
28. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2012. - 1. - С. 3-9.
29. Трухан Д.И. Симптом кожного зуда в практике врача первого контакта // Справочник поликлинического врача. - 2015. - 3. - С. 5-8.
30. Трухан Д.И. Железодефицитная анемия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики / Трухан Д.И., Тарасова Л.В. // Гинекология. - 2013. - 5. - С. 95-99.
31. Трухан Д.И. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом / Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. // Справочник врача общей практики. - 2013. - 8. - С. 51-59.
32. Трухан Д.И. Гельминтозы: актуальные вопросы / Трухан Д.И., Тарасова Л.В. // Consilium Medicum. - 2013. - 12. - С. 52-56.
33. Трухан Д.И. Внутренние болезни. Том 2. / Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». - 2015. - 239 с.
34. Трухан Д.И. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. / Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». - 2015. - 124 с.
35. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И. А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний. СПб.: СпецЛит. 2014. 159 с.
36. Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. / Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». - 2015. - 119 с.
37. Широкова Е.Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Consilium Medicum. - 2007. - 7. URL: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-07-2007
38. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. Справочник поликлинического врача. - 2008. - 08. URL: <http://con-med.ru/magazines/physician/physician-08-2008/>
39. Lorente S. Cholestasis of pregnancy / Lorente S., Montoro M.A. // Gastroenterol Hepatol. - 2007. - 30(9). P. 541-548.
40. Puhl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / Puhl T., Beuers U. // Orphanet J Rare Dis. - 2007. - 2. P. 26.

УДК: 616.36 – 002.3

²Рыжкова О.В., ²Закирзянов М.Х., ¹Сайфутдинов Р.Г., ¹Синицына Т.А.

¹ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11.

²МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска. 423450, РТ, г. Альметьевск, ул. Радищева, 67.

Бессимптомное повышение сывороточных аминотрансфераз (клинический случай)

²Ryzhkova O.V., ²Zakirzjanov M.Kh., ¹Saifutdinov R.G., ¹Sinitsyna T.A.

¹Kazan State Medical Academy for Postdegree Education. 11 Mushtary street, 420012, Kazan, Russia.

²MSC Tatneft, 67 Radisheva street, Almetjevsk, 423450, Tatarstan, Russia

Asymptomatic elevation of serum aminotransferases (clinical case)

Резюме. Биохимическое исследование крови, с определением активности сывороточных аминотрансфераз – аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой – (АСТ) является скрининговым рутинным методом диагностики заболеваний печени. Однако обнаружение в сыворотке крови пациента повышения их активности, при отсутствии жалоб и клинических проявлений заболевания, требует исключения других причины, в частности, патологию скелетных мышц.

Ключевые слова: сывороточные аминотрансферазы, бессимптомное течение, печень, скелетные мышцы, клинический случай.

Abstract. The biochemical blood test, with determination of activity of serum aminotransferases – alanine (ALT) and aspartic acid – (Asp) is a screening routine method of diagnosis of diseases of a liver. However detection in serum of blood of the patient of increasing of their activity, in the absence of complaints and clinical displays of a disease, demands an exception of others of the reason, in particular, pathology of skeletal muscles.

Keywords: serum aminotransferases, asymptomatic course, liver, skeletal muscle, a clinical case.

Контактное лицо:

Рыжкова Ольга Владимировна

д.м.н., терапевт МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, 423450, РТ, г. Альметьевск, ул. Радищева 67, тел. (8553) 31-12-47, ovrizkova@mail.ru

Contact person:

Ryzhkova Olga

PhD, MSC Tatneft, 67 Radisheva street, Almetjevsk, 423450, Tatarstan, Russia, tel.: (8553) 31-12-47, e-mail: ovrizkova@mail.ru

Поводом для обследования пациента И., 35 лет послужили изменения в биохимических тестах крови, выявленные при проведении планового медицинского осмотра в МСЧ ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска. Зарегистрировано повышение аспаратаминотрансферазы (АСТ) 496 Ед/л (0-40 Ед/л) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) 167 Ед/л (0-40 Ед/л).

Anamnesis morbi: Считает себя здоровым человеком. Жалоб не предъявляет. С января 2016 года начал заниматься в тренажерном зале. Наблюдался эпизод болей в мышцах верхних конечностей,

плечевого пояса и груди после силовых упражнений, которые самостоятельно купировались через несколько дней. При медосмотре болевой синдром отсутствовал.

Anamnesis vitae: Перенесенные заболевания: фундопликация по Ниссену по поводу аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) (2010г.). По результатам медицинских осмотров с 2012 по 2015 гг. патологии не выявлено. Инфекционный гепатит, венерические заболевания, туберкулез, аллергические реакции отрицает. Гемотрансфузий не было, вредных привычек нет. Аллергии к лекар-

ствам не отмечает. Прием биологически активных добавок (БАД), каких-либо лекарственных средств отрицает. Наследственность не отягощена.

Status praesens objectives: Рост – 175см. Вес – 65кг. ИМТ = 21,2. При осмотре общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, высыпаний нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет.

Костно-мышечная система. Суставы внешне не изменены. Болезненности при пальпации мышц, суставов и костей нет.

Система органов дыхания. Дыхание через нос свободное, ЧДД - 14 в минуту. При перкуссии ясный легочный звук над всей поверхностью легких. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система. Область сердца на вид не изменена. Перкуторно границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, ясные, шумов нет. ЧСС 65 в минуту, пульс удовлетворительного наполнения, АД_{пр} 120/70, АД_{лев} 110/70 мм рт.ст. Пульсация на периферических сосудах сохранена, шумов на них нет.

Был выставлен предварительный диагноз: Изолированный синдром цитолита неясного генеза.

Пациенту рекомендовано: стол №5, ограничение физических нагрузок. Назначено дообследование.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования (в скобках указаны принятые в клинике нормы).

Общий анализ крови от 11.02.2016: Лейк. - $7,1 \times 10^9/\text{л}$ (4-9 $\times 10^9/\text{л}$). Эр. - $5,24 \times 10^{12}/\text{л}$ (4,0-5,1 $\times 10^{12}/\text{л}$), Hgb - 145 г/л (132-164 г/л), ЦП - 0,81 (0,8-1,05), Hct - 40,8% (40-48%). СОЭ - 15 мм/час. Лейкоформула: П/я - 1% (N1-6%), С/я - 55,1% (45-70%), Лимф. - 40,1% (18-43%), Мон. - 3,8% (2-9%), Баз. - 0% (0-1%), Эоз - 0% (0-5%). Тромбоциты - $236 \times 10^9/\text{л}$ (180-320 $\times 10^9/\text{л}$).

Общий анализ мочи от 11.02.2016: цвет - светло-желтый, прозрачная, уд.вес - 1012 (1008-1026), белок - отрицательно, глюкоза - отрицательно, лейкоц. - 1-2 (1-2-3), эр - отрицательно (1-2-3).

Биохимический анализ крови от 11.02.2016: белок - 70 г/л (64-83 г/л), **АЛТ 167 Ед/л** (<40 Ед/л), **АСТ - 496 Ед/л** (< 40 Ед/л), глюкоза - 4,5 ммоль/л (4,22-6,11 ммоль/л), билирубин общий - 13,2 мкмоль/л (8,5-20,5 мкмоль/л), триглицериды 2,0 мкм/л (0,1-1,7 мкм/л), общий холестерин - 4,8 мкм/л (3,3-5,2 мкм/л), ХС-ЛПВП - 1,3 ммоль/л (более 0,8 ммоль/л), ХС-ЛПНП - 2,5 ммоль/л (1,7-4,4 ммоль/л).

ИФА. 11.02.2016. Тиреотропный гормон (ТТГ) - 1,69 мкМЕ/мл (0,4-4,0 мкМЕ/мл), свободный тироксин (FT4) - 15,8 пм/л (9,0-22,2 пм/л), антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО) - 17,9 Е/мл (<40 Е/мл), простатический специфический антиген (ПСА) 0,44 нг/мл (<4,0 нг/мл).

Антитела к ВИЧ, HbsAg и, a-ВГС не обнаружены. РМП-отрицательно.

ЭКГ от 11.02.16: Синусовый ритм, ЧСС 60 в мин. Электрическая ось сердца не отклонена.

УЗИ органов брюшной полости и почек от 11.02.16. Печень: правая

доля. КВР - 155мм, левая - 55мм, хвостатая - 15мм., контуры ровные, паренхима изоэхогенная, эхоструктура однородная. Воротная вена диаметром 10мм. Желчный пузырь: размеры: 63x27мм, стенки гиперэхогенные, не утолщены, содержимое желчного пузыря относительно гомогенное. Холедох - 5мм. Поджелудочная железа: головка 27мм, тело 16мм, хвост не визуализируется (метеоризм), контуры железы ровные, паренхима гиперэхогенная, эхоструктура однородная. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка: размеры - 91x37мм, vena lienalis - 4мм.

Правая почка: 101x47мм, толщина паренхимы 15мм.; дифференциация между корковым и мозговыми слоями есть; эхогенность ЧЛС повышена, конкрементов нет, в проекции ЧЛС мелкие гиперэхогенные включения, чашечки и лоханка не расширена. Левая почка: 103x45мм, толщина паренхимы 14мм., дифференциация между корковым и мозговыми слоями есть; эхогенность ЧЛС повышена, конкрементов нет, в проекции ЧЛС мелкие гиперэхогенные включения, чашечки и лоханка не расширена.

Мочевой пузырь: контуры ровные, стенки не утолщены, содержимое гомогенное, конкрементов нет, заполнение мочевого пузыря тугое.

Предстательная железа: v=19см³, длина 34мм, ширина 28мм, толщина 38мм, эхоструктура с участками точечного фиброза.

Свободной жидкости в брюшной полости и в малом тазу нет.

Заключение: МКД. Не исключается простатит.

Несмотря на рекомендации, пациент продолжает выполнять силовые нагрузки.

13.02.2016 года выполнен контроль анализов.

Биохимический анализ крови от 13.02.2016: белок - 71 г/л (64-83 г/л), **АЛТ - 369 Ед/л** (<40 Ед/л), **АСТ - 1135 Ед/л** (< 40 Ед/л), билирубин общий - 12,5 мкмоль/л (8,5-20,5 мкмоль/л), билирубин прямой - 2,2 мкмоль/л (0-3,4 мкмоль/л), билирубин не прямой - 10,3 мкмоль/л (1,7-17,6 мкмоль/л), щелочная фосфатаза - 71 МЕ/л (30-120 МЕ/л), ГГТП - 14 МЕ/л (0-55 МЕ/л), креатинин крови - 72 мкм/л (60-120 мкм/л), Са - 2,2 ммоль/л (2,1-2,5 ммоль/л), **КФК - 920 Ед/л** (<190 Ед/л).

Белковые фракции: альбумин - 59,1% (55,8-66,1%), альфа-1 глобулин - 4,9% (2,9-4,9%), альфа-2 глобулин - 10,8% (7,1-11,8%), бета-1 глобулин - 6,5% (4,7-7,2%), бета-2 глобулин - 3,2% (3,2-6,5%), гамма-глобулин - 15,5% (11,1-18,8%).

С 14.02.2016 по 20.02.2016 пациент полностью исключил повышенные физические нагрузки в спортзале. 20.02.2016 года - контроль анализов.

Биохимический анализ крови от 20.02.2016: белок - 71 г/л (64-83 г/л), **АЛТ - 36 Ед/л** (<40 Ед/л), **АСТ - 40 Ед/л** (< 40 Ед/л), билирубин общий - 10,5 мкмоль/л (8,5-20,5 мкмоль/л), щелочная фосфатаза - 61 МЕ/л (30-120 МЕ/л), ГГТП - 12 МЕ/л (0-55 МЕ/л), креатинин крови - 77 мкм/л (60-120 мкм/л), Са - 2,2 ммоль/л (2,1-2,5 ммоль/л), **КФК - 191 Ед/л** (<190 Ед/л).

АЛТ и АСТ - наиболее достоверные маркеры повреждения паренхимы печени [3]. АЛТ - внутриклеточный фермент из группы аминотрансфераз, катализирующих взаимопревращения аминокислот и кетокислот путем переноса аминогруппы. Он катализирует обратимую реакцию переноса аминогруппы аланина на α -кетоглутаровую кислоту с образованием пировиноградной и глутаминовой кислот. Переаминирование происходит в присутствии кофермента - пиридоксальфосфата - производного витамина В₆. Этот процесс не является специфическим для печени, он происходит и в других органах, но с меньшей интенсивностью. Наиболее высокая активность АЛТ выявляется в печени и почках, меньшая - в сердце, скелетной мускулатуре, поджелудочной железе, селезенке, легких, эритроцитах. В гепатоцитах АЛТ локализуется, главным образом, в цитозольной фракции. Высвобождение ее в кровь происходит при нарушениях внутренней структуры гепатоцитов и повышении проницаемости клеточных мембран [2, 4, 6, 8].

АСТ содержится в тканях сердца, печени, почек, скелетной мускулатуры, нервной ткани и в меньшей степени - в поджелудочной железе, селезенке и легких. В клетках она представлена двумя изоферментами - митохондриальным и цитоплазматическим, около $\frac{1}{3}$ общей внутриклеточной активности АСТ локализуется в цитоплазме клеток, $\frac{2}{3}$ - в митохондриях. Таким образом, АЛТ в сравнении с АСТ рассматривается как наиболее специфичный маркер при заболеваниях печени за счет расположения преимущественно в цитозоле гепатоцитов [1]. Повышение активности сывороточных аминотрансфераз, помимо повреждения печени, может быть следствием различных причин, в том числе интенсивных физических нагрузок [5, 7].

Большие физические нагрузки вызывают повреждение мышечных волокон различной степени тяжести. Сразу после физических упражнений 16% мышечных волокон имеют легкие повреждения, 16% – более сильные и 8% – очень сильные [11]. Через час после выполнения эксцентрических упражнений у человека изменения регистрируются в 32% мышечных волокон, через три дня – в 52% [9]. Даже однократная высокоинтенсивная силовая тренировка приводит к повреждению большого количества мышечных волокон (от 30 до 80%). Результатом повреждения клеточной мембраны является выход в кровь цитоплазматических (миоглобин, АСТ) и структурных (тропомиозин) белков скелетной мышцы. Диагностика микроповреждений мышечной ткани (ММТ) базируется на измерении активности в плазме крови саркоплазматических ферментов (креатинкиназы (КФК) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ)). Повышение их активности в плазме крови **отражает значительное изменение проницаемости мембранных структур миоцита**, вплоть до его полного разрушения. Данный факт отража-

ет адаптацию организма человека к физической нагрузке высокой интенсивности. Умеренное повышение КФК и АСТ – результат недостаточности кровоснабжения мышц и перенапряжение скелетной мускулатуры при интенсивных занятиях, резкое повышение – недостаточная тренированность. Доказано, что содержание в крови ферментов после значительных нагрузок силовой направленности может увеличиваться в 100 раз [10].

В процессе диагностического поиска при бессимптомном повышении активности сывороточных аминотрансфераз пациента И. алкогольную и лекарственную природу заболевания можно исключить на основании данных анамнеза. Больной категорически отрицает прием алкоголя, наркотиков, любых лекарственных препаратов, витаминов, пищевых и альтернативных добавок, лекарственных растений, либо запрещенных медикаментов. Вирусная природа заболевания также исключена в связи с отсутствием в сыворотке крови антител к вирусу гепатита С и отрицательным тестом на HBsAg (поверхност-

ный антиген вируса гепатита В). Повреждения печени в результате нарушения функции щитовидной железы, в частности при гипотиреозе, отвергнуты на основании нормальных показателей ТТГ. Обращено внимание на значительное преобладание повышения АСТ (1135Ед/л) над АЛТ (369Ед/л) (коэффициент де Ритиса 3,1) в сочетании с нормальными показателями других печеночных проб и значительным ростом КФК (920Ед/л). Это позволило предположить внепеченочный характер повышения аминотрансфераз, в частности, поражение мышц. Отсутствие характерных жалоб у пациента И., нарушения гемодинамики и ЭКГ дало основание исключить патологию сердечной мышцы. Несмотря на указание лишь единичного эпизода мышечных болей у обследуемого, повышения АСТ, АЛТ, КФК у него, нами расценено, как проявление повреждения клеток скелетной мускулатуры при повышенной силовой нагрузке. Нормализация этих показателей на фоне обычной физической активности при отсутствии медикаментозного лечения подтвердила этот диагноз.

Литература

1. Венцак Е.В. Алкогольная болезнь печени и генетика, какая связь? / Венцак Е.В., Козлова Н.М., Тирикова О.В. // Дневник Казанской медицинской школы. – 2015. – №10. – С. 39-45.
2. Герман Е.Н. Принципы ведения пациента с бессимптомным повышением активности сывороточных аминотрансфераз. (Клиническое наблюдение) / Герман Е.Н., Маевская М.В., Люсина Е.О., Ивашкин В.Т. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Том 20, №1. – С. 14-19.
3. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени // Дневник Казанской медицинской школы. – 2016. – № 11. – С. 43-47.
4. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. / Иванченкова Р.А. – М.: Атмосфера, 2006. – 416 с.
5. Ивашкин В.Т. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. – М.: Издат. Дом «М-Вести», 2001. – 458 с.
6. Ильченко А.А. Биохимические показатели крови в выявлении нетипичных форм холедохолитиаза / Ильченко А.А., Быстровская Е.В. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – № 2-3. – С. 54.
7. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. / Ильченко А.А. // Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 880 с.
8. Сайфутдинов Р.Г. Урсодезоксихолевая кислота при патологии печени // Дневник Казанской медицинской школы. – 2014. – №9. – С. 165-167.
9. Friedén, J. Adaptive response in human skeletal muscle subjected to prolonged Eccentric training / Friedén J., Seger J., Sjöström M., Ekblom B. // International Journal Sports Medicine. – 1983. – V. 4. – P. 177-183.
10. Gibala, M.J. Changes in human skeletal muscle ultrastructure and force production after acute resistance exercise / Gibala M.J., MacDougall J.D., Tarnopolsky M.A., Stauber W.T., Elorriaga A. // Journal of Applied Physiology. – 1995. – V.78. – P. 702-708.
11. Newham D.J. Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle / Newham D.J., McPhail G., Mills K.R., Edwards R.H.T. // Journal of the Neurological Sciences. – 1983. – V. 61. – P 109-122.

УДК: 611.36:616-006.66

Е.М. Майорова, Р.Г. Сайфутдинов, А.Л. Хабиева
ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, 420012, г. Казань, ул.
Муштари, 11.

Необычное течение аденокарциномы печени (клинический случай)

Резюме. *Описан больной с аденокарциномой печени (гепатоцеллюлярный рак). Клинический случай представляет интерес для врачей с точки зрения трудности диагностики рака печени вследствие протекания его под маской других заболеваний печени и низкой продолжительностью жизни после постановки диагноза.*

Ключевые слова: аденокарцинома печени, клинический случай

Mayorova E.M., Saifutdinov R.G., Khabieva A.L.
Chair of Therapy, Kazan State Medical Academy for
Postdegree Education

Unusual course of adenocarcinoma of the liver (a clinical case)

Abstract. *In the article the case of adenocarcinoma of the liver (hepatocellular carcinoma) is presented. This clinical case is interested for diagnosis of cancer due to this disease flowing under the mask of other liver diseases, and because of low of duration of life after diagnosis.*

Keywords: adenocarcinoma of the liver, a clinical case

Контактное лицо:

Майорова Елена Михайловна,

к.м.н., доцент, кафедры терапии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. 420073, г. Казань, ул. Муштари, 11. Тел.: (843) 236-21-70. lena2912@list.ru

Contact person:

Maiorova Elena,

k.m.s, docent of the Chair of Therapy of Kazan State Medical Academy for Postdegree Education, 11Mushtary St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.(843) 236-21-70, e-mail: lena2912@list.ru

Пациент Д., 54 года поступил 08.06.2015г в хирургическое отделение БСМП №2 г. Казани с жалобами на общую слабость, кожный зуд, пожелтение кожных покровов и склер, потемнение мочи и обесцвеченный стул.

Anamnesis morbi. Заболел 3 дня назад, когда после употребления примерно 400г коньяка появился жидкий стул светло-желтого цвета до 4 раз в день, потемнение мочи, общая слабость, отметил пожелтение кожных покровов и склер. Самостоятельно обратился за медицинской помощью к участковому терапевту, откуда был направлен в РКИБ г. Казани, где был исключен острый вирусный гепатит. Затем был перенаправлен в БСМП №2 г. Казани, где осмотрен врачом терапевтом и направлен в хирургическое отделение.

Anamnesis vitae. Перенесенные заболевания: в 22 года - гепатит А. Операции: в 45 лет - холецистэкто-

мия. Гемотрансфузии не было. Вредные привычки: на данный момент курит по 5-6 сигарет в день, алкоголь не употребляет. Наследственность отягощена: отец умер от рака пищевода. Аллергологический анамнез не отягощен. Женат, имеет 2-х здоровых детей. В армии служил.

Status praesens objectivus. При поступлении в хирургическое отделение состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Рост 170 см. Вес 78 кг. ИМТ = 26,9. Кожные покровы влажные, иктеричны. Высыпаний нет. Видимые слизистые иктеричны. Температура = 36,6 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пастозности, отеков нет.

Костно-мышечная система: Суставы внешне не изменены. Болезненности при пальпации мышц, суставов и костей нет.

Система органов дыхания. Дыхание через нос свободное. ЧДД 18 в

минуту. Над легкими перкуторный звук легочной. Аускультативно дыхание жесткое, проводится по всем полям. Хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система. Пульс 78 уд в минуту, удовлетворительного наполнения, ритмичный. ЧСС – 78 в минуту. АД 120/80 мм рт.ст. Перкуторно границы сердца в норме. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Пульсация на периферических сосудах сохранена, шумов нет.

Система органов пищеварения. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены, при пальпации безболезненные. Стул и диурез в норме.

Система органов мочеиспускания. Область почек визуально не изменена. Симптом Ф.И. Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, диурез в норме.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

Общий анализ крови от 11.06.2015: Лей - $8,8 \times 10^9/\text{л}$ (4 - $8 \times 10^9/\text{л}$), Лимф - 11% (18-40%), Мон - 8 % (2-9%), Баз - 0% (0-1%), Эоз - 1% (0-5%), П/я - 4% (1-6%), С/я - 76% (45-70%), Эр - $4,92 \times 10^{12}/\text{л}$ (4,0-5,1 $\times 10^{12}/\text{л}$), Hgb - 160 г/л (130-160 г/л), ЦП - 0,97 (0,86-1,05), Hct - 46,8 % (40-48%), Тромбоциты - $180 \times 10^9/\text{л}$ (180-320 $\times 10^9/\text{л}$).

Общий анализ мочи от 11.06.2015: цвет - насыщенно-желтый (светло-желтый), моча прозрачная (N - прозрачная), уд.вес - 1030 (1008-1026), pH - 6 (4,5-8,0) белок - 0,5 г/л (отр), глюкоза - отр (отр), **уробилин - ++** (отр), **билирубин - +++** (отр), кетоновые тела - отр (отр), лей - + (отр), эр - отр (отр).

Биохимический анализ крови от 11.06.2015: белок - 67,7 г/л (N - 70-90 г/л), мочевины 5,04 ммоль/л (4,2-8,3 ммоль/л), АЛТ **156** Ед/л (< 30 Ед/л), АСТ - **87** Ед/л (< 40 Ед/л), глю - 7,6 ммоль/л (4,22 - 6,11 ммоль/л), билирубин общий - **365** мкмоль/л (8,5 - 20,5 мкмоль/л), билирубин прямой **274,8** мкмоль/л (0 - 5,1 мкмоль/л), К - 3,8 ммоль/л (3,6-6,3 ммоль/л), Na - 139 ммоль/л (135-152 ммоль/л), ЩФ - **759** Ед/л (< 120 Ед/л), креатинин - 80,9 мкмоль/л (50-115 мкмоль/л), СКФ - 81 мл/мин (N80-120 мл/мин), амилаза - 50 Ед/л (< 96 Ед/л), ГГТ - **593** Ед/л (< 48 Ед/л), ОХС - 6,22 ммоль/л (< 5,2 ммоль/л), СРБ - 9,38 мг/л (отр).

Анализ на гепатит В, гепатит С, ВИЧ и сифилис отрицательные.

УЗИ органов брюшной полости от 09.06.15: Выявлено изменения в печени (увеличение левой доли до 105 мм, изо-гипоэхогенность паренхимы печени, крупнозернистая структура паренхимы, неоднородная - с чередованием участков паренхимы различной эхогенности, более выраженной в правой доле; **очаговое патологическое образование в VI сегменте в виде гиперэхогенного участка неправильной овоидной формы с нечеткими контурами размером 25x15x15мм**), увеличение селезенки (377 см³), расширение вен портальной системы печени (воротная вена 13-14 мм, левая ветвь 12 мм), в области ворот печени визуализируются единичные коллатерали, расширение селезеночной вены в области ворот до 9 мм.

Заключение: Данных за механическую желтуху не выявлено. Выраженные диффузные изменения паренхимы печени. Гепатоспленомегалия. Признаки портальной гипертензии (внутрипеченочная форма). Признаки цирроза печени.

Паренхиматозная желтуха. Состояние после холецистэктомии. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

Эластография печени от 09.06.15: Полученные результаты соответствуют F3 шкалы METAVIR (портальный и перипортальный фиброз с множественными септами).

УЗИ селезенки и лимфоузлов от 09.06.15. Спленомегалия (137x53x100мм). Селезеночная вена расширена до 9 мм (N до 6 мм) в области ворот печени, полностью прокрашивается при ЦДК. Забрюшинные л/у не увеличены.

Дуплексное сканирование вен гепатобилиарной системы от 10.06.15: Вены портальной зоны незначительно расширены, с нормальными гемодинамическими показателями, за исключением венозных сосудов правой доли печени. Заключение: признаки портальной гипертензии (синусоидальная внутрипеченочная форма).

Эндосонография от 19.06.15. Лимфаденопатия ворот печени со сдавлением портальной вены и гепатохоледоха. Умеренные признаки портальной гипертензии (Рис.1).

Эзофагогастродуоденоскопия от 10.06.15. Эрозивный гастродуоде-

нит. Дуоденальнобульбарный рефлюкс желчи 1 ст.

КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с рентгеноконтрастным усилением от 15.06.15: Заключение: **Патологический очаг в S6-7 правой доли, необходимо дифференцировать с Са печени.** Спленомегалия. Киста левой почки. (Рис.2,3).

Рентген легких от 09.06.15. Косвенные рентген-признаки хр. бронхита.

В связи с нарастанием слабости, желтухи и повышения общего билирубина до 400 мкмоль/л и подозрением на Tumor по данным КТ ОБП 19.06.2015 был направлен в РКОД с диагнозом: объемное образование правой доли печени?

При поступлении в РКОД состояние остается прежним, сохраняется желтушность склер и кожи, отеков на нижних конечностях и асцита нет.

За время нахождения в РКОД в анализах отмечалось снижение уровня АЛТ и АСТ до 44 (N <30 Ед/л) и 40 Ед/л (N < 40 Ед/л) соответственно, но общий билирубин увеличивался до **553,5** мкмоль/л (N 8,5 - 20,5 мкмоль/л), непрямого билирубин на уровне **171,7** мкмоль/л

Рисунок 1. Эндосонография печени. Лимфаденопатия ворот печени со сдавлением портальной вены и гепатохоледоха.

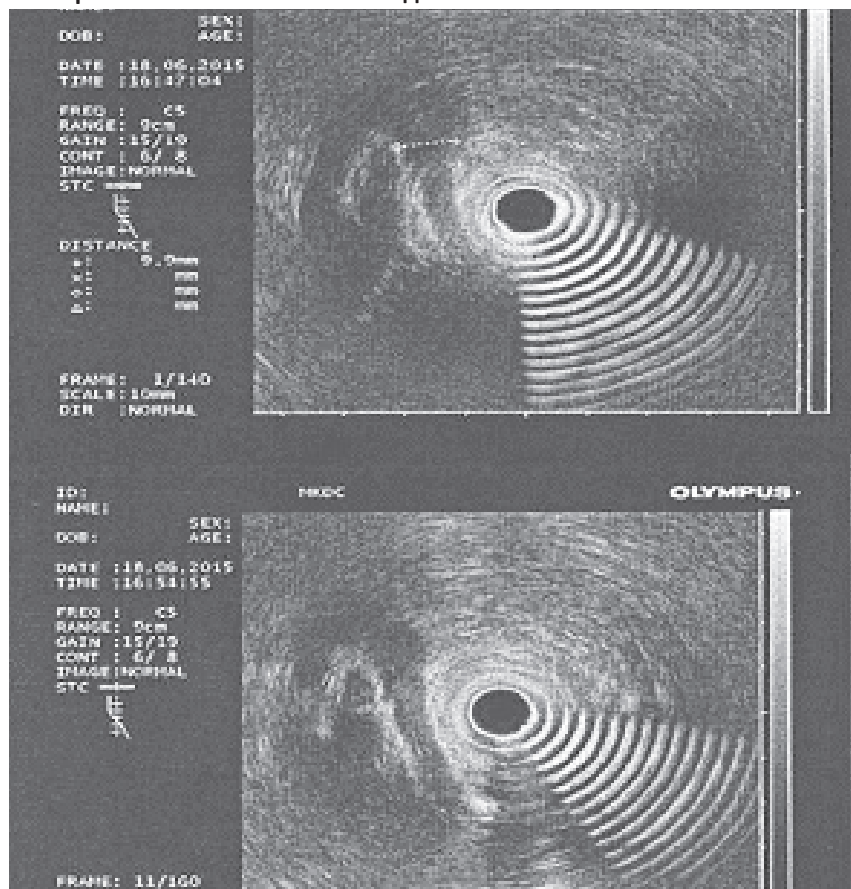


Рисунок 2. КТ ОБП

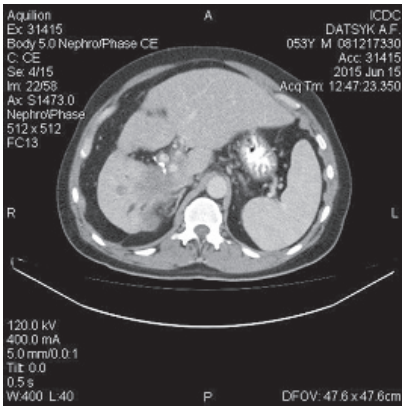
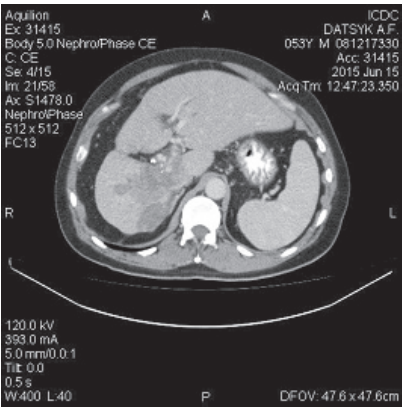


Рисунок 3. КТ ОБП.

На представленных КТ снимках видно патологическое, плохо накапливающее контраст образование неправильной формы в правой доле печени.



($N < 16,5$ мкмоль/л), прямой - на уровне **381,8** мкмоль/л ($N - 0 - 5,1$ мкмоль/л), ЩФ - **206** ед/л ($N < 120$ Ед/л).

23.06.15 повторно было проведена КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства без контрастирования и с в/в введением КВ, по данным которого определяются паразофагеальные и наддиафрагмальные л/у до 14 мм, прекардиальные л/у 9 мм, поддиафрагмальные и общепеченочные л/у до 10 мм. Возле хвоста панкреас определяются парапанкреатические л/у до 15x10 мм. В брыжейке толстого кишечника определяются л/у до 8x5 мм. На серии РКТ ОБП и забрюшинного пространства выявлено следующее: **печень дольчатой формы, в С5,6,7,8 определяется гипотензивное, плохо накапливающее контраст образование неправильной формы 98x52 мм, сквозь толщу которого проходит компрессированная правая ветвь правой воротной вены. Устье и ветви собственной печеночной артерии также «муфтообразно» охвачены образованием. Образование**

также поражает правый долевого желчный проток, ОПП. Не исключается распространение по холедоху. ВПЖП в обоих долях фрагментарно расширены до 2 мм. Образование распространяется на гепатодуоденальную связку, где сливается контуром с общепеченочными л/у до 32x10мм.

Чрезкожная диагностическая пункционная биопсия и дренирование брюшной полости под УЗИ контролем не проведены из-за высокого уровня билирубина.

За время нахождения в РКОД проводилась инфузионная терапия (глюкоза 5% - 200 мл + аскорбиновая кислота 4,0 мл 1 раз в сутки), терапия гепатопротекторами (гептрал 400 мг в/в, урсосан по 250 мг 3 раза в день).

Несмотря на проводимое лечение, общее состояние пациента ухудшалось: нарастала общая слабость, появилась одышка при минимальной физической нагрузке, увеличился в размере живот за счет жидкости, появилась пастозность голеней, желтуха сохраняется, пациент постепенно теряет в весе. В связи с этим он был выписан из РКОД 29.06.15 и направлен для продолжения диагностики и лечения в гастроэнтерологическое отделение ГKB №7 г. Казани с диагнозом: Цирроз печени криптогенный, активная стадия, с синдромом цитолиза, холестаза.

За все время нахождения в 7 ГKB выявлялось повышение уровня АЛТ до **195,6** Ед/л ($N < 30$ Ед/л) и АСТ до **151,7** Ед/л ($N < 40$ Ед/л), общего билирубина до **545,2** мкмоль/л ($N 8,5 - 20,5$ мкмоль/л), прямого билирубина - до **222,7** мкмоль/л ($N 0 - 5,1$ мкмоль/л), ЩФ до **233,5** Ед/л ($N < 120$ Ед/л), ГГТ до **711,4** Ед/л ($N < 48$ Ед/л), СОЭ до **64** мм/ч ($N - 1-10$ мм/ч).

В ОАК: Лей - 14,4x10⁹/л ($N 4 - 8$ x10⁹/л), нейтрофилов - 83% ($N 45-705$), остальные показатели в норме.

В ОАМ: **билирубин +++**
Альфа-фетопротеин - 3.8 МЕ/мл. ($N 0-14,4$ МЕ/мл).

Дополнительно были проведены следующие исследования:

Диагностическая биопсия печени под УЗИ контролем с гистологией от 23.07.15: Фиброзная ткань с очаговой воспалительной инфильтрацией, единичные гепатоциты.

Цитологическое исследование асцитической жидкости от 05.08.2015 показало данные за реактивный выпот.

По данным тотальной видеоскопии от 18.06.15 грубой органической патологии не выявлено, хронический колит.

ПЭТ всего тела от 04.08.15. Признаки патологического процесса с низкой метаболической активностью с поражением печени. Лимфаденопатия. По сравнению с предыдущими данными РКТ отмечается увеличение количества асцитической жидкости. С учетом интенсивности накопления ФДГ с высокой долей вероятности можно исключить Mts, адено Са.

Осмотрен главным гастроэнтерологом РТ, заведующим кафедрой терапии КГМА, профессором, д.м.н. Сайфутдиновым Р.Г.

Выставлен диагноз: Цирроз печени алиментарно-токсического генеза, класс В-С по Чайлд-Пью с синдромом цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления, портальной гипертензии с асцитом, печеночно-клеточной недостаточности. Печеночная энцефалопатия 1-2 степени. Эрозивный гастродуоденит. ДГР.

Проведено лечение: энзитал по 1 таблетке 3 раза в день, вит В1, В6 и В12 по 1,0мл 1 раз в день, верошпирон 50 мг в день, гепа-мерц по 1 пакетику 3 раза в день, преднизолон 30 мг/сут, гептрал 400 мг в день в/в, ремаксол 400 мг в день в/в, омега-3 20 мг 2 раза в день, цефтриаксон 2 гр в сутки в/м, фуросемид 40 мг в день, оутреатид по 100 мкг 3 раза в день, урсосан по 1 таблетке 3 раза в день, альбумин 50 мг в день в/в, левофлоксацил по 500 мг 2 раза в день в/в, викасол 2,0 в/м, аминоклазаль 200,0 в/в, но-шпа 2,0 в/м при болях, траниксан 1 гр 3 раза в день, глюкоза 5%.

Состояние прогрессивно ухудшалось: нарастали слабость, одышка, отеки нижних конечностей, увеличивалась желтушность кожи и склер, пациент прогрессивно терял в весе, из-за выраженной слабости не мог самостоятельно передвигаться. Выписан из отделения под добровольный отказ от лечения и направлен в ГKB № 9 г. Минска для пересадки печени.

За время нахождения в 9 ГKB г. Минска в анализах отмечалось снижение белка до **45,2** г/л ($N 70-90$ г/л), повышение АЛТ до **260,5** Ед/л ($N < 30$ Ед/л), билирубин общий **400,4** мкмоль/л ($N 8,5 - 20,5$ мкмоль/л), СРБ **147,4** мг/л, (N отриц.), ЩФ **298,9** Ед/л ($N < 120$ Ед/л).

Дополнительно были проведены следующие исследования:

Маркеры инфекционных заболеваний - CMV IgM - 0,15 ($N < 0,3$), Toxo IgM - 0,06 ($N < 1,6$), Toxo IgG - 0,4 ($N < 0,3$)

Онкомаркеры **СА 19-9 - 1200 Ед/мл** ($N < 37$ Ед/мл), альфа-ФП - 2,23 нг/мл ($N < 10$ нг/мл), ПСА - 0,244 нг/мл

мл (N <4нг/мл), СЕА - 63,2 нг/мл (N <5 нг/мл)

Маркеры аутоиммунных заболеваний: ANA - 0,19 (N <1)

Маркеры аутоиммунных гепатитов: ANCA - 0,25, anti-LKM - 0,308 (N <15), ANA - 0,19 (N <1)

В связи с подготовкой к пересадке печени, была произведена диагностическая лапаротомия, по результатам которой выявлена опухоль правой доли печени, проведена биопсия данного образования.

В связи с обнаружением опухолевого процесса принято решение о выписки пациента из стационара и отказа в пересадки печени. Пациент был выписан с диагнозом: Новообразование правой доли печени с инвазией правой воротной вены, опухолевым тромбом правой воротной вены, распространяющимся на гепатодуоденальную связку, и поражением брюшины. Варикозное расширение вен пищевода 0-1 ст, эритематозная гастропатия. Асцит. Левосторонний гидроторакс. Портосистемная энцефалопатия 1-2 ст. Синдром холестаза. Печеночно-клеточная недостаточность.

По данным биопсии печени: аденокарцинома печени с метастазированием в сосуды печени.

Рекомендовано:

1. Продолжать симптоматическое лечение по месту жительства.

2. Прием препаратов: Пантопразол 40 мг утром, Гептрал 400 мг в обед, Лактулоза по 15 мл 3 раза в сутки, Диувер 10 мг утром, Верошпирон 100 мг утром, Гепта-Мерц по 1 пакетике 3 раза в сутки.

3. Наблюдение у терапевта, хирурга, гепатолога, онколога по месту жительства.

Несмотря на проводимую консервативную терапию на дому, со-

стояние пациента ухудшалось, живот увеличивался в объеме, отеки прогрессировали, постепенно изменялся цвет кожных покровов от иктеричного до серо-коричневого; нарастала печеночная энцефалопатия в виде сопора, а в дальнейшем прекомы. Через полтора месяца от момента последней госпитализации у пациента открылось кишечное кровотечение, в результате чего он скончался.

Демонстрация данного клинического случая представляет практический интерес с точки зрения трудности диагностики и лечения первичного рака печени.

Гепатоцеллюлярный рак составляет 90% первичного рака печени (ПРП). ПРП является актуальной проблемой современной онкологии, занимая 5-7 место в мире среди всех злокачественных опухолей. Примерно в два раза чаще заболевают мужчины, чем женщины. Предрасполагающими факторами к развитию ПРП является хроническое течение вирусных гепатитов В и С. У больных гепатитом в 200 раз чаще диагностируется гепатоцеллюлярный рак печени. Другими причинами возникновения рака печени может быть наличие хронического цирроза, описторхоза и шистосомоза, сифилиса, гемохроматоза, алкоголизма.

Кроме того обнаруживается раковая опухоль довольно часто у людей, контактирующих с канцерогенными химическими веществами. Начало заболевания всегда незаметно, а его течение достаточно быстрое, вследствие этого ПРП почти всегда диагностируется на поздних стадиях заболевания. Часто течение заболевания принимает форму цирроза печени, абсцесса

печени, гипогликемическую форму, форму с преобладанием желтухи и другие формы, что приводит к затруднению постановки правильного диагноза. Диагностика ПРП представляет определенные трудности. Существенное значение имеют УЗИ ОБП, КТ, МРТ, радиоизотопное сканирование печени, лабораторная диагностика маркеров опухолевых клеток в сыворотке крови, основной из которых является альфа-фетопротеин.

Наиболее достоверный диагноз первичного рака печени устанавливается при лапароскопии с биопсией патологического участка, что позволяет не только выявить опухоль, но и определить ее гистологическое строение.

Лечение ПРП является одним из наиболее сложных разделов онкологии. Наиболее эффективными методами лечения являются резекция печени, пересадка печени или методы локальной деструкции, такие как химическая и радиочастотная абляция, криодеструкция. Способ лечения зависит от размеров опухоли и ее прорастания и метастазирования в сосуды печени или другие органы. При отсутствии лечения средняя продолжительность жизни больных редко достигает 1 года, а медиана выживаемости находится в пределах 3-5 месяцев.

Особенность данного случая заключается в том, что не было явных признаков за ПРП: не было предрасполагающих факторов, данные КТ, РКТ и ПЭТ в начале заболевания исключали ПРП, уровень альфа-фетопротеина крови был в пределах нормы, отсутствовали ранние признаки наличия злокачественного образования.

Литература.

1. Базин И.С. Гепатоцеллюлярный рак — современное состояние проблемы // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 216-229.
2. Гранов Д.А. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярном раке // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 273-240.
3. Егоренков В.В. Лечение злокачественных опухолей печени с применением методов локальной деструкции (химическая абляция, криодеструкция, радиочастотная абляция) // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 202.
4. Патютко Ю.Н. Хирургическое лечение первичного рака печени / Патютко Ю.Н., Сагайдак И.В., Чугуев Е.С. и др. // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 197-202.
5. Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика заболеваний печени (МРТ, КТ, УЗИ ОФЭКТ и ПЭТ) / под ред. проф. Г.Е. Труфанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 263 с.

6. Ярошенко Е.Б. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы / Ярошенко Е.Б., Буркевич Э.З., Майсюк Е.Г. // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 189-194.
7. Bosh F.X. Epidemiology of primary liver cancer / Bosh F.X., Ribes J., Borrás J. // Semin. Liver Dis. — 1999. — Vol. 19. — P. 271-285.
8. Beasley R.P., Hwang L.Y. Overview on the epidemiology of hepatocellular carcinoma. — In: Hollinger F.B., Lemon S.M., Margolis H.S. Viral hepatitis and liver disease — Baltimore: Williams S.I., Wilkins, 1991. — P. 532-535.
9. Kawarad A. Cholangiocellular carcinoma of the liver / Kawarad A., Mizumoto R. // Amer. J. Surg. — 1994. — Vol. 3. — P. 354-359.
10. Little S.A. Hepatocellular carcinoma: current surgical management / Little S.A., Fong Y. // Semin. oncol. — 2001. — Vol. 28. — P. 474-486.
11. Mazzaferro V. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis / Mazzaferro V., Regalia E., Doci R. et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 14. — P. 728-729.

УДК: 612.17:616

¹Сайфутдинов Р.Р., ¹Куршаков А.А., ²Хадеева В.З.,
²Сафина С.А., ¹Подольская Т.Б., ¹Сайфутдинова Т.В.
¹ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, 420012, г. Казань, ул.
Муштары, 11,
²ОАО «Городская клиническая больница №12» г. Казани,
420036, Республика Татарстан, Казань, ул. Лечебная 7

¹Saifutdinov R.R., ¹Kurshakov A.A., ²Xadeeva V.Z.,
²Safina S.A. ¹Podolskaya T.B., ¹Saifutdinova T.V.
Kazan State Medical Academy for Postdegree Education. 11
Mushtary street, 420012, Kazan, Russia.
²Clinical Hospital № 12, 7 Lechebnia Str., Kazan, Russia

Симметричная гипертрофическая кардиомиопатия (Клинический случай)

Symmetrical hypertrophic cardiomyopathy (a clinical case)

Резюме. Симметричная гипертрофическая кардиомиопатия - первичное поражение сердца, характеризующееся утолщением стенок левого желудочка и развитием сердечной недостаточности, преимущественно диастолической. В статье представлен случай симметричной гипертрофической кардиомиопатии, выявленный случайно у мужчины с циррозом печени.

Ключевые слова: кардиомиопатия, симметричная, гипертрофическая, клинический случай.

Abstract. Symmetrical hypertrophic cardiomyopathy primary lesion of the heart, characterized by thickening of the left ventricular wall and the development of predominantly diastolic heart failure. The article presents a case of symmetric hypertrophic cardiomyopathy diagnosed by chance in man with liver cirrhosis.

Keywords: cardiomyopathy, symmetrical, hypertrophic, a clinical case.

Контактное лицо:

Сайфутдинов Р.Р.

к.м.н., доцент, кафедры госпитальной и поликлинической терапии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11. Тел.: (843) 560-53-28. r_saifutdinov@mail.ru

Contact person:

Saifutdinov R.R.

k.m.s, docent of the Chair of hospital and ambulatory therapy of Kazan State Medical Academy for Postdegree Education, 11 Mushtary St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: (843) 560-53-28, r_saifutdinov@mail.ru

Пациент С., 59 лет, поступил 17.03.2016 в плановом порядке по направлению врача общей практики (ВОП) в гастроэнтерологическое отделение ОАО «ГКБ № 12» г. Казани, с жалобами на ощущение тяжести в области правого подреберья, одышку с затрудненным вдохом вне связи с физической нагрузкой, общую слабость, не может спать на животе или на левом боку (из-за усиления одышки и дискомфорта в правом подреберье), спит только на спине. Состояние ухудшается при наклонах туловища. Отмечает геморрагические проявления в виде кратковременных носовых кровотечений и кровоточивости десен. Также больного беспокоит кожный зуд, более выраженный к вечеру (ночь спит спокойно). Аппетит снижен, потери веса нет.

Анамнез morbi: Считает себя больным с ноября 2014 г., когда ходился на лечение в терапевтическом отделении НУЗ ОКБ на ст Казань ОАО «РЖД» с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения ФК II. Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (НЖТ). Частая наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС), временами парная. Частая политопная, полиморфная желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), временами аллоритмия до степени би-, три-, квадригеиминии. Гипертоническая болезнь III ст., АГ II ст., ГЛЖ, риск 4. В феврале 2015 г. был на лечении там же с аналогичным диагнозом.

В мае 2015 г. с жалобами на боли в области сердца был госпитализирован в кардиологическое отделение № 2 ГКБ № 7, где ретроспективно был установлен инфаркт миокарда

неуточненной давности, как исход прогрессирующей стенокардии.

В сентябре 2015г. лечился в отделении кардиологии РКБ №2 в связи с появлением одышки, снижения толерантности к физической нагрузке с диагнозом: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. ПИК (неуточненной давности). Нарушение ритма - пароксизмальная НЖТ, НЖЭС и ЖЭС. Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. ГЛЖ. Дилатация предсердий. ХСН I ФК 3. 01.10.2015 была проведена коронароангиография (КАГ), по результатам которой выявлены тандемные стенозы медиального сегмента передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) до 60%.

В ноябре 2015 г. при прохождении МСЭК выявлено увеличение размеров печени. Ухудшение самочувствия отмечает с января

2016 г., когда пациент стал ощущать тяжесть и дискомфорт при наклонах туловища, усилилась одышка вне связи с физической нагрузкой. Обратился в поликлинику по месту жительства, при обследовании выявлена гепатомегалия, направлен для уточнения диагноза на госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение ГКБ № 12.

Anamnesis vitae: Перенесенные заболевания: аппендэктомия в детстве, иссечение атеромы спины в 2012 г. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (принимал лизиноприл 1,25 мг/сут и бисопролол (конкор) 1,25 мг/сут, прекратил прием за 1 месяц до госпитализации в ГКБ № 12); узловой зоб, язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, дуодено-гастральный рефлюкс, хронический гастрит, ХОБЛ, хронический пиелонефрит, хронический простатит. Наследственность отягощена: ИБС у брата, инфаркт миокарда у матери, полипоз желудка у отца. Инфекционный гепатит, венерические заболевания, туберкулез, аллергические реакции отрицает. Гемотрансфузий не было. Вредные привычки: алкоголь употреблял не чаще 2-3 раз в месяц до 0,5л водки за прием (не менее 20 лет), пиво - до 0,5 л 1 раз в неделю, нерегулярно. Прекратил прием алкоголя в последние 3 года. Курил около 40 лет по 1 пачке в день, последние 1,5 года не курит. Женат, имеет 2 детей. Группа инвалидности: II по общему заболеванию, срок переосвидетельствования в ноябре 2016 г.

Status praesens objectives: Рост – 171см. Вес – 72кг. ИМТ = 24,8 кг/м².

Рисунок 1.
ЭКГ от 22.03.2016.



При поступлении общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, «розовое декольте». На пальцах кистей симптом «часовых стекол». Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет.

Костно-мышечная система. Суставы внешне не изменены. Болезненности при пальпации мышц, суставов и костей нет.

Система органов дыхания. Дыхание через нос свободное, ЧДД - 16 в минуту. Над легкими - перкуторный звук ясный, легочной. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипов нет.

Сердечно-сосудистая система. Область сердца на вид не изменена. Перкуторно относительные границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов нет. ЧСС 78 в минуту, пульс удовлетворительного наполнения, АД 110/80 мм рт.ст. Пульсация на периферических сосудах сохранена, шумов на них нет.

Система органов пищеварения. Язык влажный, равномерно обложен белесоватым налетом. Зев чистый, полость рта санирована. Живот при пальпации мягкий, болезненный в области эпигастрия. Размеры печени по М.Г.Курлову: 25 × 19 × 20 см. Край печени плотный, острый, поверхность бугристая, безболезненный. Селезенка не увеличена. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

Система органов мочевого выделения. Область почек визуально не изменена. Симптом Ф.И. Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, диурез в норме.

Был выставлен предварительный диагноз: Цирроз печени (Suspicio цирроз-рак?) неуточненного генеза. ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. ПИКС 2014г. Парасистолия. ХСН I. ФК III. Хронический гастрит «В». Дуодено-гастральный рефлюкс.

Назначено лечение: урсодезокси-холевая кислота (холудексан) 300 мг 2 раза в день перорально; верошпирон 25 мг 1 раз в день перорально; метоклопрамид 0,5% раствор 2,0 мл 2 раза в день внутримышечно 3 дня, затем метоклопрамид 10 мг 3 раза в день перорально, эналаприл 2,5 мг на ночь.

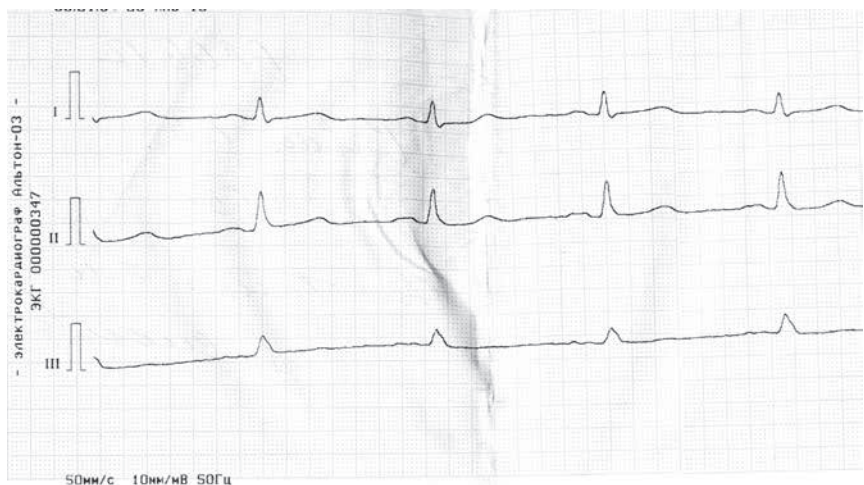
Данные лабораторных и инструментальных методов исследования (в скобках указаны принятые в клинике нормы).

Общий анализ крови от 03.03.2016: Лейк. - $8,3 \times 10^9$ /л ($4-8 \times 10^9$ /л), Эр. - $4,03 \times 10^{12}$ /л ($3,7-4,7 \times 10^{12}$ /л), Нб - 117 г/л (120-140 г/л), ЦП - 0,87 (0,86-1,05), СОЭ - 30 мм/час. Лейкоформула: П/я - 1% (N1-6%), С/я - 63% (45-70%), Лимф. - 25% (18-40%), Мон. - 7% (2-9%), Баз. - 0% (0-1%), Эоз - 4% (0-5%).

Общий анализ мочи от 03.03.2016: цвет - светло-желтый, прозрачная, уд.вес - 1015 (1008-1026), pH - кислая (4,5-8,0), белок - 1,0 г/л (отр), глюкоза - 2,8 ммоль/л, лейкоц. - 0-1 (1-2-3), эр - отр (1-2-3).

Биохимический анализ крови от 03.03.2016: билирубин общий - 10 (1,7-21 мкмоль/л); билирубин прямой - 1,6 (1,17-3,4 мкмоль/л); билирубин не прямой - 8,4 (5-15,5 мкмоль/л); глюкоза крови - 3,73 (3,9-6,4 ммоль/л), общий холестерин - 4,68 (2,5-5,2 ммоль/л), триглицериды - 2,25 (0,1-2,3 ммоль/л), ЛПВП - 0,93 (0,9-4,7 ммоль/л), ЛПОНП - 3,8 (1,8-4,0 ммоль/л); коэффициент атерогенности - 4 (1-4),

Рисунок 2.
ЭКГ от 06.06.2012 (отведения I, II, III).



амилаза крови - 40,3 Ед/л (0-100 Ед/л); АЛТ - 32,5 (<=41 Ед/л); АСТ - 50,1 (<=35 Ед/л), общий белок - 62,5 (66-88 г/л), щелочная фосфатаза - 464 (3-258 ЕД/л), креатинин крови - 92,4 (53-115 мкмоль/л), мочевины - 6 (2,8-7,2 ммоль/л), СРБ - отрицательно, сиалотест - 2,0 ммоль/л.

Протеинограмма (белковые фракции) от 18.03.2016: общий белок - 65,1 (65-85 г/л); альбумин - 45,78 (53-68); α-1-глобулин - 5,08 (1-4); α-2-глобулин - 14,70 (5-11); β-глобулин - 24,26 (8-14); γ-глобулин - 10,18 (10-19).

Микрореакция преципитации (МРП) - отр, ИФА на гепатиты: В - отр., С - отр.

Флюорография от 02.09.2015 (НУЗ «ОКБ на станции Казань ОАО «РЖД») - органы грудной клетки в норме.

ЭКГ от 10.03.2016: Парасистолия с ЧСС - 55 уд/мин обоих очагов. ЭОС отклонена вправо, позиция вертикальная (<α +70°). Низкоамплитудные комплексы qrs систолического ритма в стандартных и усиленных отведениях. Сегмент ST на изолинии.

ЭКГ от 22.03.2016: Синусовый ритм с ЧСС - 119 уд/мин. ЭОС отклонена вправо, позиция вертикальная (<α +133°). Ранняя желудочковая экстрасистолия, бигеминия частая, в т.ч. парная. Низкоамплитудные зубцы ЭКГ от конечностей. Удлинение электрической систолы желудочков. Гипертрофия правого предсердия. В V1 зарегистрирован зубец Q, нельзя исключить рубцовые изменения в предне-перегородочной области левого желудочка.

ФГДС от 11.03.2016: Хронический гастродуоденит, активная стадия. Дуодено-гастральный рефлюкс желчи. Деформация ЛДПК.

Диагностика онкомаркеров от 19.03.2016: РЭА (ИХА) - 4,69нг/мл (курящие 0-5,55, некурящие 0-2,95), АФП (ИХА) - 1,0МЕ/мл (0,5-5,5), СА-19.9 (ИХА) - 11,9 Е/мл (до 33,0).

Аутоиммунные антитела от 05.03.2016: Антитела к гладким мышцам (АГМА) титр <1/40 (<1/40), Антитела к микросомам печени и почек (анти-ЛКМ-1) методом нРИФ титр <1/40 (<1/40), Антинуклеарный фактор (АНФ) на HEp-2 клетках методом нРИФ титр <1/160 (<1/160), Антитела к митохондриям (АМА) методом нРИФ титр <1/40 (<1/40), Антитела к париетальным клеткам желудка (АПКЖ) титр <1/40 (<1/40).

УЗИ гепато-билиарной системы от 15.09.2015: Печень: контуры ровные. Эхоструктура неоднородная. Паренхима с перипортальными фиброзными изменениями, гиперэхогенная. Правая доля 162 мм, левая

- 95 мм. Желчный пузырь спазмирован.

МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 21.02.2016: печень однородной структуры и интенсивности сигнала, размеры 180 × 227 × 192мм (передне-задний размер левой доли печени - 84мм (<50 мм). Определяется плевральный выпот по задней стенке справа, толщиной до 16мм, аналогичные изменения выявляются впереди от печени, толщиной до 8мм. Очаговых изменений печени не обнаружено. Угол левого края печени тупой. Воротная вена - диаметр 13мм (<15мм). Печеночная вена и ее дистальные ветви без признаков патологии. Диаметр нижней полой вены в проксимальных отделах - 34мм, в более дистальных (на уровне хвостатой доли) - 23мм. Патологии со стороны визуализируемых артерий не выявлено. Внутривеночные желчные прото-

размерах, без очаговых изменений. Лимфатические узлы не увеличены. Заключение: МР-признаки гепатоспленомегалии, мелкой гемангиомы селезенки. Плеврит.

С 23.03.2016 пациент на фоне проводимого лечения стал отмечать положительную динамику - уменьшилась интенсивность одышки.

В этот же день проведена ЭхоКГ: Аорта уплотнена: размер 3,7см (до 3,7). Аортальный клапан: створки уплотнены. Амплитуда раскрытия АК нормальная - 1,8 (1,5-2,6 см). Левое предсердие увеличено: размер 5,2см (2,3-3,7), объем 160мл (41-58). Левый желудочек: КДР 4,6см (3,7-5,6), КСР 3,4см (2,3-3,6), КДО 56мл (60-120), КСО 28мл. Фракция выброса: по Тейхольцу 50% (55-75%). Соcontractимость миокарда левого желудочка снижена. Зоны гипокинезии выявлены в области базального и нижнего сегмента. Межжелудочковая перегородка 1,5см (0,6-1,1). Тол-

	Признаки недостаточности:	Признаки стеноза:	Скорость, см/сек:
Митральный клапан	II ст.	нет	диастол. потока (60-130)
Аортальный клапан	I ст.	нет	сistol. потока (100-170)
Трехстворчатый клапан	II-III ст.	нет	диастол. потока (30-70)
Легочной клапан	0-I ст.	нет	сistol. потока (60-100)

ки дилатированы, без дефектов наполнения. Желчный пузырь не деформирован, обычного положения, овальной формы, размерами 43 × 24мм, стенка не утолщена (2мм), без конкрементов и дополнительных образований. Холедох диаметром 5мм (<8мм). Поджелудочная железа имеет однородную структуру, имеет размеры - 23 × 15 × 1 мм, контуры ровные, четкие. Парапанкреатическая клетчатка без признаков отека. Проток поджелудочной железы не расширен (до 2мм), не извитой. Селезенка имеет обычную форму, размерами - 62 × 123мм. Определяется мелкое образование в передних отделах, диаметром до 12мм. Часть образования накапливает контрастное вещество, демонстрируя 2 тип кривой. Селезеночная вена не расширена (до 7мм). Правая и левая почка обычного положения и формы, без очаговых изменений. Кора толщиной до 7мм. Признаков гидронефроза не определяется. Почечные вены без особенностей. Мочеточники без признаков конкрементов, проходимы, обычного диаметра. Правый и левый надпочечники обычной формы и положения, не увеличены в

щину задней стенки левого желудочка 1,4см (0,6-1,1). Митральный клапан: створки уплотнены, противофаза есть. Трикуспидальный клапан: не изменен. Клапан легочной артерии в м-режиме отсутствует волна А, передне-задний размер 3,2см (2,5-3,0). Правый желудочек увеличен. Правое предсердие увеличено: объем 151мл (41-58). Признаки легочной гипертензии умеренной степени. Систолическое давление в легочной артерии (по трехстворчатой регургитации) 40 мм рт.ст.

Комментарий: определяется диастолическая сепарация листков перикарда за ЗСЛЖ до 6мм, перед ПСПЖ до 4мм, над ПП до 3мм, за боковой стенкой ЛЖ до 3мм. В полости ЛЖ эктопическая хорда от Н/З МЖП до боковой стенки. Аритмия. Диаметр НПВ 2.5см, коллабирование её на вдохе менее 50%. Заключение: Гипокинез базального и нижнего сегмента. Дилатация полостей обоих предсердий и правого желудочка. Снижение общей сократительной функции миокарда левого желудочка. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Уплотнение аорты, створок АК и МК. Уме-

Рисунок 3.
ЭКГ от 06.06.2012 (отведения aVR, aVL, aVF).

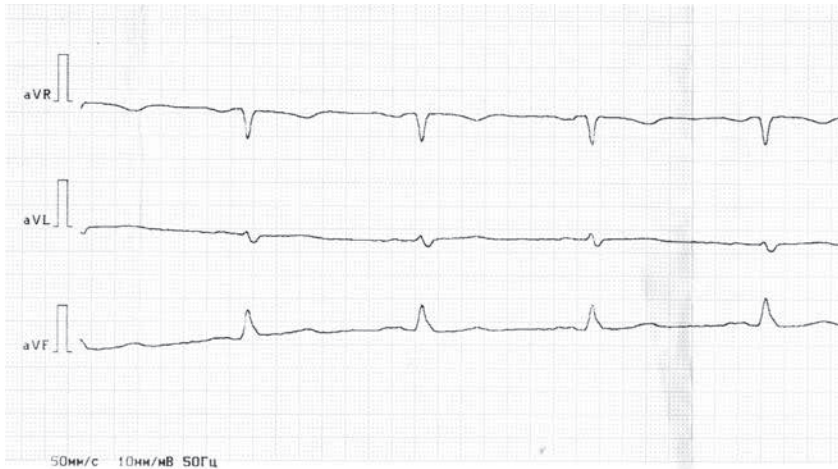


Рисунок 4.
ЭКГ от 06.06.2012 (отведения V1, V2, V3).

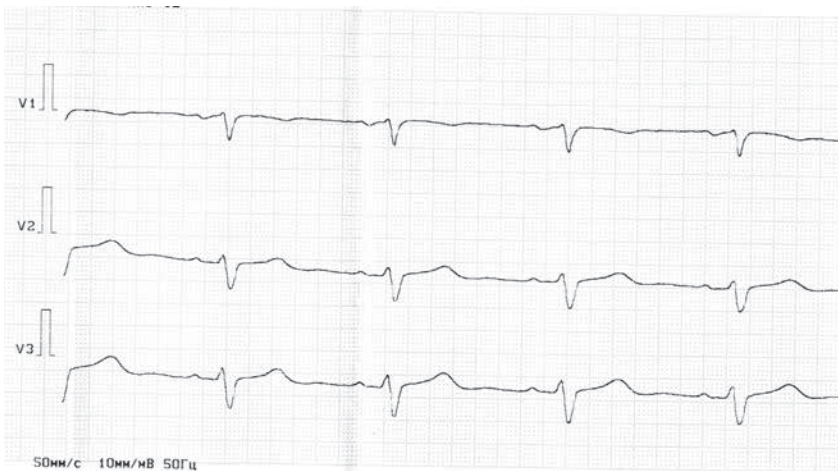
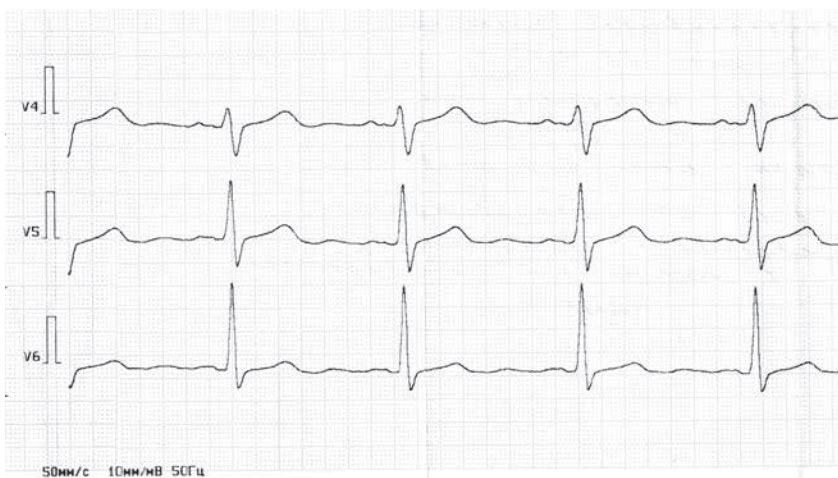


Рисунок 5.
ЭКГ от 06.06.2012 (отведения V4, V5, V6).



ренная аортальная регургитация. Митральная регургитация средней степени. Трикуспидальная регургитация средней степени. Признаки умеренной легочной гипертензии. Незначительный гидроперикард.

К лечению добавлено 40 мг фуросемида per os утром и метопролол 6,25 мг per os 2 раза в день.

25.03.2016 пациент был осмотрен заведующим кафедрой терапии КГМА, профессором Сайфутдино-

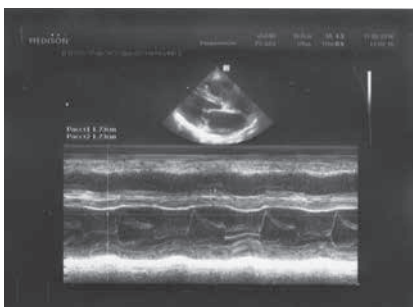
вым Р.Г. и ассистентом кафедры терапии КГМА, к.м.н. Куршаковым А.А. Основываясь на данных ЭхоКГ в динамике от 04.12.2014: Аорта 3,57см. Раскрытие створок АК 1,9см. ЛП - 3,97см. КДР ЛЖ 4,66см. КСР ЛЖ 3,28см. КДО 100мл. ФВ методом дисков 56%. Фракция укорочения 29%. ТМЖП 1,27см. Клапан легочной артерии: физиологическая регургитация. Легочная гипертензия - нет. Ориентировочное систолическое давление ЛА (СДЛА) - 30 мм рт.ст. Митральная регургитация - 1 ст. Трикуспидальная регургитация - 1 ст. Аортальная регургитация - 1 ст, узкой струей. Линейные размеры ЛП - 4,67 × 5,18см. Линейные размеры ПП - 3,02 × 5,17см. V. cava inferior на вдохе - 1,26см. Комментарии: Общая сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная. Септальных дефектов не выявлено. Заключение: Уплотнение стенок аорты, створок АК и МК. Дилатация восходящего отдела аорты. Аортальная регургитация 1 ст, узкой струей. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ гипертрофического типа. Дилатация ЛП. ГЛЖ и ЭхоКГ от 23.03.2016г, а также ЭКГ от 22.03.2016 (рис.1), неэффективности лечения одышки (в рамках диагноза ХОБЛ) беродуалом, выставлен предварительный диагноз: Цирроз печени алиментарного генеза класс А по Чайлд-Пью. Симметричная гипертрофическая кардиомиопатия.

28.03.2016 проведена повторная ЭхоКГ: Аорта в норме. Аортальный клапан не изменен. Амплитуда раскрытия АК нормальная. Левое предсердие нормальных размеров. Левый желудочек: КДР 4,5см (3,7-5,6), КСР 3,3см (2,3-3,6). Фракция выброса: по Тейхольцу 52% (55-75%), по Симпсону 27% (30-43%). Сократимость миокарда левого желудочка снижена. Зоны гипокинезии, акинезии, дискинезии; не выявлены. Митральный клапан: противофаза есть. Трикуспидальный клапан: не изменен. Клапан легочной артерии: не изменен. Правый желудочек нормальных размеров; Правое предсердие нормальных размеров. Признаков легочной гипертензии нет. Признаки недостаточности: митрального клапана, аортального клапана, трехстворчатого клапана, легочного клапана отсутствуют. Комментарий: Определяется диастолическая сепарация листков перикарда за ЗСЛЖ до 6мм, перед ПСПЖ до 2мм, над ПП до 1мм, за боковой стенкой ЛЖ до 5мм. Заключение: В сравнении с ЭхоКГ от 23.03.16 г. сохраняется незначительный гидроперикард. Отмечается увеличение фракции выброса

Рисунок 6.
ЭхоКГ. Утолщение задне-боковой
стенки ЛЖ и МЖП.



Рисунок 7.
ЭхоКГ. Утолщение задне-боковой
стенки ЛЖ и МЖП.



до 52%. По остальным параметрам существенной динамики не отмечается.

В этот же день пациент повторно консультирован заведующим кафедрой терапии КГМА профессором Сайфутдиновым Р.Г. Проведен анализ медицинской документации (амбулаторной карты и выписок предыдущих госпитализаций). Пациент уже в 2012 году имел гипертрофию левого желудочка и нормальное положение ЭОС ($\alpha +55 - +60^\circ$) по данным ЭКГ от 06.06.2012 (рис. 2, 3, 4, 5) при подъемах САД максимально до 150 мм рт.ст. Постепенно на ЭКГ нарастает гипертрофия левого желудочка, ЭОС смещается вправо ($\alpha + 90^\circ$). В это же время пациент клинически отмечает нарастание интенсивности одышки. На ЭхоКГ от 2014 г. уже было нарастание толщины МЖП до 1,27, также зоны гипокинезии то выявляются, то нет.

Проведена ревизия диагноза: Цирроз печени алиментарного генеза, класс А по Чайлд-Пью. Симметричная гипертрофическая кардиомиопатия (возможно с периодической обструкцией выносящего тракта) с нарушением ритма сердца по типу НЖЭС и ЖЭС. ХСН 1 ФК 2-3. Хронический гастрит «В». Дуоденогастральный рефлюкс.

Метопролол отменен. Назначен анаприлин 20мг/сут с последующей титрацией дозы по уровню пульса и АД, снижена доза эналаприла до

1,25мг/сут из-за гипотензии пациента (снижение АД до 100/70 мм рт.ст.). Рекомендовано дообследование: доплер - ЭхоКГ для уточнения наличия обструкции выносящего тракта.

В результате проведенного лечения пациент 30.03.2016 в удовлетворительном состоянии выписывается домой. Рекомендации при выписке: стол №5. Рациональный режим труда, отдыха, питания. Запрещен прием алкоголя, рекомендовано бросить курить. Лечение у стоматолога. Санаторно-курортное лечение. Медикаментозное лечение: урсодезоксихолевая кислота (урсосан, урсофальк и т.п.) 300мг x 3 раза в день длительно, диувер 5мг утром и верошпирон 25мг утром (под контролем электролитов, мочевины, креатинина крови не реже 1 раза в мес), эналаприл 1.25 мг на ночь, анаприлин 20мг утром под контролем АД (целевой уровень АД < 130/80 мм рт.ст.) и пульса (целевой уровень 55-60 уд/мин) с постепенной титрацией дозы под наблюдением кардиолога или ВОП. Допплер-ЭхоКГ для исключения обструкции выносящего тракта. ОАМ и ОАК, ФПП, АСТ, АЛТ в динамике по месту жительства. Наблюдение уролога.

Результаты дообследования. Допплер - ЭхоКГ от 07.04.2016: диастолический размер полости ЛЖ 4,2 (4,2-5,9см), индекс 2,3 (2,4-3,2). Систолический размер полости ЛЖ 3,0 (2,1-4,0см). Толщина задне-боковой стенки ЛЖ 1,5 (0,6-1,1см). Толщина МЖП 1,5 (0,6-1,1см) (рис. 6, 7). Правый желудочек по левому боку 2,2 (< 2,9см). Левое предсердие 5,0 (3,0-4,0см), индекс 2,8 (1,5-2,3). Аорта: фиброзное кольцо 2,4 (1,8-2,6см), синусы Вальсальвы 3,9 (2,4-4,0см), восходящий отдел 3,9 (2,5-3,8см), индекс 2,2 (1,4-2,1). Масса миокарда ЛЖ 251,9 (88,0-224,0г), индекс 139,9 (по ППТ 49-115). Относительная толщина стенки ЛЖ 0,7. Объемы полостей по методу дисков: конечный диастолический объем ЛЖ 60 (67-155мл), индекс 33,3 (35-75), максимальный объем ЛП 179 (18-58мл), индекс 99,4 (16-34), максимальный объем ПП 122

(18-58мл). ФВ 51% (> 50%). ФУ 28,6% (27-45%). ЧСС - 69 уд/мин. Митральный клапан: передняя створка удлинена, систолический прогиб на 0,4см. Аортальный клапан: 3 створки, уплотнение фиброзного кольца и створок с включениями кальция, 2 струи регургитации - центральная и эксцентричная, межкомиссуральная между коронарными створками, раскрытие створок 1,8 (1,6-2,6см). Трикуспидальный клапан: несколько струй регургитации, створки утолщены. Клапан легочной артерии: сглажена волна «А», диаметр ствола легочной артерии 2,6см, МГД ТР 21мм рт.ст., давление ПП 20 мм рт.ст., СДЛА 41 (< 36 мм рт.ст.).

Митральная регургитация небольшой степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Аортальная регургитация 1 степени. Легочная регургитация 1 степени. Диаметр нижней полой вены 2,4см, не коллабирует. Диагональные эктопические хорды в полости ЛЖ. Толщина миокарда апикальных сегментов 1,6см. В области крыши правого предсердия лоцируется нитевидная подвижная структура, вероятно, заслонка нижней полой вены. Заключение: Симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ. ФВ ЛЖ на нижней границе нормы. Выраженное увеличение обоих предсердий. Выраженный эффект спонтанного контрастирования в полостях сердца, более выраженный в предсердиях. Проплапс митрального клапана 1 степени с небольшой регургитацией. Трикуспидальная регургитация 1 степени (несколько струй). Умеренная легочная гипертензия. Уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана. Аортальная регургитация 1 степени. Небольшое расширение восходящего отдела аорты. Расхождение листков перикарда в диастолу за боковой стенкой левого желудочка, ближе АВ борозде 0,5см.

ХМТ ЭКГ от 11.04.16-12.04.16: За время мониторирования регистрировался синусовый ритм со среднесуточной ЧСС 96 уд/мин. Дневная средняя ЧСС 99 уд/мин. Ночная средняя ЧСС 90 уд/мин.

Допплер КС:	Пиковая скорость	Норма (см/сек)	МГД (мм рт.ст.)	СГД (мм рт.ст.)
Митральный клапан	68	60-130	1,8	
Трикуспидальный клапан	46	30-70	0,8	
Выходной тракт ЛЖ	50	70-110	1,0	
Аорта	83	< 200	2,8	
Клапан легочной артерии	59	60-110	1,4	

Максимальная ЧСС 136 уд/мин в 15:04. Минимальная ЧСС 71 уд/мин в 07:32. Частые эпизоды желудочковой тахикардии, преимущественно по 3 ЖК, максимальной продолжительностью 6 ЖК в 00:27 и с максимальной ЧСС 153 уд/мин в 12:46. Синусовый ритм прерывался частой одиночной, парной полиморфной желудочковой экстрасистолией, вероятно 1 очаг парасистолический (сливные желудочковые удары), с частыми эпизодами аллоритмии по типу би-, тригеминии. Наджелудочковая эктопическая активность представлена редкими эпизодами НЖТ максимальной продолжительностью 27 сек в 08:00 и с максимальной ЧСС 139 уд/мин в 23:36; частыми одиночными и парными предсердными экстрасистолами и частыми аббертными ЖК, а также эпизодами аллоритмии по типу тригеминии. Выявлены НЖЭС + ЖЭС. Пауз не зарегистрировано. Максимальный интервал R-R равен 1,17 сек - постэкстрасистолический. По каналам V5 и aVF постоянная горизонтальная депрессия сегмента ST на 0,5мм. В 15:15-16:03, 23:25-23:39, 08:10-08:54, 09:50 -10:32 депрессия достигала 1,0мм. Максимальный интервал QT = 0,44сек, при ЧСС - 79 уд/мин (06:24).

Кардиологом МКДЦ с 15.04.2016 назначены верошпирон 50мг 2 раза в день, торасемид 10мг 1 раз в день, карведилол 3,125мг 2 раза в день, амиодарон 200мг 3 раза в день с постепенным снижением дозы до поддерживающей (200мг 1 раз в день), магния оротат по 2 таблетки 3 раза в день. На фоне проводимого лечения пациент отмечает значительное улучшение самочувствия: уменьшение одышки, спокойно проходит 100м, поднимается на 3 этажа.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — поражение миокарда, характеризующееся выраженной гипертрофией миокарда левого (реже правого) желудочка, нормальными или уменьшенными размерами полости левого желудочка, значительным нарушением диастолической функции левого желудочка и частым возникновением нарушений сердечного ритма.

В зависимости от симметричности гипертрофии мышцы сердца выделяют **симметричную** (одинаковое утолщение передней и задней стенок левого желудочка, а также межжелудочковой перегородки) и **асимметричную формы** (преимущественная гипертрофия верхней, средней или нижней трети межжелудочковой перегородки).

В зависимости от наличия препят-

ствий кровотоку из левого желудочка в аорту выделяют **обструктивную и необструктивную формы**.

По этиологии выделяют **идиопатическую (первичную) и вторичную кардиомиопатию**.

Идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, поэтому обычно носит семейный характер, что не исключает, однако, возникновение спорадических форм (мутации происходят под воздействием неблагоприятных факторов среды). Причиной вторичной гипертрофической кардиомиопатии является длительное стойкое повышение артериального давления у пожилых пациентов с особыми изменениями структуры сердца, произошедшими во время их внутриутробного развития.

В зависимости от степени утолщения миокарда выделяют умеренную (15-20мм), среднюю (21-25мм) и выраженную (более 25мм) гипертрофию.

На основании клинико-физиологической классификации выделяют 4 стадии гипертрофической кардиомиопатии:

I ст - градиент давления в выходном тракте левого желудочка (ВТЛЖ) не более 25 мм рт.ст.; жалобы отсутствуют;

II ст - градиент давления в ВТЛЖ возрастает до 36 мм рт.ст.; появляются жалобы при физической нагрузке;

III ст - градиент давления в ВТЛЖ увеличивается до 44 мм рт.ст.; появляются стенокардия, одышка;

IV ст - градиент давления в ВТЛЖ выше 80 мм рт.ст.; развиваются выраженные нарушения гемодинамики, возможна внезапная сердечная смерть.

Заболеваемость гипертрофической кардиомиопатией составляет 2-5 человек на 100 000 населения в год. Мужчины болеют чаще, чем женщины. Впервые заболевание обычно проявляется в молодом возрасте (20-35 лет). Коронарный атеросклероз среди больных гипертрофической кардиомиопатией встречается в 15-25% случаев. Внезапная смерть, вызванная тяжелыми желудочковыми аритмиями (пароксизмальной желудочковой тахикардией), наступает у 50% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. У 5-9% больных заболевание осложняется инфекционным эндокардитом, протекающим с поражением митрального или аортального клапана.

Диагностика ГКМП основывается на комплексном обследовании, со-

четающем сбор жалоб и анамнеза, осмотр, пальпацию, перкуссию и использование современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Длительное время течение гипертрофической кардиомиопатии остается бессимптомным. С учетом преобладающих жалоб выделяют девять клинических форм гипертрофической кардиомиопатии: малосимптомную, вегетодистоническую, кардиалгическую, инфарктоподобную, аритмическую, декомпенсационную, псевдоклапанную, смешанную, молниеносную. Необструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии, обычно малосимптомна. В этом случае жалобы на одышку, перебои в работе сердца, неритмичный пульс могут отмечаться при выполнении физической нагрузки. Типичными симптомами обструктивной гипертрофической кардиомиопатии служат приступы ангинозных болей, выраженная одышка, головокружения и обморочные состояния, преходящая артериальная гипотензия, нарушения ритма сердца (пароксизмальная тахикардия, фибрилляция предсердий, экстрасистолия). Возможно возникновение приступов сердечной астмы и отека легких. Нередко первым эпизодом проявления гипертрофической кардиомиопатии служит внезапная смерть. При объективном осмотре может развиваться бледность или цианоз кожных покровов, при перкуссии определяется расширение границ сердца влево. При аускультации сердца может выслушиваться систолический шум на верхушке. Возможен акцент II тона на лёгочной артерии. Артериальное давление нормальное или повышенное.

На ЭКГ, холтеровском мониторинге ЭКГ обнаруживаются признаки увеличения левого желудочка и левого предсердия. Возможны также признаки увеличения правого желудочка. Особенно характерны глубокие отрицательные зубцы Т различных локализаций, глубокие зубцы Q (часто в области перегородки). Выявляют различные нарушения ритма и проводимости. На обзорной рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции характерны нормальные или несколько увеличенные размеры сердца. ЭхоКГ позволяет выявить уменьшение полости левого, реже — правого желудочка при увеличении толщины межжелудочковой перегородки и свободных стенок левого желудочка. При доплер-ЭхоКГ выявляются нарушения движения крови при формировании пороков

сердца (чаще всего – недостаточности митрального и трикуспидального клапанов).

Возможно проведение генетического анализа с целью выявления генов, отвечающих за развитие наследственной гипертрофической кардиомиопатии. Однако для жителей нашей страны оно мало доступно. Радионуклидная вентрикулография проводится в случае низкой информативности эхокардиографии, а также при подготовке больного к оперативному лечению. Она демонстрирует увеличение толщины стенок желудочков и межжелудочковой перегородки,

уменьшение полости левого (реже правого) желудочка, нормальную сократительную способность сердца. При гипертрофической кардиомиопатии, при катетеризации сердца, определяется замедленный ток крови из левого желудочка в аорту, при этом давление в полости левого желудочка становится значительно выше, чем в аорте (в норме они равны). Данный метод исследования проводится преимущественно для выполнения эндомикардиальной биопсии только в том случае, если другие методы исследования не позволяют установить диагноз. В биоптате при гипертрофической

кардиомиопатии характерны увеличение толщины и длины отдельных мышечных волокон, их хаотичное расположение, наличие рубцовых изменений в мышце сердца, утолщение стенок мелких собственных артерий сердца.

Коронароангиография (КАГ) проводится больным старше 40 лет для выявления состояния собственных сосудов сердца и определения наличия ишемической болезни сердца.

Представленный случай интересен своей редкостью, а также сочетанием с циррозом печени этанолового генеза.

Литература:

1. Габрусенко С.А. Современные подходы к лечению больных гипертрофической кардиомиопатией / Габрусенко С.А., Сафрыгина Ю.В., Наумов В.Г. и др. // Лечащий врач. — 2004. — № 2. — С. 32-37.
2. Гуревич М.А. Принципы консервативной терапии гипертрофической кардиомиопатии [Электронный ресурс] // Consilium Medicum. - 2001. - Том 1, № 10. — Режим доступа: www.consilium-medicum.com/index/media/consilium/01_10/497.shtml.
3. Диагностика и лечение кардиомиопатий (гипертрофическая). Клинические рекомендации. Утверждены на заседании Российского медицинского научного общества терапевтов 12 ноября 2014 г. и профильной комиссии по кардиологии 29 декабря 2013 г.
4. Джанашия П.Х. Кардиомиопатии и миокардиты. — Учебное пособие / Джанашия П.Х., Круглов В.А., Назаренко В.А. и др. - М., 2000. — 128 с

5. Кардиология: Национальное руководство / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 848 с.

6. Моисеев В.С. Изучение генетических детерминант гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертонией и гипертрофической кардиомиопатией / Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Караулова Ю.Л. и др. // Кардиология СНГ — 2006.- т. IV, № 1. — С. 182.

7. Шапошник И.И. Диспансеризация больных кардиомиопатиями / Шапошник И.И., Жукова Н.В., Катышкина Н.И. — Челябинск, 1993. - 22 с.

8. Maron B.J. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention / Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C. et al. // Circulation — 2006. - № 113. — P. 1807-1816.

УДК: 61 (091)

Сайфутдинов Р.Г.

ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. 420073, г. Казань, ул. Муштари, 11.

Николай Андреевич Виноградов - выдающийся российский врач- терапевт, один из основателей Казанской школы терапевтов

Резюме. В статье представлена краткая биография профессора Николая Андреевича Виноградова. Описаны основные этапы его жизни от рождения, до окончания Московского Императорского университета, работа врачом и педагогическая деятельность. Представлен его вклад в медицину.

Ключевые слова: профессор, медицина, Виноградов, биография

Saifutdinov R.G.

Kazan State Medical Academy for Postdegree Education. 11 Mushtary St., Kazan, Russian Federation, 420012

Vinogradov Nikolaj Andreevich. Outstanding Russian, soviet therapist, one of founders of the Kazan school of therapists

Abstract. *In this article the short biography of professor Vinogradov Nikolaj Andreevich is presented. The main stages of his life from the birth, before the graduation of the Moscow Emperor's university, work as the doctor and pedagogical activity are described. Its contribution to medicine is presented.*

Key words: *professor, medicine, Vinogradov, biography*

Контактное лицо:

Сайфутдинов Рафик Галимзянович,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. 420073, г. Казань, ул. Муштари, 11. Тел.: (843) 564-27-92. rgsbancorp@mail.ru

Contact person:

Saifutdinov Rafik Galimzjanovich.

DM, professor, Chair of Therapy. Kazan State Medical Academy for Postdegree Education. 11 Mushtary St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel.: (843) 564-27-92. e-mail: rgsbancorp@mail.ru

Николай Андреевич родился в 1831 году в селе Выкса Ардатовского уезда Нижегородской области. До 14-летнего возраста он воспитывался отчасти дома под руководством своего отца, священника, отчасти в доме владельцев выксунских заводов Шепелевых.

Его попытка получить духовное образование осталась незавершенной. Николай, так и не окончив Нижегородскую семинарию, поступил на медицинский факультет Московского университета. По его окончании был определен врачом в 1-й сапёрный батальон в Варшаве, где служил в Александровском военном госпитале. В 1858 г. Николай Виноградов был признан медицинским совещанием Царства Польского доктором медицины.

В 1860 г. он стал ординатором терапевтической клиники Петербургской медико-хирургической академии и, около года практиковал под руководством профессора С.П. Боткина. В 1861 г., по окончании ординатуры, Николай Андреевич полтора года провел за границей в лабораториях Р. Вирхова и К. Бернара, в клиниках Л. Траубе и А. Труссо. В вирховской лаборатории он выполнил работу "О сущности сахарного мочеизнурения", которая привлекла внимание медицинского мира, в т.ч. и в Казани.

По предложению проф. И.И. Зедерштедта 10 февраля 1863 г. Н.А.Виноградова избрали экстраординарным профессором кафедры частной патологии и терапии Казанского Императорского универ-

ситета, а 28 марта 1864 г. он был избран ординарным профессором по этой же кафедре. В то время медицинский факультет учебного заведения начал обновляться. Вместо профессоров-иностранцев, часто не знавших русского языка и читавших лекции на латыни, предпочитавших в медицине натурфилософские дедукции наблюдению и опыту, пришли другие. Это были молодые русские специалисты, чьи общественные воззрения сложились под впечатлением реформ 60-х годов, а научные - основывались на идеях и открытиях современности. Виноградов стал наиболее ярким представителем нового поколения. 3 марта 1870 г. Николай Андреевич возглавил кафедру факультетской терапии, которой руководил до

1886 года.

Николай Андреевич создал в Казани одну из первых в России клиническую лабораторию. Ему принадлежит приоритет в ведении термометрии в клинике Казанском Императорском университете. Ни в России, ни за рубежом этот метод тогда практически не применялся. Другим новшеством было то, что он потребовал для всех клинических случаев обязательных патолого-анатомических вскрытий. Он был убежденным сторонником профилактического направления в медицине, указывая, что "как гигиена, так и терапия должны идти рука об руку ... между ними существует тесная связь".

Именно в Казани у Николая Андреевича развился редкий талант искуснейшего врача-диагноста. Виноградов обладал исключительной наблюдательностью, даже самый ничтожный симптом заболевания не ускользал от его внимания. Он говорил: «Самое главное в деятельности врача – правильно осмыслить собранные о больном и болезни данные, обобщить их и лишь потом ставить диагноз».

Известный дерматолог Александр Ге писал о нём: «Вооружённый всеми новейшими способами исследования... он сразу изжил из клиники натурфилософский дух и придал своим диагнозам замечательную точность и тем поставил их на большую высоту».

Виноградов пользовался популярностью как практический врач не только в Казани, к нему стека-

лись пациенты «со всего обширного русского востока». Яркое свидетельство о врачебном мастерстве знаменитого казанского терапевта оставил в воспоминаниях великий русский певец Фёдор Шаляпин: «Вдруг пришло письмо от отца: опасно захворала мать... Я поехал. Мать действительно была страшно больна. Она так кричала от страданий, что у меня сердце разрывалось, и я был уверен, что она умрёт. Но, её перевезли в клинику, и там профессор Виноградов вылечил её. Мать до конца дней говорила о нём почти благоговейно».

Яркая, цельная фигура профессора была настолько привлекательна, что о нём писали рассказы и повести. Особенно известна повесть беллетриста В.А. Тихонова «Чародей», в которой автор пытался нарисовать портрет замечательного клинициста на основании воспоминаний своего отца и частично собственных.

Современники Виноградова отмечали, что его девизом у постели больного было: «Любовь, милосердие, искусство». И этим он снискал почёт и уважение не только у населения Казани, но и среди коллег. Вокруг Николая Андреевича группировались молодые пылкие врачи, они собирались в клинике, которой он заведовал, обсуждали злободневные вопросы теоретической и практической медицины. На одном из таких собраний Виноградов высказал мысль о необходимости создания медицинского общества. В 1868 году оно появи-

лось, и Николай Андреевич стал его первым председателем. Общество сыграло огромную роль в становлении и развитии общественной медицины России, а сам Виноградов был передовым общественным деятелем.

ОБЩЕСТВО ВРАЧЕЙ КАЗАНИ. Организация, объединяющая учёных-медиков и врачей Поволжско-Уральского региона. Создано в 1868 году Николаем Андреевичем Виноградовым. С 1877 года - «Общество врачей при Казанском Императорском университете». 1878—1882 годы, под руководством Александра Васильевича Петрова, стало одним из идейных центров обществ, и земской медицины в России. Разрабатывало санитарно-профилактическое направление, методы медицинской статистики. Способствовало внедрению прогрессивных направлений и методов в медицине. В начале XX века разделяется на секции: глазных врачей, акушеров-гинекологов и др. Руководили ими профессора: Владимир Михайлович Бехтерев, Александр Васильевич Вишневский, Н.Я.Высоцкий, Викторин Сергеевич Груздев, Ливерий Осипович Даркшевич, Михаил Яковлевич Капустин, Николай Александрович Миславский, Василий Иванович Разумовский. Земские врачи: Иван Иванович Моллесон, С.З.Самойлов, А.М.Боголюбов и др. Врачи заводских больниц: Александр Николаевич Миславский, К.И.Завойский, П.В.Рудановский и др. Печатные органы: с 1870 года - «Протоко-

Рис. №1. Николай Андреевич Виноградов (7 ноября 1831 г [село Выкса Ардатовского уезда Нижегородской губернии] - 1 января 1886 г [Казань]) выдающийся российский врач-терапевт, один из основателей Казанской школы терапевтов



Рис. №2. Выкса. Нижегородская область. Площадь.



Рис. №3. Склеп Н.А.Виноградова (Казань, Арское кладбище, 30.05.16)



Рис. №4. Фрагмент склепа Н.А.Виноградова (Казань, Арское кладбище, 30.05.16)



лы», с 1871 года - «Труды», с 1872 года - «Дневник Казанского общества врачей при Императорском Казанском университете», с 1901 года - «Казанский медицинский журнал».

Исключительны заслуги Николая Виноградова как педагога и реформатора медицинского образования. С его именем связано появление в Казанском Императорском университете первой женщины с врачебным образованием. В 1878 г. он принял в свою клинику на должность сверхштатной фельдшерницы Марию Решетину, окончившую женские врачебные курсы в Петербурге. Он предложил свой оригинальный метод обучения, который заключался в том, что преподаватель вместе со студентами проводил осмотр больного и ставил диагноз. При этом методе учитывалось всё то, что ожидает врача-практика при его самостоятельной деятельности. В обследовании больного и диагностике профессор имел обыкновение предоставлять студентам возможность большего деятельного участия с их стороны, чем это обычно делается. Николай Андреевич считал, что это единственный способ правильного преподавания клинической медицины, при котором студент не будет пассивным слушателем.

Будучи деканом медицинского факультета, он стремился улучшить материальное положение бедной части студенчества. При его поддержке студентам-медикам была увеличена стипендия, а в 1871 году основано «Общество для вспомоществования бедным студентам», первоначальный фонд которого образовался из сборов с публичных лекций, читаемых Виноградовым. По его ходатайству совет университета в 1881 г. разрешил использо-

вать актальный зал университета для музыкальных концертов, доходы от которых шли на помощь бедным студентам. Н.А.Виноградов сам принимал в них участие в качестве искусного скрипача-любителя. Студенчеству Николай Андреевич завещал всё своё состояние (на премии за лучшие студенческие сочинения и на стипендии), а также свой дом (ныне в нем размещается по ул. Бутлерова Администрация Вахитовского района). После его смерти в этом здании была открыта студенческая столовая.

В историю отечественной терапии Н.А.Виноградов вошел как выдающийся кардиолог. Широкую известность получили его исследования о механизме действия дигиталина, о действии на сердце высокой и низкой температуры. Ему принадлежит открытие возможности проведения диастолического шума при недостаточности клапанов аорты на плечевую и бедренную артерии. Он один из первых в медицинской литературе указал на возможность поражения оболочек спинного и головного мозга при остром суставном ревматизме.

Н.А.Виноградов был не только крупным терапевтом, но и невропатологом. Он глубоко интересовался вопросами топической диагностики заболеваний центральной нервной системы, опухолей мозга и мозжечка, а также патогенезом и клиникой моногемиплегии. Ряд его работ был посвящен альтернирующим параличам, изучение которых в то время только начиналось.

Николай Андреевич умер 1 января 1886 года от пневмонии. В адрес Казанского университета прислали телеграммы с выражением скорби С.П.Боткин, А.М.Бутлеров, В.В.Пашутин. Похороны основоположника казанской терапевти-

ческой школы вылились в яркую демонстрацию народной любви к врачу-исцелителю. По словам профессора Н.М.Любимова, «вся Казань хоронила и оплакивала невозместимую потерю». Гроб с телом покойного до самого Арского кладбища в сопровождении многотысячной толпы несли на руках студенты-медики. «Человеком он был, и очень любил жизнь, но жизнь осмысленную, суть которой, душу которой составляет труд», – говорил после кончины профессора его коллега Александр Ге.

Н.А.Виноградов по праву считается основоположником казанской терапевтической школы. Он проработал в Казани 22 года (1863—1886) и оставил после себя школу талантливых последователей — профессоров П.И.Левитского, М.А.Хомякова, А.Н.Казем-Бека, А.А.Панормова, доцентов А.А.Несчастливцева и А.М.Дохмана. Если вспомнить, что учениками А.Н.Казем-Бека были профессора М.Н.Чебоксаров, Н.К.Горяев, А.Г.Терегулов — блестящие казанские интернисты, замечательные ученые-терапевты первой половины XX в., то можно вполне справедливо заключить, что виноградовская терапевтическая школа достойно представляла казанскую медицину почти в течение века.

Научные труды

напечатаны от 1860 до 1886 г.

1. «О лечении перемежающейся лихорадки холодной водой» // Протоколы Общества русских врачей, 1860.

2. «Клинические наблюдения» // там же, 1861.

3. «О влиянии дигиталина на метаморфоз тела» // «Медицин. вестник», 1861, а также в «Virchow's Archiv», 1861.

4. «Определения йода в жидко-

стях, содержащих органические вещества» // «Медиц. вестник», 1861.

5. «Об изменении метаморфоза при лихорадочном состоянии организма» // «Медиц. вестн.», 1861.

6. «Действие высокой и низкой температуры на деятельность сердца» // «Медиц. вестник», 1861.

7. «О сущности сахарного мочеизнурения» // «Военно-медицинский журнал», 1862.

8. «Ueber künstlichen und natürlichen Diabetes mellitus» // «Virchow's Archiv», 1862, т.24.

9. «Beiträge zur Lehre über Diabetes mellitus» // «Virchow's Archiv», 1862, т. 27.

10. «К учению о скорбуте» // «Мед. вестн.», 1862.

11. «О совместимости бугорка и рака» // «Военно-медицинский журнал».

12. «Случай аневризмы восходящей части аорты» // «Медиц. вестн.», 1863.

13. «Демонстративный курс патологической анатомии за 1861—1862 гг.» // отчёт в «Военно-мед. журн.», 1863.

14. «О присутствии азота в крови» // «Мед. вестник», 1863.

15. «К вопросу о сущности сахарного мочеизнурения» // Воен.-мед.

журн., ч. 84, разд. 2, с. 130, 261, ч. 85, разд. 2, с. 402, 1862, ч. 87, разд. 2, с. 31, 1863.

16. «Случай эпилепсии» // «Мед. вестн.», 1864.

17. «Несколько слов о горячке и о лечении ее холодной водой» // Учен. записки Казанск. ун-та, 1864. - с. 813.

18. «Из терапевтической клиники Казанского университета за 1863, 1864 учебные года» // «Мед. вестник», 1864—1866.

19. «К диагностике болезней брюшных органов» // «Протоколы Общ. Русских врачей», 1866г.

20. «К диагностике болезней грудных органов» // «Медиц. вестник», 1867.

21. «Случай нарыва селезёнки» // «Медиц. вестник», 1868.

22. «О значении причинной диагностики для терапии» // «Медиц. вестник», 1868. № 37, с. 349, № 38, с. 357.

23. «Наблюдения из факультетской терапевтической клиники Казан. университета» // «Мед. вестн.», 1869 и 1870 г.; «Учен. зап. Казанск. унив. 1874, 1876 и 1879; Русская медиц.», 1881.

24. «Случай febris intermittens larvata» // «Протоколы и Труды Общества врачей при Казан. университете», 1877 и 1878 гг.

25. «Tumor cerebelli» // «Учёные записки Казанского универс.», 1878).

26. «О перемежающейся лихорадке» // «Дневник Общ. Врачей при Казан. университете», 1880.

27. «Аускультативные явления в периферических артериях» // «Дневник Каз. общ. врачей», 1881.

28. «К диагностике органических пороков сердца» // «Дневник Казанск. о-ва врачей», 1881.

29. «Случай спазматического состояния мышц» // «Дневник Казанск. о-ва врачей», 1881.

30. «Учение об альбуминурии» // Дневник Казанск. о-ва врачей, 1881. - № 16 - с. 361.

31. «Случай венозного шума над мечевидным отростком» // «Дневник Казанск. о-ва врачей», 1883.

32. «Atrophia facialis progressive bilateralis» // «Русская медицина», 1884.

33. «О гнездной пигментации кожи при затяжной перемежающейся лихорадке» // «Дневник Казанск. о-ва врачей», 1884.

34. «Случай множественного эхинококка» (с Н.И.Котовщиным) // «Русская медицина», 1886.

Литература:

1. Анисимов В.Е., Альбицкий В.Ю. Профессор Николай Андреевич Виноградов, Казань, 1972, библиогр.

2. Биографический словарь профессоров и преподавателей Казанского Императорского университета, под ред. Н. П. Загоскина, ч. 2, с. 148, Казань, 1904.

3. Лушников А.Г. Клиника внутренних болезней в России, с. 194, М., 1962.

4. Терегулов А.Г. К жизнеописанию основоположника Казанской терапевтической школы проф. Н.А. Виноградова, Казанск. мед. журн., № 11-12, с. 104, 1939.

5. «Татарский энциклопедический словарь» Казань, Институт Татарской энциклопедии АН РТ, 1999, 2002-2014

6. <http://www.lvkgmu.ru/vinogradov.html>

7. <http://vr.wyksa.ru/ar.php?id=4397>

УДК: 095-099

¹Lindeka Mangesi, ²G Justus Hofmeyr, ³Valerie Smith, ⁴Rebecca MD Smyth

¹Департамент здравоохранения Восточного Кейпа, Управление по эпидемиологическим исследованиям и надзору, Бишо, Южная Африка

²Университет Уолтера Сисулу; Центр доказательного здравоохранения, Факультет медицины и наук в здравоохранении, Стелленбосский Университет; Департамент здравоохранения Восточного Кейпа, Ист-Лондон, Южная Африка

³Тринити-колледж Дублина, Школа сестринского и акушерского дела, Дублин, Ирландия

⁴Манчестерский Университет, Школа сестринского и акушерского дела и социальной работы, Манчестер, Великобритания

Подсчет движений плода для оценки его благополучия

Резюме. Представлено резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Подсчет движений плода для оценки его благополучия», включившего пять исследований с участием 71458 женщин, в котором сравнивали два метода подсчета движений плода, подсчет движений плода с анализом гормонов и стандартной дородовой помощью. Авторы обзора сделали выводы, что нет достаточных доказательств о подсчете движений плода в утробе матери для проверки его благополучия, которые могли бы повлиять на клиническую практику.

Ключевые слова: подсчет движений плода, оценка благополучия плода, анализ гормонов, стандартная дородовая помощь, доказательства, Кокрейн.

¹Lindeka Mangesi, ²G Justus Hofmeyr, ³Valerie Smith, ⁴Rebecca MD Smyth

¹Eastern Cape Department of Health, Epidemiological Research and Surveillance Management Directorate, Bisho, South Africa

²Walter Sisulu University; Centre for Evidence-based Health Care, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University; and Eastern Cape Department of Health, East London, South Africa

³Trinity College Dublin, School of Nursing and Midwifery, Dublin, Ireland

⁴The University of Manchester, School of Nursing, Midwifery and Social Work, Manchester, UK

Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing

Abstract. We presented the Plain language summary of the Cochrane systematic review «Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing» including five studies involving 71,458 women, comparing two fetal movement counting methods, fetal movement counting versus hormonal analysis and routine fetal movement counting compared with standard antenatal care. The review authors concluded that there is no sufficient evidence to influence clinical practice in regard counting the baby's movements in the womb to check for wellbeing.

Key words: fetal movement counting, assessment, fetal wellbeing, hormonal analysis standard antenatal care, evidence, Cochrane.

Контактное лицо:

Юдина Екатерина Викторовна,

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Казанского (Приволжского) федерального университета, 420021 г. Казань, ул. Парижской Коммуны, 9. Тел.: 8 (843) 2931758, e-mail: ekaterina.v.yudina@mail.ru

Contact person:

Ekaterina Yudina,

MD, PhD, Associate Professor of the Department of Basic and Clinical Pharmacology of Kazan (Volga-region) Federal University, 9 Parizhskoy Kommuny Str, Kazan, Russian Federation, 420021, tel. (843) 2931758, e-mail: ekaterina.v.yudina@mail.ru

Доказательств о подсчете движений малыша в утробе матери для проверки его благополучия не достаточно.

Обычно матери могут чувствовать движения своих младенцев в утробе, начиная со срока около 16-20 недель. Активность младенцев в утробе матери может значительно варьировать, некоторые из них могут быть очень активны, а другие нет. Уменьшение нормальной картины движений младенца может быть признаком проблем с благополучием ребенка и, что для ребенка может быть лучше, если он родится раньше. Поэтому было предложено, чтобы мама ежедневно подсчитывала движения младенца. Можно делать это разнообразными способами, и она (мать) может определить изменение нормальной картины движений ребенка. Кроме того, матери следует сказать об этом ухаживающим, чтоб они смогли провести дополнительные анализы и предотвратить смерть младенца. Тем не менее, иногда такие тесты могут вызвать некоторое беспокойство у женщин и могут быть трудны для некоторых женщин, особенно, когда мать занята на работе или ухаживает за другими маленькими детьми, поэтому очень важно оценить, насколько эти тесты действенны.

Обзор испытаний обнаружил пять исследований с участием 71458 женщин, сравнивавших два метода подсчета движений плода, подсчет движений плода против анализа гормонов и рутинный подсчет движений плода по сравнению со стандартной дородовой помощью, как определено авторами испытания. В исследованиях, которые сравнивали рутинный подсчет движений плода в утробе матери со смешанным или неопределенным подсчетом, не было разницы по числу мертворождений, кесаревых сечений, низкой массы тела при рождении (менее 10-го перцентилья) и привязанности ребенка к матери; наблюдалось снижение тревожности женщин в группе подсчитывающих движения плода. Была тенденция к большей частоте дородовой госпитализации. При сравнении подсчета движений ребенка с анализами гормонов, было меньше посещений больницы среди женщин, которые подсчитывали движения, и у меньшего числа детей в группе анализа гормонов были низкие баллы по шкале Апгар, которая оценивает состояние ребенка после рождения. Не было какой-либо разницы между группами в отношении частоты кесаревых сечений и других результатов (исходов). Не было сообщений о "перинатальных смертях или тя-

желых заболеваний". При сравнении различных методов подсчета движений плода (один раз в день по сравнению с более чем один раз в день) было показано что, женщины были более привержены к подсчету, если делали это один раз в день, ссылаясь на меньшее прерывание их повседневной деятельности как одну из причин. Частота кесаревых сечений не отличалась в группах, а о перинатальных смертях или тяжелых болезнях не сообщалось. Число исследований и их методологическое качество были не достаточными для точной оценки мертворождений.

Предлагается проведение дальнейших испытаний, и было бы очень важно оценить тревожность и взгляды женщин в дополнение к способности подсчета движений плода предотвращать мертворождения.

Опубликовано он-лайн (Библиотека Кокрейн): 15 октября 2015 года

Перевод резюме на простом языке: Джамалбеков Алмаз Рысбекович. Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна. Координация проекта по переводу на русский язык: CochraneRussia - Кокрейн Россия (филиал Северного Кокрейнского Центра на базе Казанского федерального университета). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: lezign@gmail.com

Литература:

1. Mangesi L. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing / Mangesi L., Hofmeyr G.J., Smith V., Smyth R.M.D. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. - Issue 10. - Art. No.: CD004909. DOI: 10.1002/14651858.CD004909.pub3.

2. Подсчет движений плода для оценки его благополучия [Internet]. - 2015 [cited 2016January9]. Available from: <http://www.cochrane.org/ru/CD004909/pod-schet-dvizheniy-ploda-dlya-ocenki-ego-blagopoluchiya>

Not enough evidence on counting the baby's movements in the womb to check for wellbeing.

Mothers can usually feel their babies moving in their wombs from around 16 to 20 weeks. Babies' activities in the womb can vary considerably, some being very active and some not so active. A decrease in a baby's normal pattern of movements may be a sign that the baby is struggling for some reason and it might be better for the baby to be born early. Hence, it has been suggested that if the mother counts her babies' movements each day, and there are several ways of doing this, she may be able to identify a decrease in her baby's normal movement patterns. It is further suggested that if the mother informs caregivers of

this, then the caregivers can do additional tests and some babies can be prevented from dying before birth. However, sometimes fetal movement-counting tests can cause considerable anxiety for women and may not be easy for some women especially when a mother is busy at work or caring for other small children, so it is important to assess if these tests are helpful in identifying babies in difficulty with time then to intervene.

The review of trials found five studies, involving 71,458 women, comparing two fetal movement counting methods, fetal movement counting versus hormonal analysis and routine fetal movement counting compared with standard antenatal care, as defined by trial authors. In studies that compared

routine counting of baby's movements in the womb with mixed or undefined counting, there was no difference in stillbirths, caesarean sections, birth weight less than 10th centile and mother-baby attachment; there was reduction in women's anxiety in the group counting the baby's movements. There was a tendency to more antenatal admissions. When counting of baby's movement was compared with hormonal analysis, there were fewer hospital visits among women who were counting and fewer babies in the hormonal analysis group had low Apgar scores, which assess the baby's condition after birth. There was no difference between the groups in terms of caesarean sections done and other outcomes. 'Perinatal

death or severe morbidity' was not reported. When different types of fetal movement counting methods (once a day compared to more than once a day) were compared, women were more compliant in using the once a day counting method, citing less

interruption with daily activities as one of the reasons; the incidence of caesarean section did not differ and perinatal death or severe illness was not reported. The numbers and the methodological quality of studies were insufficient to assess stillbirths accurately.

Further trials are suggested, and it would be very important to assess women's anxiety and views in addition to the ability of the counting to prevent stillbirths.

Published Online (Cochrane Library): 15 October 2015

References:

1. Mangesi L, Hofmeyr GJ, Smith V, Smyth RMD. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD004909. DOI: 10.1002/14651858.CD004909.pub3.

2. Подсчет движений плода для оценки его благополучия [Internet]. 2015 [cited 2016 January 9]. Available from: <http://www.cochrane.org/ru/CD004909/podschet-dvizheniy-ploda-dlya-ocenki-ego-blagopoluchiya>

Республиканская научно-практическая конференция «Казанская школа терапевтов», посвященная 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Николая Андреевича Виноградова. Тема «Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины»

2-3 июня 2016 года в Казани, в актовом зале ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России (Казань, ул. Муштары, 11), в рамках «Казанской медицинской школы» при поддержке Министерства здравоохранения Республики Татарстан и ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, состоялась традиционная ежегодная Республиканская научно-практическая конференция.

Конференция была организована, в целях совершенствования оказания медицинской помощи больным с заболеваниями внутренних органов, для терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, ревматологов, инфекционистов, эндоскопистов, клинических фармакологов, педиатров и онкологов.

Открыл конференцию проректор по научной работе ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России Нюхнин М.А. В своем выступлении он подтвердил значимость Казанской медицинской школы и ее огромное влияние на развитие медицины, как в России, так и далеко за ее пределами. Он напомнил коллегам о знаменитых Казанских ученых медиках, внесших вклад в развитии медицины: Григорие Ивановиче Сокольском, предложившим перкуссию, которой пользуются врачи всего мира по сей день, Александре Филипповиче Самойлове, вторым после Эйнтховена записавшего электрокардиограмму на струнном гальванометре, Николае Константиновиче Горяеве, предложившем камеру для подсчета форменных элементов крови, Семене Семеновиче Зимницком и его знаменитой пробе при патологии почек и многих других Казанских медиках. Он отметил, что терапия самая важная дисциплина, которую должны знать практически все врачи разных специальностей. Он подчеркнул, что конференции «Казанская шко-

ла терапевтов» – это продолжение длительного пути постоянного обучения врачей. Они ежегодные. И сегодня, кроме Казанских, Татарстанских ученых и клиницистов выступают коллеги из других городов и регионов России. Приехали к нам коллеги из Казахстана, чтобы поделиться своими наработками.

Традиционно первый доклад был посвящен истории медицины, а именно 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта **Николая Андреевича Виноградова**. Об этой неординарной личности доложил профессор, д.м.н. Р.Г.Сайфутдинов, главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава РТ, заведующий кафедрой терапии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, председатель общества гастроэнтерологов РТ (Казань).

Далее в своих докладах профессора Д.С.Бордин (Москва) «Функциональная диспепсия в свете Киотского консенсуса: что нового?» и С.М.Котелевец (Черкесск) «**Современная профилактика рака желудка и Киотский глобальный консенсус 2015**» осветили новые данные по гастроэнтерологии в свете последнего Киотского консенсуса.

Д.м.н. Горбунов А.Ю. (Ижевск) в своем докладе «Влияние консервативной терапии на состояние пищеварительной системы при докаменной стадии ЖКБ» показал положительно влияние на профилактику ЖКБ Удмуртской минеральной воды.

На этой конференции было представлено много интересных клинических случаев. Так, ассистент кафедры терапии КГМА Гарипова А.Ф. доложила о молодом больном, страдающий синкопе, обусловленной редкой патологией - синдромом Бругада. Ассистент Ахунова Р.Р. продемонстрировала клинический случай больного с семейной патологией – короткий интервал QT.

Зиганшина Л.Е., зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии Казанского федерального университета, директор Кокрейн Россия, профессор, д.м.н. (Казань) в доступной форме объяснила о сайте Кокрейн «Кокрейнские исследования. Что необходимо знать врачу?».

Рахматуллина Н.М., главный внештатный аллерголог города Казани, руководитель центра аллергологии города Казани, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, доцент, к.м.н. (Казань) в своем докладе «Побочное действие лекарственных средств. Лекарственная аллергия» остановилась на важном вопросе полипрагмазии и ее последствиях.

Группа авторов из кафедры терапии КГМА и врачей ГКБ № 12 и ГКБ 7 (второй стационар) описала больного с симметричной гипертрофической кардиомиопатией («Симметричная гипертрофическая кардиомиопатия. Клинический случай» Сайфутдинов Р.Р., Хадеева В.З., Сафина С.А., Подольская Т.Б.).

Также на данной конференции обсуждались вопросы роста смертности от ряда заболеваний в России и РТ и пути ее снижения.

Традиционно была организована самостоятельная секция молодых ученых. Она позволила выступить молодым дарованиям с докладами и поделиться своими наработками. Это была их репетиция перед выходом на широкую научную дорогу. Лучшие работы были отмечены дипломами.

Так, представили работы Яшина Александра Валерьевна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва) «Результаты клинического исследования эффективности препарата колофорт у больных СРК»

(научные руководители: профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Казюлин А.Н. и Самсонов А.А. (Москва)

Митушева Эльвина Ильнуровна, ассистент кафедры терапии КГМА (Казань) «Состояние органов гепатопанкреатобилиарной системы и качество жизни у больных после холецистэктомии» (научные руководители: Сайфутдинов Р.Г., зав. кафедрой терапии КГМА, профессор, и Шаймарданов Р.Ш., профессор кафедры хирургии КГМА (Казань).

Миннуллина Зухра Шамилевна, ассистент кафедры терапии КГМА (Казань) «Практические возможности определения желчных кислот в крови» (научный руководитель: Сай-

футдинов Р.Г., зав. кафедрой терапии КГМА, профессор, д.м.н (Казань).

Биглова Алсу Назибовна, студентка 5 курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета, стипендиатка Главы Республики Башкортостан (Уфа).
Научный руководитель: Киньябулатов А.У. - доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, член Союза журналистов РБ и РФ (Уфа)

Кошелева Ольга Владимировна, аспирант кафедры клинической медицины медицинского университета «Реавиз» г. Самара; врач-терапевт Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина (Самара) Научный руководитель: Качковский М.А. – за-

ведующий кафедрой клинической медицины Медицинского университета «Реавиз», главный врач многопрофильной клиники РЕАВИЗ, д.м.н (Самара).

К данной конференции вышел очередной номер журнала «Дневник Казанской медицинской школы», где были представлены материалы по различным разделам медицины. Также был подготовлен сборник тезисов с материалами конференции.

Заседания посетило более 200 врачей разных специальностей. Это говорит о желании получить новую информацию и быть в гуще современных достижений медицинской науки.

Конференция прошла в деловой, творческой обстановке.

В президиуме, слева направо: доцент М.А.Нюхнин (проректор по НИР КГМА), профессор С.М.Котелевец (Черкесск).



Участники конференции, слева направо: доцент А.У.Киньябулатов (Уфа), профессор В.Н.Ослопов (Казань), профессор А.Н.Казюлин (Москва), доцент И.В.Сергеева (Красноярск), профессор Р.Г.Сайфутдинов (Казань), профессор Е.Н.Никитин (Ижевск), ассистент Р.Р.Ахунова (Казань), профессор Ю.П.Успенский (Санкт-Петербург), доцент С.З.Габитов (Казань)

Молодые ученые со своими научными руководителями на конференции «Казанская медицинская школа»



Зав. кафедрой терапии
ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России,
главный гастроэнтеролог МЗ РТ,
председатель общества гастроэнтерологов РТ,
Заслуженный деятель науки РТ,
д.м.н., профессор

Р.Г. Сайфутдинов

УДК: 616-72

¹Ободов В.А., ²Агеев А.Н., ¹Зыков О.А., ¹Ободов А.В

¹Екатеринбургский Центр МНТК «Микрохирургия глаза», 620149, г. Екатеринбург, ул. Ак. Бардина, 4а

²Свердловская ОКБ №1, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

Развитие эндоскопических технологий лечения дакриоциститов с позиции офтальмолога

Резюме: Разработка эндоскопических технологий лечения дакриоциститов имеет немаловажную роль и позволяет минимизировать травматичность вмешательства и достигать лучших результатов.

Ключевые слова: офтальмология, дакриоцистит, эндоскопическая дакриоцисториностомия

¹Obodov V.A., ²Ageev A.N., ¹Zykov O.A., ¹Obodov A.V.

¹IRTC Eye Microsurgery Ekaterinburg Center, 620149, 4a Bardin Str., Ekaterinburg, Russia²Sverdlovsk Region Clinical Hospital No.1, 620102, 185 Volgogradskaya Str., Ekaterinburg, Russia

Development of endoscopic technologies for dacryocystitis treatment from an ophthalmologist's point of view

Abstract. The development of endoscopic technologies for the treatment of dacryocystitis has an important role and helps to minimize the trauma of the interventions and to achieve the best results.

Key words: ophthalmology, dacryocystitis, endoscopic dacryocystorhinostomy

Контактное лицо:

Ободов Виктор Алексеевич

кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по лечебной работе АО Екатеринбургский Центр МНТК «Микрохирургия глаза»; 620149, г. Екатеринбург, ул. Ак. Бардина, 4а; тел. +79122418426; E-mail: victor.obodov@mail.ru

Contact person:

Obodov V.A.

k.m.s., IRTC Eye Microsurgery Ekaterinburg Center; 620149, 4a Bardin Str., Ekaterinburg, Russia; e-mail: victor.obodov@mail.ru phone: +79122418426

Цель – выбор способа эндоскопической дакриоцисториностомии (ЭДЦР) в зависимости от типа дакриоцистита.

Материалы и методы. В 2015 году в Центре выполнено 202 ЭДЦР у взрослых и 195 вмешательств при дакриоциститах новорожденных. Особенности офтальмологического обследования являлись преимущественно бесконтактные методы. Обращали внимание на положение ресничного края век, состояние выводных протоков мейбомиевых желез, слезного ручья. Возможные роговичные осложнения профилактировали исследованием чувствительности роговицы-эстезиометрией. Выполняли промывание и зондирование слезоотводящих путей (СОП). Для исключения синдрома сухого глаза в фазе гиперлакримии выполняли осмометрию слезы на анализаторе

Tearlab. Анатомическое состояние СОП исследовали с помощью видеэндоскопического комплекса Шторц и эндоскопов $\varnothing 1,9-3,0$ мм. По показаниям выполняли трансканаликулярную дакриоскопию микроэндоскопами Шторц и Мачида $\varnothing 1,0$ мм. С помощью этих же микроэндоскопов контролировали положение зондов в полости носа, выполняли интубации СОП и операции у детей. Подсветку слезного мешка (СМ) в качестве ориентировочного определения положения его выполняли всем больным перед оперативным лечением с помощью прибора Mira OS-300, под контролем риноэндоскопии.

Развитие эндоскопических технологий предполагает необходимость учета топографии СМ с визуализацией его в проекции операционного поля как условия для выполнения миниинвазивных доступов к СМ и щадящей функци-

ональной эндохирургии. С этой целью нами применяется предоперационная виртуальная эндоскопия полости носа. После выполнения компьютерной томографии с помощью программного обеспечения аппарата выстраивали трехмерные модели полости носа и СМ, последнюю – встраивали в модель полости носа, визуализируя т.о. модель СМ. Полученный видеоряд записывали на флэш-карту, получая формат 4Д, т.е. виртуальную эндоскопию (патент 2499581). Для интраоперационного контроля доступа к СМ в 35 операциях также применяли виртуальную эндоскопию – в случаях дилатации и дислокации СМ, используя 2-х канальную видеосистему Image 1 Spies. Через 1 канал монитора транслируется реальная, оптическая эндоскопия; через 2 канал транслируется виртуальная эндоскопия с визуализированным СМ.

Лазерную трансканаликулярную ЭДЦР считали методом выбора при дакриоциститах с типичным положением СМ, без его дилатации, а также у детей с 2-х лет. Дополнительно производили шейверную чистку краев костного окна от ожогового струпа (патент 2487690). При дакриоциститах с дилатацией СМ применяли способ ЭДЦР с формированием пластического анастомоза с шовной или клеевой фиксацией лоскутов с помощью радиоволнового прибора Surgitron DF-S5 (патенты 2335264 и 95257). При травматических дакриоциститах с дислокациями СМ выполняли транспертурную ЭДЦР по В.Г. Белоглазову; использовали режущие

и сверлящие насадки, в т.ч. корончатые фрезы; выполняли временную биканаликулярную интубацию СОП, в область риностомы помещали биodeградируемые назальные тампоны (Nasopore, Merogel), что служило своеобразной альтернативой пластического анастомоза. В случаях рецидивов при мембранозном типе заращения соустья его восстановление выполняли трансканаликулярным доступом с помощью прибора Surgitron DF-S5 (патент 2428150).

Результаты и их обсуждение. Применение виртуальной эндоскопии позволило планировать миниинвазивные доступы к СМ; метод

подсветки СМ необъективен при дилатации и дислокации СМ. Интраоперационный контроль положения СМ универсален при формировании миниинвазивного доступа. Конкретизация показаний к определенным видам ДЦР уменьшает риск рецидивов. Ре-ДЦР выполнено 10 (4,9%).

Заключение. Разработка эндоскопических технологий лечения дакриоциститов и применение их по показаниям – в зависимости от типа дакриоцистита – позволяют минимизировать травматичность вмешательств и достигать лучших результатов.

Литература:

1. Абдурахманов Г.А., Белоглазов В.Г. Эндоназальный подход с использованием микроэндоскопической техники в хирургическом лечении непроходимости слезоотводящих путей // Современные методы диагностики и лечения заболеваний слезных органов: Сб. научн. статей. — М., 2005. — С. 9-12.
2. Азнабаев М.Т., Азнабаев Б.М., Фаттахов Б.Т., Клявлин Р.Р. Лазерная дакриоцисторинотомия. — Уфа, 2005. — С. 113-116.

3. Бржеский В.В., Астахов Ю.С., Кузнецова Н.Ю. Заболевания слезного аппарата: Пособие для практикующих врачей / Санкт-Петербург, 2009. — С. 87-88.

4. Красножен В.Н. Хирургия патологии слезоотводящих путей: Пособие для врачей / Казань, 2005. — 40 с.

Уважаемые коллеги

В рамках международной выставки «Индустрия здоровья» (14 октября 2016 г., Казань, Выставочный центр «Казанская ярмарка») по Приказу МЗ РТ 15.10.15 г. состоится Республиканская конференция «День гастроэнтеролога».

На конференции планируется выступление ведущих специалистов в области гастроэнтерологии. В тематику конференции будут включены вопросы патогенеза, применения современных инструментальных и лабораторных методов диагностики и лечения заболеваний ЖКТ.

**Место проведения: г. Казань, Оренбургский тракт, 8.
Конференц-зал «Казань»**

Регистрация с 9:00

Начало конференции с 10:00

Приглашаем принять участие.

Контакты: rgsbancorp@mail.ru

УДК: 618.17

Субханкулова А.Ф.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49

Иммуномодулирующая терапия в прегравидарной подготовке пациенток с вирусными поражениями гениталий

Резюме. Вирусные поражения гениталий, в том числе встречающиеся наиболее часто герпетическая и папилломавирусная инфекции, приводят к серьезным нарушениям в женской репродуктивной сфере, осложнениям гестации и перинатальной патологии. Для сохранения репродуктивного потенциала и здоровья россиянок, и, как следствие, повышения рождаемости и продолжительности жизни необходимы профилактика, своевременное выявление и эффективное этих заболеваний с помощью современных иммуномодулирующих и противовирусных препаратов.

Ключевые слова: ЗППП, вирусное поражение гениталий, иммуномодулирующая терапия, Ферровир

Subkhankulova A. F.

Kazan state medical University. 420012, 49 Butlerova str., Kazan, Russia

Immunomodulatory therapy in pregravid preparation of patients with viral genital lesions

Abstract. Virus lesions of the genitalia, including the most often encountered herpes and human papillomavirus infection, lead to serious disorders in the female reproductive sphere, the complications of gestation and perinatal pathology. To preserve the reproductive potential and health of Russians, and, consequently, increase the birth rate and life expectancy need for prevention, early detection and effective of these diseases with the help of modern immunomodulatory and antiviral agents.

Key words: viral infection of genitals, immunomodulatory therapy, Ferrovir

Контактное лицо:

Субханкулова Асия Фаридовна

канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова 49; e-mail: asia-sf@mail.ru

Contact person:

Subkhankulova Asiya Faridovna

k.m.s., associate professor, Chair of obstetrics and gynecology №2 of the Kazan state medical University; 420012, 49 Butlerova str., Kazan, Russia; e-mail: asia-sf@mail.ru

Каждая вторая россиянка, по свидетельству статистики, (52,7%), имеет гинекологические заболевания, причем 70% приходится на инфекции, передающиеся половым путем. Такие неблагоприятные тенденции отмечаются не только в России, но и во всем мире. Специалисты объясняют эту ситуацию низкой сексуальной культурой населения, поэтому, несмотря на существенные достижения в вопросах изучения этиологии, патогенеза и терапии многих гинекологических заболеваний, их число с каждым годом продолжает расти. Гинекологи республики Татарстан ведут активную работу по профилак-

тике, своевременной диагностике и эффективному лечению специфических заболеваний, передающихся половым путем, что позволило снизить количество случаев сифилиса и гонореи у женщин репродуктивного возраста с 889 случаев в 2009г до 485 в 2014г (по данным Минздрава РТ). Однако ситуация с вирусными поражениями гениталий не столь благоприятна. Наиболее часто встречающиеся герпетическая и папилломавирусная инфекции приводят к серьезным нарушениям в женской репродуктивной сфере, осложнениям гестации и перинатальной патологии.

Одним из наиболее распространенных заболеваний, передающихся половым путем являются остроконечные кондиломы, которые появляются на коже и слизистых оболочках половых органов, рта и перианальной области. За последнее время количество пациентов с данной патологией увеличилось в 10 раз, причем заболевание с одинаковой частотой диагностируют у мужчин и женщин, живущих активной половой жизнью (самые высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в возрастной группе от 18 до 29 лет).

Возбудитель остроконечных кондилом — вирус папилломы человека (ВПЧ), принадлежащий к подгруппе А семейства Papovaviridae. ВПЧ — это ДНК-содержащий вирус, размножающийся в ядрах эпителиальных клеток и стимулирующий пролиферацию поверхностного эпителия кожи и слизистых оболочек. В настоящее время известно более 100 типов ВПЧ. Возбудитель остроконечных кондилом относится к группе низкого риска опухолевой трансформации (тип 6 и 11).

Основной путь передачи остроконечных кондилом прямой, при половом контакте. Заражаются практически 100% половых партнеров. Возможно заражение от партнеров даже после удаления кондилом, так как вирусы способны длительное время персистировать в организме, вызывая рецидив заболевания. Большую часть времени вирус находится в латентном состоянии и активируется, как правило, на фоне сниженного иммунитета.

Остроконечные, плоские и инвертированные кондиломы чаще располагаются в области малых и больших половых губ, во влагалище и на шейке матки. Клиническими проявлениями кондилом являются жжение, мокнутие, изъязвление и, как следствие, присоединение вторичной инфекции. При этом возникают боль, зуд, неприятный запах.

Получено много данных, свидетельствующих о том, что частота возникновения рака шейки матки у женщин, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска (типы 16 и 18), возрастает в 30 раз - по сравнению с неинфицированными.

Помимо рака шейки матки, ВПЧ вызывает развитие рака вульвы, влагалища, полового члена, плоскоклеточного рака прямой кишки, поэтому своевременная диагностика и лечение ВПЧ-инфекции является важным этапом профилактики злокачественных новообразований.

Известно, что ВПЧ-инфекция влияет на репродуктивную функцию как у женщин, так и мужчин, поэтому ее рассматривают как фактор риска снижения фертильности или бесплодия. Наличие ВПЧ-инфекции у беременных женщин или их партнеров может привести к неразвивающейся беременности, самопроизвольным выкидышам, преждевременным родам и внутриутробному поражению плода.

Генитальный герпес (ГГ) — хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передающееся половым путем, которое вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) II или I типа.

Вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ-1) и 2 (ВПГ-2) — широко распространенные вирусы, способные формировать пожизненную инфекцию и персистен-

цию. Генитальный герпес у женщин детородного возраста представляет собой серьезный риск вертикальной передачи инфекции от матери к плоду. Первичные ВПГ-инфекции и первые клинические эпизоды генитальной HSV-инфекции представляют особенно высокий риск инфицирования плода и новорожденного. Заражение редко происходит в полости матки, чаще всего вирус передается во время родов. Наибольший риск передачи инфекции плоду и новорожденному имеет место в случае первичной материнской инфекции, наступившей во второй половине беременности. Риск передачи заболевания от матери плоду и новорожденному может быть уменьшен назначением противовирусных препаратов или, в конкретных случаях, выполнением кесарева сечения.

В Российской Федерации показатели заболеваемости ГГ в 2014 г. составили 14,2 случая на 100 тыс. населения, однако эти показатели являются заниженными, по мнению многих исследователей, поскольку у большинства больных инфекция имеет малосимптомное латентное течение. Клинические проявления при первом эпизоде ГГ более выражены, чем при рецидивах заболевания и характеризуются болезненными высыпаниями вульвы, преддверия влагалища или перианальной области, зудом, слизисто-гнойными выделениями из половых путей, диспареунией; при локализации высыпаний в области уретры — зудом, жжением, болезненностью при мочеиспускании. Могут появиться симптомы интоксикации с повышением температуры тела, головной болью, тошнотой, недомоганием, миалгией, нарушением сна. При объективном осмотре определяется гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых в области поражения, единичные или множественные везикулезные элементы с прозрачным содержимым. После вскрытия везикул образуются поверхностные, покрытые сероватым налетом множественные эрозии или сплошная эрозия с гладким дном, окруженная ярко-красным ободком.

Персистенция вируса сопровождается выраженными морфологическими и функциональными изменениями в яичниках и эндометрии. Герпетическая инфекция во время беременности приводит к самопроизвольным абортam, неразвивающейся беременности, плацентарной недостаточности, задержке внутриутробного роста и гипоксии плода, преждевременным родам, формированию пороков развития плода.

Основой диагностики генитальных инфекций является клиническое об-

следование, включающее оценку жалоб и анамнестических данных, гинекологический осмотр, цитологическое и гистологическое исследование, выявление сексуально-трансмиссивных инфекций, изучение эндокринного и иммунного статуса. С целью выявления циркулирующих в сыворотке крови или других биологических жидкостях и секретах специфических противогерпетических антител (IgM, IgG) может использоваться метод иммуноферментного анализа (ИФА). При частоте рецидивов более 6 раз в год показано обследование для исключения ВИЧ-инфекции.

Лечение вирусных заболеваний гениталий должно быть комплексным и включать интерферонотерапию вирусных поражений, применение иммуномодуляторов и методы химической и физической деструкции.

Наиболее распространенными хирургическими методами лечения вирусных поражений гениталий являются диатермокоагуляция, аргоноплазменная абляция, конизация, криодеструкция. Однако их применение ограничено развитием побочных эффектов, таких как изъязвления, рубцевание тканей, стенозирование цервикального канала, утолщение слизистой оболочки, развитие стойкой депигментации и аллергических реакций. Кроме того, достаточно высока частота рецидивов - до 25%, поэтому деструктивные методы необходимо применять в комплексе с иммуномодуляторами и интерферонотерапией.

Ферровир — противовирусный препарат с иммуномодулирующим и протективным действием. Ферровир является агонистом толл-подобных рецепторов 9 (Toll-like receptors 9, TLR 9, CD 289). Препарат содержит в своем составе олигонуклеотиды из ДНК лосося, в 50% случаев оканчивающиеся неметилированными CpG мотивами, которые являются специфическими лигандами TLR 9. Toll-like receptors 9 имеют внутриклеточную, точнее эндосомальную локализацию и экспрессируются моноцитами (макрофагами), плазмоцитоидными дендритными клетками и В-лимфоцитами. Стимулируемые Ферровиром через TLR 9 плазмоцитоидные дендритные клетки способны влиять на дифференцировку Th0 в Th2 (наивных Т-хелперов в Т-хелперы 2-го типа). Под влиянием Th2 происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие IgG 2, IgG 4. Логично предположить, что повышение в крови матери титра типоспецифических антител IgG4, проникающих через плацентарный барьер, обеспечит плоду необходимое их количество, для опсонизации вирусных антигенов и их последующего фагоцитоза

клетками системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Увеличение титра типоспецифических IgG и повышение их авидности под влиянием препарата Ферровир достоверно увеличивает частоту наступления беременности, и уменьшает количество аборт и преждевременных родов у женщин, инфицированных вирусом простого герпеса 1-го и/или 2-го серотипов. Это было показано в открытом рандомизированном ретроспективном исследовании, с участием 101 пациентки с рецидивирующим ВПГ 2 типа в Воронежском Государственном Медицинском университете имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России на каф. акушерства и гинекологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации; проф. д.м.н. Н.Н. Минаев.

Ферровир повышает неспецифическую резистентность организма к различным инфекциям, способствует торможению репликации вирусов в инфицированных культурах клеток *in vitro* и *in vivo*.

В гинекологической практике препарат Ферровир, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл применяют в комплексной терапии хронического рецидивирующего генитального герпеса, после деструкции кондилом, бородавок и дисплазии, вызванных вирусом папилломы человека. Назначают Ферровир по 5 мл (75 мг) раствора для внутримышечного введения 15 мг/мл - 1 раз в сутки через 24 часа в течение 10 дней, 10 инъекций на курс.

Открытое контролируемое клиническое исследование терапевтической эффективности и безопасности

применения препарата Ферровир, раствор 15 мг/мл в лечении больных генитальным герпесом было проведено в ММА им. И.М. Сеченова, на каф. акушерства и гинекологии № 2, проф., д.м.н. Давыдовым А.И. В группе с применением препарата Ферровир клиническая эффективность лечения достигла 80%, во второй (комбинированная терапия) — 73,3%. Результаты ПЦР после проведенного курса терапии показали отсутствие ДНК ВПГ в соскобе эпителия шеечного канала у 73% женщин первой группы и у 67% — второй ($p > 0,05$). Оценка иммунной системы больных генитальным герпесом после лечения установила положительную динамику большинства показателей, что выразилось в восстановлении числа зрелых Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов-хелперов, процента фагоцитирующих клеток, их поглотительной способности и концентраций сывороточных иммуноглобулинов. Иммунокоррирующий эффект Ферровира отмечен по увеличению: уровня лейкоцитов ($p < 0,05$), лимфоцитов, несущих фенотип CD4+ ($p < 0,05$), альфа-INF ($p < 0,05$), выявлена тенденция к увеличению значений альфа-TNF. В ходе исследования доказано благотворное влияние Ферровира на снижение частоты рецидивов: до лечения таковая варьировала в пределах 1,28-1,33 в сравниваемых группах обследованных, после лечения — 0,2-0,3.

Хорошие результаты были получены д.м.н. Н.И.Калининой (НИО клинической иммунологии ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России) при лечении ЦМВ-инфекции у 18

женщин с повторными выкидышами в ранние сроки беременности препаратом Ферровир, раствор 15 мг/мл. Ферровир вводили внутримышечно по 5 мл 2 раза в сутки ежедневно. Курс лечения составил 10 дней. Эффективность лечения оценивали через 3 мес. Отмечено, что после курса терапии уровень антител класса Ig G к ЦМВ снизился более чем в 4 раза: с $27,8 \pm 13,4$ до $41,4 \pm 3,2$ ед./мл. Ни в одном случае в биологическом материале, полученном из цервикального канала, не была выявлена ДНК ЦМВ. Впоследствии 12 женщин из 18 (66,6%) родили здоровых детей.

Проведенные исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость терапии пациентов с папилломавирусными и рецидивирующими герпес-вирусными урогенитальными инфекциями препаратом Ферровир, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл. Благодаря противовирусному, иммуномодулирующему и протективному действиям, Ферровир тормозит репликацию вирусов и значительно снижает частоту рецидивов в отдаленном периоде после лечения. Таким образом, профилактика, своевременное выявление и эффективное лечение вирусных поражений гениталий с помощью современных иммуномодулирующих и противовирусных препаратов жизненно необходимо для сохранения репродуктивного потенциала и здоровья россиян, и, как следствие, повышения рождаемости и продолжительности жизни.

Литература:

1. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. ВПЧ-ассоциированные заболевания аногенитальной локализации. РМЖ. Дерматология. 2014; 24: 1800-3. / Belousova T.A., Goriachkina M.V. VPCCh-assotsiirovannnye zabolevaniia anogenital'noi lokalizatsii. RMZh. Dermatologiya. 2014; 24: 1800-3.
2. Волошин Р.Н., Копылов В.В., Светицкий А.П. Комплексное лечение папилломавирусной инфекции аногенитальной области. Журн. фундаментальной медицины и биологии. 2015; 2: 16-8. / Voloshin R.N., Kopylov V.V., Svetitskii A.P. Kompleksnoe lechenie papillomavirusnoi infektsii anogenital'noi oblasti. Zhurn. fundamental'noi meditsiny i biologii. 2015; 2: 16-8.
3. Давыдов А.И., Пашков В.М., Оруджова Э.А. Лечение и профилактика патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 2 (14): 44-52. / Davydov A.I., Pashkov V.M., Orudzhova E.A. Lechenie i profilaktika patologii sheiki matki, assotsiirovannoi s papillomavirusnoi infektsiei. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2015; 2 (14): 44-52.
4. Исаков В.А., Исаков Д.В. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции). Клини. фармакология и терапия. 2014; 23 (1): 7-13. / Isakov V.A., Isakov D.V. Patogenez i lechenie sotsial'no znachimykh virusnykh urogenital'nykh infektsii (gerpesa i papillomavirusnoi infektsii). Klin. farmakologiya i terapiia. 2014; 23 (1): 7-13.
5. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Челнокова Н.Н. Оптимизация медикаментозной терапии начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека. Consilium Medicum. 2014; 16 (6): 88-92. / Kedrova A.G., Levakov S.A., Chelnokova N.N. Optimizatsiia medikamentoznoi terapii nachal'nykh povrezhdenii epiteliia sheiki matki, assotsiirovannykh s virusom papillomu cheloveka. Consilium Medicum. 2014; 16 (6): 88-92.
6. Кудашов Н.И., Сухих Г.Т., Орловская И.В. и др. Некоторые вопросы диагностики и лечения герпес-вирусной инфекции у новорожденных. Земский врач. 2011; 5: 9-12. / Kudashov N.I., Sukhikh G.T., Orlovskaya I.V. i dr. Nekotorye voprosy diagnostiki i lecheniia herpes-virusnoi infektsii u novorozhdennykh. Zemskii vrach. 2011; 5: 9-12.
7. Михайлова О.И., Карапетян Т.Э. Прегравидарная подготовка и профилактика рецидивов у женщин с герпетической инфекцией. Гинекология. 2014; 19: 1402-6. / Mikhailova O.I., Karapetian T.E. Pregravidarnaia podgotovka i profilaktika retsidivov u zhenshchin s gerpeticheskoi infektsiei. Ginekologiya. 2014; 19: 1402-6.

8. Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Фадеев И.Е. Папилломавирусная инфекция: что нового? Гинекология. 2011; 13 (5): 39-45. / Podzolkova N.M., Rogovskaia S.I., Fadeev I.E. Papillomavirusnaia infektsiia: chto novogo? Ginekologiya. 2011; 13 (5): 39-45.
9. Посисеева Л.В., Тулупова М.С., Хамошина М.Б. Мужской фактор невынашивания беременности: взгляд на проблему. Доктор Ру. Эндокринология. Часть II. 2013; 7 (85): 56-60. / Posiseeva L.V., Tulupova M.S., Khamoshina M.B. Muzhskoi faktor nevnashivaniia beremennosti: vzgliad na problemu. Doktor Ru. Endokrinologiya. Chast' II. 2013; 7 (85): 56-60.
10. Посисеева Л.В. Вирусные инфекции и репродуктивное здоровье. Гинекология. 2016; 18 (2): 51-55.
11. Радзинский В.Е., Ордианц И.М., Буянова Н.В., Побединская О.С. Тактика ведения пациенток с заболеваниями шейки матки при персистирующей ВПЧ-инфекции: возможности комбинированного лечения. Гинекология. 2014; 16 (6): 12-5. / Radzinskii V.E., Ordiant's I.M., Buianova N.V., Pobedinskaia O.S. Taktika vedeniia patsientok s zabolevaniim sheiki matki pri persistiruiushchei VPCCh-infektsii: vozmozhnosti kombinirovannogo lecheniia. Ginekologiya. 2014; 16 (6): 12-5.
12. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 128-36. / Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immunnye faktory v etiologii i patogenezе oslozhnenii beremennosti. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 1: 128-36.
13. Хрянин А.А. Герпес под подушкой. Распространенность вируса простого герпеса в российской популяции: многолетний мониторинг. StatusPraesens. 2014; 6 (17): 69-76. / Khrianiin A.A. Gerpes pod podushkoi. Rasprostranennost' virusa prostogo gerpesa v rossiiskoi populiatsii: mnogoletnii monitoring. StatusPraesens. 2014; 6 (17): 69-76.
14. Минаев Н.Н., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. ГБОУ ВПО «Воронежская Государственная Медицинская Академия имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России "Значение иммуномодулирующей терапии при прегравидарной подготовке пациенток с рецидивирующим ВПГ 2 типа" \ Minaev N.N.I., Bugrimov D.Ju.1, Klimovich A.A.2 GBOU VPO «Voronezhskaja Gosudarstvennaja Medicinskaja Akademija imeni N.N. Burdenko» MInzdrava Rossii. Znachenie immunomoduliruushhej terapii pri pregravidarnoj podgotovke patientok recidivirujshim VPG 2 tipa. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.1.018-030.

УДК: 618.4-036; 618.33

Прилепская В.Н.

ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Оптимизация перинатальных исходов, снижение частоты осложнений беременности и врожденных пороков развития плода в результате профилактики гиповитаминозов и дефицита микроэлементов с использованием витаминно-минеральных комплексов /по данным Российской многоцентровой неинтервенционной программы «ПРОГНОСТИК»

Резюме. Во время беременности значительно возрастает потребность организма женщины в витаминах, макро- и микроэлементах. Дефицитные состояния способствуют осложненному течению беременности и родов, нарушению формирования плаценты, повышают риск перинатальной патологии, являются одной из причин недоношенности, врожденных уродств, нарушений ранней неонатальной адаптации и формирования отклонений в физическом и умственном развитии детей на этапе постнатального онтогенеза. Восполнить дефицит витаминов с помощью пищевой коррекции практически невозможно, поэтому возникает необходимость восполнения витаминной недостаточности современными витаминно-минеральными комплексами.

Ключевые слова: беременность, профилактика, витаминно-минеральные комплексы, Витрум Пренатал Форте

Prilepskaya V. N.

Scientific center of obstetrics, gynecology and Perinatology named after academician V. I. Kulakov. 117997, 4 Academician Oparin street, Moscow, Russian Federation.

Optimize perinatal outcomes, decreasing the incidence of pregnancy complications and congenital malformations of the fetus by prevention of hypovitaminosis and deficiency microelements with use of vitamin-mineral complexes / according to the Russian multicenter reinterventions program «PROGNOSTIC»

Abstract. During pregnancy significantly increases the need of the woman's body for vitamins, macro - and micronutrients. The deficit contribute to a complicated course of pregnancy and delivery, the disruption of the formation of the placenta, increase the risk of perinatal pathology, are one of the causes of prematurity, congenital deformities, disorders of early neonatal adaptation and the formation of deviations in physical and mental development of children at the stage of postnatal ontogenesis. To fill the shortage of vitamins with nutritional correction is almost impossible, therefore there is a need to overcome the vitamin deficiency modern vitamin-mineral complexes

Key words: pregnancy, prevention, vitamin-mineral complexes, Vitrum Prenatal Forte

Контактное лицо:

Прилепская В.Н.

заслуженный деятель науки РФ, профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; тел: + 7 (495)438-18-00

Contact person:

Prilepskaya V. N.

honored worker of science RF, Professor, Scientific center of obstetrics, gynecology and Perinatology named after academician V. I. Kulakov, 117997, 4
Academician Oparin street, Moscow, Russian Federation; tel: + 7 (495)438-18-00

Потребность организма женщины в витаминах, макро- и микроэлементах во время беременности значительно возрастает, при этом обеспеченность организма беременной необходимыми для нормальной жизнедеятельности микронутриентами является важнейшим фактором, способствующим физиологическому течению беременности и нормальному развитию плода. Большинство витаминов участвуют в метаболизме в качестве коферментов, некоторые из них являются предшественниками гормонов (витамины А и D) или антиоксидантами (витамины С и Е) [1, 3, 12, 18, 22]. Отсутствие адекватного поступления витаминов, макро- и микроэлементов в организм обуславливает нарушение обменных процессов, иммунной реактивности, роста и регенерации тканей, репродуктивной функции и приводит к развитию гиповитаминоза и дефицита минералов [5, 11, 13].

Дефицитные состояния способствуют осложненному течению беременности и родов, нарушению формирования плаценты, повышают риск перинатальной патологии, являются одной из причин недоношенности, врожденных уродств, нарушений ранней неонатальной адаптации и формирования отклонений в физическом и умственном развитии детей на этапе постнатального онтогенеза [1, 6, 8, 10, 17]. В первом триместре беременности дефицит витаминов и микроэлементов может приводить к аномалиям развития плода вплоть до его гибели. Во втором и третьем триместрах беременности недостаток витаминов часто приводит к нарушению формирования органов и вызывает проблемы в работе сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной систем у ребенка [1, 8, 10, 14, 19, 20]. Эффективная профилактика пороков развития подразумевает применение комплекса мер, среди которых немаловажное значение имеют сбалансированное питание и адекватное обеспечение витами-

нами и микроэлементами [7, 8, 9, 17, 23].

У беременных женщин норма потребления витаминов примерно на 25% выше, чем у женщин детородного возраста. Фактически ни одна из современных российских женщин не вступает в беременность, имея в организме «полный запас» всех необходимых витаминов и минералов. Вне зависимости от возраста, места проживания, уровня доходов, профессии, социального положения каждая будущая мама страдает от частичной нехватки того или иного витамина или минерала. У большинства беременных (70-80%) обнаруживается сочетанный дефицит 3-х и более витаминов. Исследования Института питания РАМН свидетельствуют о широком распространении дефицита витаминов и микроэлементов среди беременных женщин во всех регионах нашей страны: дефицит витаминов группы В выявляется у 20–100% обследованных, аскорбиновой кислоты – у 13–50%, каротиноидов – у 25–94% при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е [2, 3, 6, 7, 14].

Среди беременных женщин, не принимавших витаминно-минеральных комплексов в течение беременности, выявлена недостаточная обеспеченность фолиевой кислотой, цианокобаламином, тиаминном, рибофлавином, пиридоксином, витамином А, витамином Е, железом, магнием, цинком и кальцием. Восполнить дефицит витаминов с помощью пищевой коррекции практически невозможно, поэтому возникает необходимость восполнения витаминной недостаточности современными витаминно-минеральными комплексами [3, 13, 14, 15].

Было отмечено, что у женщин, принимающих витаминно-минеральные комплексы с I триместра беременности, риск макросомии плода на 5,2% ниже по сравнению с женщинами, не получавшими витаминно-минеральных комплексов на ранних сроках беременности

[12, 13], чем развеяны опасения о возможном влиянии приема витаминно-минеральных комплексов на развитие макросомии плода.

Согласно рекомендациям Минздрава России, витаминотерапию проводят при прегравидарной подготовке, нормальном и осложненном течении беременности, физиологическом и осложненном послеродовом периоде [4, 8, 16, 21]. К основным принципам современной витаминотерапии у беременных относятся:

- Период подготовки к зачатию требует назначения витаминно-минеральных комплексов, так как именно этот период задает оптимальную программу развития будущего ребенка.

- Необходимо принимать витаминно-минеральные комплексы постоянно на протяжении всей беременности, а также в период кормления грудью.

- При подборе витаминно-минеральных комплексов следует учитывать особенности рациона питания беременной и кормящей женщины для исключения поступления в организм избыточных количеств витаминов (в первую очередь кумулятивных) и минералов [2, 4, 9, 14].

В настоящее время основным источником имеющихся сведений об эффективности и безопасности различных витаминно-минеральных комплексов при беременности являются контролируемые клинические исследования. Однако клинические исследования имеют определенные ограничения: выбор пациентов является целенаправленным и зависит от особенностей отдельных популяций, при этом в протоколе исследования строго определены процедуры и терапевтические подходы, которые необходимо соблюдать. Клинические исследования у беременных имеют жесткие требования по безопасности к исследуемому препарату и узкие критерии включения, что существенно ограничивает их репрезентативность. Используемые

подходы к лечению в отдельных клинических группах не отражают ситуацию по терапии, проводимой в общей популяции беременных в реальной клинической практике. Потребности в накоплении информации о результатах применения фармацевтических продуктов в рутинной клинической практике, в уточнении профиля рисков и преимуществ определенной терапии диктуют необходимость проведения неинтервенционных (наблюдательных) исследований, имеющих важное медико-социальное значение.

Учитывая дискуссии о целесообразности применения витаминно-минеральных комплексов во время беременности, о начале их приема и длительности применения во время беременности, о влиянии на течение беременности и плод, мы инициировали проведение широкомасштабного исследования влияния применения витаминно-минеральных комплексов на течение беременности, ее осложнения, исход беременности и состояние плода и ребенка.

Для проведения работы из всех витаминно-минеральных комплексов, существующих на фармацевтическом рынке, свой выбор мы остановили на лекарственном препарате с наиболее сбалансированным составом, специально разработанном для беременных женщин, – Витрум Пренатал Форте, который уже в течение 15 лет успешно применяется в практике врачей акушер-гинекологов.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности витаминно-минерального комплекса Витрум Пренатал Форте в профилактике гиповитаминозов и дефицита минеральных веществ при беременности для улучшения материнских и перинатальных исходов.

Наблюдательная программа «ПРОГНОСТИК» проводилась с сентября 2013 г. по январь 2016 г., ее клинический этап проходил в течение 18 месяцев (февраль 2014 - июль 2015) в 33 городах 7 регионов России под руководством ФГБУ «НЦАГиП им. В.И.Кулакова» МЗ РФ, главный исследователь В.Н. Прилепская.

В программу «ПРОГНОСТИК» были включены 5421 беременных пациенток под наблюдением 678 врачей акушер-гинекологов.

Проведено клиническое и лабораторное обследование 5421 беременных (факт беременности был подтвержден при первой явке лабораторными и/или инструмен-

тальными методами). В ходе клинического наблюдения у беременных изучали соматический и акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности, родов и послеродового периода, проводили анализ состояния новорожденного при рождении, а также в течение раннего неонатального периода.

Проводилось общее объективное исследование (общее состояние, температура тела, антропометрические данные, состояние кожных покровов, наличие расширения вен, наличие отеков, состояние молочных желез, щитовидной железы; обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы) и специальное акушерское исследование. При каждой явке беременной контролировали массу тела, определяли ИМТ (индекс массы тела), измеряли окружность живота и высоту дна матки, проводили аускультацию сердцебиения плода акушерским стетоскопом. Комплексное клинико-лабораторное обследование также включало: клинический анализ крови и мочи, определение группы крови и резус-фактора, биохимический анализ крови, исследование системы гемостаза (коагулограмму), биохимический скрининг уровней сывороточных маркеров (РАРР-А и β -ХГ) в 11-14 недель беременности, серологическую диагностику TORCH-инфекций с определением в крови специфических антител класса IgG и IgM, анализ микрофлоры влагалища и цервикального канала. Ультразвуковой скрининг проводили в сроке беременности 11 - 14 недель; 18 - 22 недели; 30 - 34 недели с доплерометрией с оценкой соответствия размеров плода срокам гестации. Для наблюдения за состоянием плода с 33 недель беременности применяли кардиотокографию.

Все пациентки принимали препарат Витрум Пренатал Форте по 1 таблетке в сутки перорально, после завтрака. Прием препарата беременные начинали с момента постановки на учет и продолжали его до родоразрешения. Длительность курса приема препарата в среднем составила 32 недели.

Все дети сразу после рождения были осмотрены неонатологом, определяли оценку их состояния по шкале Апгар, массу, рост, окружности головки и грудной клетки. Оценку показателей физического развития новорожденных проводили с применением популяционных нормативов.

Статистический анализ проводили с использованием общепринятых

статистических и описательных методов, для сравнения групп данных (частоты осложнений беременности и частоты ВПР с данными Росстата) в исследовании «ПРОГНОСТИК» использовали тест Хи-квадрат Пирсона.

Возраст обследованных пациенток колебался от 18 лет до 43 лет, средний возраст составил 28,0 лет; первородящих было 3280 (60,5%), повторнородящих – 2141 (39,5%). В исследование были включены 20 случаев многоплодной беременности (19 двоен и 1 тройня).

385 (7,1%) женщин получали Витрум Пренатал Форте в качестве прегравидарной подготовки и продолжили прием препарата во время беременности. Проведенный анализ длительности приема Витрум Пренатал Форте при беременности показал, что 4769 (88,0%) беременных получали препарат в течение I - III триместров, средняя длительность приема составила 32 недели.

После окончания исследования прием Витрум Пренатал Форте в периоде лактации продолжили 3284 (60,9 %) пациенток.

Анализ массо-ростовых отношений у обследованных беременных не выявил отклонений от популяционных норм. Массу тела пациенток оценивали при первых трех посещениях врача женской консультации, она составила в среднем 62,9 кг (от 38 до 115 кг) при первой явке, 66,7 кг (от 42 до 113 кг) при втором посещении и 72,1 кг (от 43 до 116 кг) при третьем посещении. Средняя прибавка массы тела между первым и вторым посещением врача женской консультации составила 0,6 кг за неделю, между вторым и третьим посещением – 0,7 кг за неделю. Общая прибавка массы тела в течение беременности составила в среднем 11,6 кг (от 2,1 до 19,5 кг), с увеличением среднего индекса массы тела (ИМТ) с 22,9 до 26,3.

Данные показатели являются физиологическими и доказывают положительное влияние препарата Витрум Пренатал Форте на набор веса во время беременности. Витрум Пренатал Форте содержит микроэлемент хром, который модулирует уровень глюкозы в крови. Хром стимулирует связывание инсулина с клетками, способствует увеличению числа рецепторов к инсулину и активации рецепторов инсулина, что в целом приводит к увеличению чувствительности клеток к инсулину. Хронический дефицит хрома у матери нарушает липидный обмен и увеличивает степень висцерального ожирения. [24]

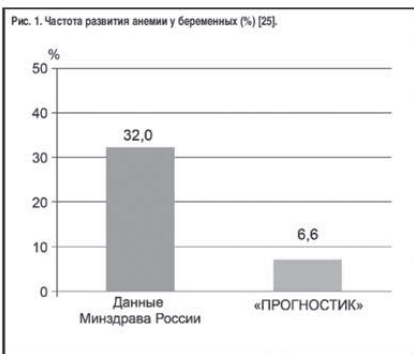
Проведенная оценка показателей клинического анализа крови при

первых трех посещениях женской консультации выявила отклонение одного или более гематологических показателей в 2,4% случаев при первой явке, в 4,9 % случаев – при втором посещении, в 6,9 % случаев – при третьем посещении женской консультации. Анемия (снижение уровня гемоглобина <110 г/л) была диагностирована у 76 (1,4%) пациенток при первом посещении женской консультации, у 227 (4,4% от сдавших анализ крови) – при втором посещении и у 348 (6,6% от сдавших анализ крови) – при третьем посещении.

Наиболее частым осложнением беременности является анемия, по данным Минздрава Российской Федерации, анемией страдает до 32% беременных женщин.²⁵

При применении Витрум Пренатал Форте анемия у беременных развивалась только в 6,6% случаев (в популяции 32,0%), что значительно меньше, чем средний показатель по Российской Федерации. (Рис. 1)

Рисунок 1.
Частота развития анемии у беременных, % [25]

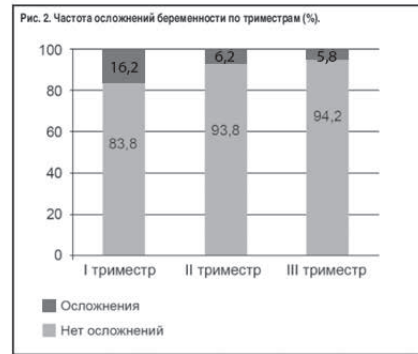


Такое значимое снижение частоты развития анемии наиболее вероятно связано с тем, что Витрум Пренатал Форте содержит 60 мг железа, а также полный комплекс синергистов железа (витамины С, медь, цинк, кальций, марганец), прием которых является важным фактором профилактики железодефицитной анемии в период беременности.

Анализ течения беременности у обследованных пациенток показал статистически значимое ($p < 0,001$) снижение частоты осложнений беременности от I к III триместрам: так, в I триместре частота осложнений (ранний токсикоз, угроза прерывания беременности) составила 16,2%, во II триместре (угроза прерывания беременности и преждевременных родов, плацентарная недостаточность) – 6,2%, в III триместре (угроза преждевременных

родов, преэклампсия, плацентарная недостаточность, СЗРП) – 5,8% (рис.2).

Рисунок 2.
Частота осложнений беременности по триместрам (%)



За время беременности у пациенток, принимающих участие в исследовании «ПРОГНОСТИК», зарегистрировано только 1 (0,07 %) случай нежелательного явления, который имел возможную связь с приемом препарата (холестаз беременных).

Анализ исходов беременности у обследованных пациенток показал, что роды были своевременными (37 - 41 нед.) у 5201 (96,44%) беременных, преждевременными (24 нед. - 36 нед. 6 дней) - у 153 (2,84%), запоздалыми (на 42 нед.) – у 27 (0,50%) беременных.

В 5 (0,09%) случаях беременность закончилась самопроизвольным прерыванием в I - II триместрах, в 3 (0,06%) случаях – неразвивающейся беременностью, в 4 (0,07 %) случаях беременность была прервана по медицинским показаниям, в том числе в 3 случаях показанием к прерыванию стали врожденные пороки развития (ВПР) плода. Средний срок родоразрешения всех пациенток без учета самопроизвольных абортов, случаев замершей беременности или прерывания по медицинским показаниям составил 39 недель (от 24 до 42 недель); средний срок беременности при преждевременных родах – 36 нед. Кесарево сечение было произведено 925 (17,1%) пациенткам, включенным в исследование. Показаниями для кесарева сечения явились в основном акушерские осложнения (рубцы на матке, аномалии родовой

деятельности, тазовое предлежание плода, предлежание плаценты, преэклампсия, гипоксия плода и др.).

По результатам анализа данных клинического исследования «ПРОГНОСТИК», преждевременные роды развивались в 1,5 раза реже, а аборты – в 16,8 раз реже, чем в популяции.²⁵ Роды в срок зафиксированы у 96,4% пациенток (в популяции этот показатель 92,1%), преждевременные роды у 2,8% (в популяции 4,2%), а самопроизвольные аборты только у 0,2% (в популяции 3,7%). (Таб.1)

Особенности внутриутробного развития являются предопределяющими в формировании адаптационных способностей новорожденного и состояния здоровья в целом. По данным исследования родилось 5379 живых детей, из которых 5203 детей родились доношенными (в сроке 37 – 41 нед.), 149 детей родились недоношенными (в сроке 24 нед. – 36 нед. 6 дней) и 27 – переношенными (на 42 нед.). (Таб.2)

В исследовании показатель перинатальной смертности составил 0,47%, что оказалось ниже популяционных данных (показатель перинатальной смертности в РФ в 2013 году составил 0,96% [26]).

Для оценки состояния новорожденных были проанализированы масса при рождении, рост, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни и структура заболеваемости новорожденных. Масса доношенных новорожденных составила 3460 ± 146 г, недоношенных – 2460 ± 366 г, переношенных – 3627 ± 132 г.

Частота рождения крупного плода (>4000 г) среди доношенных и переношенных детей составила 8,6%, что соответствует популяционному уровню. Частота макросомии по данным разных авторов составляет в среднем 8 - 12% к общему числу родов.²⁷

Признаки синдрома задержки роста плода I степени были выявлены у 3,4% новорожденных, что значительно меньше, чем в популяции (от 6,5% до 31%).²⁸

Средняя оценка по шкале Апгар (медиана Me, табл. 3) у всех новорожденных составила на 1 минуте жизни 8 баллов, на 5 минуте жизни

Таблица 1
Анализ исходов беременности

Исход беременности	Данные МЗ РФ ²⁵	Данные по результатам исследования ПРОГНОСТИК
Роды в срок	92,1%	96,4%
Преждевременные роды	4,2%	2,8%
Аборты	3,7%	0,2%

Таблица 2.

Количество детей по критерию недоношенности, родившихся в программе «ПРОГНОСТИК»

Критерий недоношенности	Количество детей	%
Доношенные (37-41 недель)	5203	96,7%
Недоношенные (24-36 недель)	149	2,8%
Переношенные (на 42 неделе)	27	0,5%

Таблица 3.

Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 минутах в зависимости от длительности применения препарата Витрум Пренатал Форте.

Параметр*	Не более 22 недель		Более 22 недель	
	Апгар 1**	Апгар 2**	Апгар 1**	Апгар 2**
N	281	281	5098	5098
Min	5,0	6,0	1,0	1,0
Q1	7,0	8,0	8,0	8,0
Me	8,0	9,0	8,0	9,0
M	7,8	8,5	7,9	8,6
Q3	8,0	9,0	8,0	9,0
Max	9,0	10,0	9,0	10,0
IQR	1,0	1,0	0,0	1,0

* IQR - Interquartile range (Интерквартильный размах – разность между первой и третьей квартилями: Q1- Q3); Max - Максимум (максимальное значение); Me – Медиана; Min - Минимум (минимальное значение); n - Количество наблюдений; Q1 - Нижний квартиль (часть набора данных с наиболее низкими значениями); Q3 - Верхний квартиль (часть набора данных с наиболее высокими значениями)

** Примечание: Апгар 1 – оценка на 1 минуте; Апгар 2 – оценка на 5 минуте

– 9 баллов, что соответствует хорошему состоянию ребенка. Детальный статистический анализ данных оценки новорожденных по шкале Апгар в зависимости от длительности приема препарата беременными приведен в таблице 3. Следует отметить, что при увеличении длительности приема беременными Витрум Пренатал Форте более 22 недель показатель M (среднее арифметическое) оценки по шкале Апгар на 1 и на 5 минутах жизни возрастает и составляет 7,9 и 8,6 баллов соответственно, тогда как при приеме препарата длительностью до 22 недель – 7,8 и 8,5 баллов соответственно.

Была проанализирована структура заболеваемости новорожденных, родившихся от пациенток, включенных в исследование. Синдром задержки роста плода (СЗРП) I степени был диагностирован у 183 (3,4%) новорожденных; внутриутробная гипоксия – у 43 (0,8%) новорожденных; родовая травма (кефалогематомы, переломы ключицы) – у 61 (1,1%) новорожденных; респираторные нарушения у 72 (1,3%) новорожденных, в том числе врожденная пневмония – у 48 новорожденных; внутрижелудочковые кровоизлияния – у 5 (0,09%) недоношенных новорожденных; гемо-

литическая болезнь – у 27 (0,5%) новорожденных, неонатальная желтуха – у 98 (1,8%) новорожденных

В 5 случаях (0,09%) у новорожденных выявлены врожденные пороки развития (ВПР): мочеполовой системы плода – 3 случая, сердечно-сосудистой системы – 1 случай, опорно-двигательного аппарата – 1 случай.

Следует отметить, что, по данным Росстата за 2013 год, ВПР встречаются в 0,16% случаев рождения живых детей. В 2014 году этот показатель составил 0,15%. В проведенном исследовании родились 5379 живых детей, из которых у 5 (0,09%) выявлены врожденные пороки развития. Более низкая частота врожденных пороков развития может свидетельствовать о влиянии витаминно-минеральных комплексов на динамику ВПР. Эти данные интересны и, несомненно, требуют дальнейшего изучения и анализа.

Выводы

Применение у беременных и родильниц витаминно-минеральных комплексов имеет не только большое значение при гиповитаминозе и недостатке минералов, но является методом профилактики различных осложнений беременности (угрозы прерывания, ранних токсич-

козов, плацентарной недостаточности, преэклампсии, инфекционных заболеваний и т.д.) [1, 2, 4, 19, 20].

Программа «ПРОГНОСТИК» стала первым в Российской Федерации такого рода масштабным исследованием влияния витаминно-минеральных комплексов на течение и исходы беременности, частоту развития осложнений, состояние плода и ребенка, проведенным с участием 5421 беременных, находившихся под наблюдением 678 врачей акушер-гинекологов.

Полученные результаты проведенного наблюдательного исследования подтвердили, что регулярный прием сбалансированных витаминно-минеральных комплексов способствует физиологическому протеканию беременности, снижает вероятность возникновения анемии и частоту развития других осложнений беременности, а их компоненты способствуют полноценному росту и развитию плода, способствуют рождению здорового потомства. Также подтвердилось отсутствие возможного влияния витаминно-минеральных комплексов на развитие макросомии плода.

Было отмечено, что у женщин, принимающих витаминно-минеральные комплексы с I триместра беременности, на 5,2% снижается риск макросомии плода по сравнению с женщинами, не получавшими витаминно-минеральных комплексов на ранних сроках беременности [12, 13]

Полученные в исследовании результаты назначения витаминно-минеральных комплексов показали, что у обследованных беременных, принимавших Витрум Пренатал Форте, было выявлено значительно меньше патологии, чем в популяции; подтверждена его эффективность в профилактике наиболее частых осложнений беременности, включая анемию, а также высокий уровень безопасности препарата.

Анализ исходов беременности показал, что у обследованных женщин снижалась частота преждевременных родов и аборт.

Таким образом, применение сбалансированных витаминно-минеральных комплексов, в частности Витрум Пренатал Форте, при планировании беременности, в период гестации и после родов, является в современных условиях необходимым и обязательным компонентом рациональной тактики ведения женщин, позволяющим снизить количество осложнений и оптимизировать перинатальные исходы.

Литература:

1. Громова О.А. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать–плацента–плод / Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. // Гинекология. - 2010. - № 6. - С. 24–33.
2. Доброхотова Ю.Э. Рациональная витаминотерапия в группах риска по развитию акушерских осложнений. / Доброхотова Ю.Э., Джобавва Э.М., Степанян А.В. // Гинекология. – 2011. - №1. – С. 50-53.
3. Коденцова В.М. Витамины в питании беременных / Коденцова В.М., Вржесинская О.А. // Гинекология. - 2002. - № 1. - С. 7–12.
4. Прилепская В.Н. Применение витаминно-минеральных комплексов при подготовке к зачатию, во время беременности и после родов/ Прилепская В.Н., Короткова Н.А. // Эффективная фармакотерапия. – 2013. - №51. – С. 24-28.
5. Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы. / Ребров В.Г., Громова О.А.// М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 968 с.
6. Серов В.Н. Применение витаминных комплексов при беременности и лактации/ Серов В.Н., Баранов И.И. // Русский медицинский журнал. - 2005. - № 7. - С. 476–477.
7. Серов В.Н. Профилактика витаминodefицита в перинатальном периоде / Серов В.Н., Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. // Русский медицинский журнал. - 2010. - № 19. - С. 1191–1195.
8. Сидорова И.С. Прегравидарная подготовка, беременность и лактация: особенности применения антиоксидантов, витаминов и минералов/ Сидорова И.С., Унанян А.Л., Власов Р.С. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011. - Т. 10. - № 1. - С. 91–94.
9. Стрижаков А.Н. Синергичная витаминотерапия – основа оптимизации прегравидарной подготовки и ведения беременных. / Стрижаков А.Н., Буданов П.В. // Вопросы гинекологии, перинатологии и педиатрии. - 2006. - Т. 5. - № 3. - С. 5–14.
10. Торшин И.Ю. Клиническая и молекулярная фармакология фолиевой кислоты. Фолаты для беременных – все точки над «i»: лекция/ Торшин И.Ю., Громова О.А., Рудаков К.В. // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. - 2010. - Т. 3. - № 1. - С. 38–47.
11. Тютюнник В.Л. Профилактика гиповитаминоза в акушерской практике / Тютюнник В.Л., Якунина Н.А., Щетинина Н.С. // Русский медицинский журнал. - 2006. - № 18. - С. 1315–1319.
12. Ших Е.В. Витаминотерапия в период беременности: целесообразность и эффективность. / Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. // Гинекология. - 2009. - № 6. - С. 16–20.
13. Ших Е.В. Профилактика гиповитаминоза у беременных / Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. // Гинекология. - 2011. - № 5. - С. 59–64.
14. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности. / Ших Е.В., Ильенко Л.И.// М.: Медпрактика, 2008. - 96 с.
15. Ahn E. Iron bioavailability in prenatal multivitamin supplements with separated and combined iron and calcium / Ahn E., Kapur B., Koren G. // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2004. - Vol. 26. - № 9. - P. 809–814.
16. Bukowski R. Folate blood concentrations and risk of preterm birth / Bukowski R., Davis K., Meyer P. // Am. J. Obstet. Gyn. - 2009. - Vol. 201. - № 6. - Suppl. P. S18.
17. Czeizel AE. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. / Czeizel AE, Dudas I. // New Eng J Med. – 1992. – Vol. 327. – P.1832–1835.
18. Ghate J. Antioxidant Role of Vitamin C in normal Pregnancy. / Ghate J, Choudhari AR, Ghygare B. Singh Ramji. //Biomedical Research. – 2011. - 22(1). - P. 49-51.
19. Haider B.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy / Haider B.A., Bhutta Z.A. // Cochrane Data- base Syst. Rev. - 2012. - Vol. 11. - CD004905.
20. Martin A. Effect of vitamin E intake on levels of vitamins E and C in the central nervous system and peripheral tissues: implications for health recommendations. / Martin A., Janigian D., Shukitt Hale B et al. // Brain. Res. –1999. – Vol.845, № 1. – P.50–59.
21. Picciano MF. Use of dietary supplements by pregnant and lactating women in North America. / Picciano MF, McGuire MK. //Am J ClinNutr. – 2009 - 89 Suppl. – P. 663S–667S.
22. Showell M.G. Antioxidants for female. / Showell M.G., Brown J., Clarke J. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. - 2013. - Vol. 8. - CD007807.
23. Wilson RD. Pre-conceptional vitamin folic acid supplementation 2007: The use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. / Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. // J ObstetGynaecol Can. – 2007. – Vol. 29. – P. 1003–1006.

УДК: 618.12-002

¹Безнощенко Г.Б., ¹Брезицкий О.В., ¹Чернецова Л.Ф.,
¹Кузьменко Е.В., ²Лебедев В.В.

¹ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, г Омск, ул.

Ленина, д 12

²ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, лаборатория иммунологии и биотехнологии, 111123, г.

Москва, ул. Новогиреевская, д.3а

Хронический рецидивирующий сальпингофорит: оценка состояния иммунной системы и обоснование комплексной терапии

Резюме. Цель исследования. Улучшение результатов комплексной терапии пациенток с хроническими рецидивирующими сальпингофритами. **Материал и методы.** Продолжительность исследования составила 4,5 года. Представлены результаты углубленного клинико-лабораторного обследования 164 пациенток с хроническими рецидивирующими сальпингофритами в возрасте от 18 до 42 лет. Основные критерии включения в исследование: наличие диагноза рецидивирующего сальпингофрита; длительность заболевания до 5 лет; предшествующее неэффективное лечение. До лечения и после окончания терапии пациенткам проводилось комплексное клиническое, лабораторное и иммунологическое обследование. Были приняты следующие критерии эффективности лечения: исчезновение клинической симптоматики, положительная динамика показателей иммунной системы, удлинение межрецидивного периода. Иммунофан в комплексной терапии использовался по 1 мл 0,005% раствора в/м через день в количестве 10 инъекций; кипферон по 1 дозе (500000 МЕ α – ИФН) в суппозиториях в течение 10 дней интравагинально. **Результаты.** Комплексная адекватная иммунотерапия способствует улучшению иммунологических показателей, повышает функциональную активность иммунокомпетентных клеток, формируя их резервный количественный и качественный потенциал. Клинически выраженные обострения хронического сальпингофрита зарегистрированы в 17,8%; случаев повторных рецидивов не отмечалось. **Заключение.** Иммунная дисфункция при хроническом сальпингофрите в фазе обострения и на этапе ремиссии определяет целесообразность применения иммунорекоррекции в комплексе с традиционной терапией. Применение иммунных препаратов местного и системного действия (кипферон и иммунофан) способствует нормализации факторов иммунитета.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Ключевые слова: иммунология, лечение, воспаление, хронический сальпингофорит, иммуномодуляторы.

Beznoshchenko G.B., Brezitskiy O.V., Chernetsova L.F., Kuzmenko E.V.

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 644099, 12 Lenina Str., Omsk, Russia

Chronic recurrent salpingoophoritis; assessment of the stat of immune system, and substantiation of complex therapy

Abstract. Aim: To improve the results of complex therapy of patients with chronic recurrent salpingoophoritis. **Subjects and methods.** The investigation lasted 4,5 years. The results of in-depth chemical and laboratory examination of 164 patients with chronic recurrent salpingoophoritis aged 18-42 years are presented. The main criteria for inclusion the investigation were: diagnosed chronic recurrent salpingoophoritis, disease duration up to 5 years, previous ineffective treatment. The patients underwent clinical, laboratory and immunological examinations under and after therapy. The following treatment efficiency criteria were taken in the investigation: disappearance of clinical symptoms; positive changes in the immune status, a longer intercurrent interval. Immunofan used in the complex therapy was injected at an intramuscular dose of 0,005% - 1ml with a total 10 injections. Kipferon used at dose of 500 000 ME in vaginal suppositories for 10 days. **Results.** The complex adequate +immunotherapy helps to improve immunological parameters, increases the functional activity of immunocompetent cells. Forming their reserve quantity potential. The recurrences of inflammation were registered in 17,8% cases. No second recurrences were recorded. **Conclusion.** The immune dysfunction in chronic salpingoophoritis determines the feasibility of immunomodulation in combination with conventional therapy. The use of immune drugstore local and systemic effects (Kipferon and Immunofan) contribute to the normalization of immune factors.

Key words: immunology, treatment, inflammation, chronic salpingoophoritis, immunomodulator.

Контактное лицо:

Безнощенко Г.Б.

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, г Омск, ул. Ленина, д 12

Contact person:

Beznoshchenko G.B.

Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 644099, 12 Lenina Str., Omsk, Russia

Воспалительные заболевания придатков матки – сальпингоофориты – представляют собой одну из ведущих медицинских, социальных и экономических проблем, оказывающих существенное влияние на здоровье женщины. В последние годы наметилась тенденция к увеличению числа больных с хроническими рецидивирующими сальпингоофоритами (ХРСО). В структуре воспалительных заболеваний женских половых органов сальпингоофорит находится на первом месте и выявляется у 60-65% женщин, обращающихся в женские консультации [1,2,8].

Воспалительные заболевания внутренних половых органов чаще возникают в молодом возрасте и у 65-77% больных принимают тяжелое течение, в результате чего женщины нередко теряют трудоспособность. В структуре гинекологической заболеваемости с временной утратой трудоспособности хронический сальпингоофорит занимает третье место [3,9].

На современном этапе для хронических воспалительных заболеваний придатков матки характерно длительное рецидивирующее течение, преобладание стертых коинфекционных форм, нередко протекающих под маской других гинекологических заболеваний. Характерным для них являются нарушения гемодинамики и микроциркуляции в органах малого таза, вовлечение в патологический процесс соседних органов (мочевой пузырь, кишечник), довольно частое развитие синдрома хронической тазовой боли, изменение психо-эмоционального статуса больных [6].

Известно, что при воспалительных заболеваниях придатков матки, особенно в стадии хронизации, в качестве этиологического фактора выступают одновременно несколько патогенных микроорганизмов, что обуславливает трудности в постановке специфических иммунологических тестов для выявления конкретного возбудителя. В связи с этим для тестирования иммунной

системы исследуют ее гуморальное и клеточное звено.

В литературе недостаточно полно отмечена выраженность иммунных нарушений, их влияние на развитие и течение хронического рецидивирующего сальпингоофорита. Отсутствуют данные о состоянии иммунитета при этой патологии у женщин, проживающих в условиях Западно-Сибирского региона, и возможности проведения иммунотерапии. Большой интерес вызывает поиск применения иммуностимулирующих средств в комплексной терапии больных с хроническим сальпингоофоритом [4,7].

Среди иммуностимулирующих лекарственных препаратов для практического использования представляют интерес синтетический тимомиметик – иммунофан (ООО НПП «Бионокс») и биологический комплексный иммуноглобулиновый препарат – кипферон (Алфарм ООО). Данные по использованию кипферона малочисленны, однако имеются указания на перспективность его применения в гинекологической практике. Результаты применения иммунофана также фрагментарны. Тем не менее, имеющиеся результаты его использования в лечении урогенитальной патологии позволяют считать препарат перспективным, а дальнейшую разработку и поиск схем и областей его применения актуальными. Отсутствуют данные об эффективности иммунофана в комплексной терапии хронического рецидивирующего сальпингоофорита и возможности его комбинации с кипфероном.

В свете изложенного представляется актуальным исследование состояния иммунного профиля больных с ХРСО с последующим патогенетическим обоснованием применения иммуностимулирующих лекарственных препаратов в комплексном лечении заболевания.

Материал и методы исследования

Представлены результаты углубленного клинико-лабораторно-

го обследования 164 пациенток с хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом. Наблюдаемые имели инфекционно-токсическую форму заболевания (I вариант обострения по В.И. Бодяжиной) с рецидивами в течение года в среднем до 1,9 раза. В XIV классе МКБ-10 «Болезни мочеполовой системы» они представлены рубрикой N 70 «Сальпингит и оофорит»; для шифровки отдаленных последствий перенесенных ВЗОМТ использована рубрика VD 4.81 класса «Отдаленные последствия других инфекционных и паразитарных болезней».

Критерии включения: наличие клинико-лабораторных признаков ХРСО; длительность заболевания не менее 5 лет, предшествующее неэффективное лечение, возраст 18-42 года.

Критерии исключения: беременность; наличие тяжелой коморбидной патологии; прием иммунокорригирующих препаратов менее чем за 3 мес до включения в исследование; применение стероидных гормонов. На этапе включения в исследование все пациентки подписали информированное согласие.

Основную группу наблюдаемых составили 106 больных, которым на фоне базисной терапии проводилось иммунокорригирующее лечение; 58 женщин принимали традиционную терапии без иммуномодуляторов (группа сравнения). Контрольную группу (здоровые женщины) составили 52 пациентки. Все обследованные наблюдались в период ремиссии и обострения.

Основное место в базисном лечении пациенток в фазе обострения принадлежало (в период наличия инфекционно-токсического компонента) антибиотикам. Назначались офлоксацин или левофлоксацин с орнидазолом (входят в международные рекомендации по терапии ВЗОМТ). Эти фторхинолоны обладают также иммуностимулирующим эффектом, индуцируя синтез ИЛ-2 и блокируя выработку провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 и ФНО-α. Кроме того, они активны в отноше-

нии грамотрицательных микроорганизмов, способных воздействовать на бактерии в биопленках [9]. По показаниям использовали противогрибковую терапию, гепатопротекторы, витамины, на втором этапе – физиолечение и рассасывающую терапию. Лечение пациенток основной группы проводилось также с применением иммуномодулирующей терапии (1-я подгруппа, n=35) кипфероном в виде влагалищных суппозиторий после курса антибактериальной терапии.

Во 2-ю основную подгруппу вошли женщины (n=37), которые дополнительно к базисному лечению обострения сальпингоофорита получали терапию тимомиметиком последнего поколения – имунофаном. Имунофан применялся на фоне этиотропного лечения по 1,0 мл 0,005% раствора через 48 часов внутримышечно (курс 10 инъекций).

В 3-ю основную подгруппу вошли женщины (n=34), получавшие базисное и иммунорегулирующее (локальное и системное) лечение сальпингоофорита. Курс терапии осуществлялся назначением имунофана (с первых дней обострения) и кипферона (на этапе стихания процесса).

Оценку эффективности лечения проводили по критериям: динамика клинических и лабораторных данных; микробиологическое исследование микрофлоры влагалища; показатели иммунного профиля (иммунологическое исследование проводилось на 10-14 сутки после окончания медикаментозной терапии); частота рецидивов хронического сальпингоофорита у женщин в катamnестический период.

Для выполнения работы использованы:

- биохимические методы исследования основных показателей крови, включающих определение уровня общего белка и его фракций, показателей «острофазовых» реакций, функциональных печеночных проб;
- бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала и уретры на флору, количество лейкоцитов с определением типа влагалищного отделяемого, наличия патогенной и условно-патогенной микрофлоры;
- диагностическая лапароскопия (у части больных);
- ультразвуковое исследование;
- иммунологический профиль сыворотки крови, включающий определение общего количества лейкоцитов, абсолютного и относительного числа лимфоцитов и нейтрофилов; абсолютного и относитель-

ного содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций; абсолютного и относительного содержания В-лимфоцитов, количества иммуноглобулинов основных классов А, М, G; количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), поглотительной способности нейтрофилов, переваривающей способности нейтрофилов (спонтанной и стимулированной) в тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). С помощью моноклональных антител (ТОО «Сорбент», Москва) методом проточной лазерной цитофлюориметрии (FACS, Vecton Dickinson) определялись CD3⁺ (общее количество Т-лимфоцитов), CD4⁺ (хелперы/индукторы), CD8⁺ (цитотоксические супрессоры), CD20⁺ (В-лимфоциты), CD56⁺ (натуральные киллеры), рассчитывался иммунорегуляторный индекс (ИРИ) как CD4⁺/CD8⁺; определялся уровень ИНФ-α.

Комплексная оценка неспецифической иммунореактивности включала изучение иммуноглобулинового профиля вагинального секрета с использованием антисывороток к иммуноглобулинам А, М, G, идентификацию ДНК наиболее частых инфекций, передающихся преимущественно половым путем методом иммуноферментного анализа (аппарат «Статфакс» США), полимеразной цепной реакции с использованием наборов фирмы «Литех» (Москва, Россия).

Описание и статистическая обработка результатов проводилась с учетом характера распределения и типа данных. Для описания количественных признаков групп использован критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Изучение катamnеза осуществлялось путем индивидуального собеседования, физического обследования, гинекологического статуса, оценки лабораторных и иммунологических показателей в динамике через 3-6 мес (на протяжении 4,5 лет исследования).

Результаты и обсуждение

Весьма значительную роль в хронизации и рецидивировании заболевания играет выявленная у женщин экстрагенитальная патология: желудочно-кишечного тракта (82,9%), бронхо-легочной (34,5%), сердечно-сосудистой систем (17,7%) и мочевыводящих путей (18,9%). Помимо хронического сальпингоофорита, выявлялась сопутствующая патология репродуктивной системы: у 83,5% больных в анамнезе был трихомониаз, у 48,2%

- эрозия шейки матки, у 15,8% - эндометрит; у 32,9% - кольпит, у 29,3% - цервицит, 25,0% обследованных имели ранее одно-двусторонние кисты яичников.

Анализ клинических проявлений в период обострения хронического сальпингоофорита регистрировал присутствие боли, астении и постоянных белей, реже – симптомы интоксикации (78,0%), диспепсии (68,3%), олиго- или полименореи (52,4%), лихорадки (48,7%), диспареунии (40,8%) и дизурии (32,9%). При гинекологическом исследовании определялись утолщенные, тестоватой консистенции, порою с выраженной болезненностью, придатки. У всех больных придатки и матка были ограничены в подвижности с болезненностью при движении матки, что свидетельствует о наличии экссудата в заднем Дугласовом пространстве.

При трансвагинальной эхографии визуализировалась утолщенная до 8-12 мм в ампулярном отделе точная труба с тонкими стенками и достаточно высоким уровнем звукопроводимости вследствие скопления в просвете воспалительного экссудата; определялись контуры изменений маточной трубы, ее истмического и ампулярного отделов. Внутри увеличенного яичника визуализировалось множество мелких кист, разделенных тонкими эхопозитивными перегородками.

Лабораторное обследование женщин в период обострения выявило: наличие лейкоцитоза, сдвига формулы влево, ускоренной СОЭ. Реакция на СРБ была положительной, в белковом спектре крови имелись признаки диспротеинемии (альбумино-глобулиновый коэффициент 0,85). Результаты лабораторной диагностики возбудителей группы ТогСН-инфекций выявили у 8,5% женщин реинфекцию генитального хламидиоза, у 4,9% уреоплазменную инфекцию, а также инфицированность вирусами простого герпеса, папилломы человека, цитомегаловирусом. Выявлены микробные ассоциации в различных вариантах: сочетание стафилококка и хламидий (4,2%), хламидий и грибов (12,5%); уреоплазм, микоплазм и хламидий (32,8%); хламидий и гарднерелл (38,3%); микоплазм, уреоплазм и цитомегаловируса (11,9%).

При бактериоскопическом исследовании мазков из цервикального канала обнаружена умеренная (35-40 лейкоц. в поле зрения) или выраженная (60-80 лейкоц. в поле зрения) лейкоцитарная реакция и смешанная (Грам+, Грам-, грибы) микрофлора в большом количе-

стве. Цитологическое исследование соскоба из цервикального канала у 66,6% больных не обнаружило изменений ядер и цитоплазмы клеток эпителия; у 14,6% отмечалась вакуолизация цитоплазмы и имелись крупные эпителиальные клетки с явлениями фагоцитоза.

Выявлено исходное (до начала лечения) снижение уровня IgA, IgG, IgM в слизи цервикального канала у больных с ХРСО в фазе обострения. Иммунологическое обследование, выполненное у 48 больных (3-5 дни обострения заболевания) выявило нейтрофильный лейкоцитоз с угнетением функциональной активности (низкие значения фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа и отсутствие их резервного литического потенциала). Динамика уровня лимфоцитов в период обострения сальпингоофорита характеризовалась незначительным изменением количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺); их абсолютное число увеличилось на 13%; отмечалась тенденция к повышению Т-хелперов и иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺). В целом Т-клеточное звено иммунитета характеризовалось минимальной динамикой в начале обострения заболевания и отличалось от адекватной реакции зрелых Т-лимфоцитов и их субпопуляций в фазу развернутой клиники воспаления. Отсутствие компенсаторного увеличения клеток с естественной цитотоксичностью (CD56⁺) указывало на истощение механизмов с участием NK-клеток, которые частично нивелируют количественные и/или качественные нарушения Т-клеточного звена иммунитета. В иммуноглобулиновом профиле сыворотки крови отмечена высокая концентрация IgA, тенденция к увеличению IgG, нарастание уровня IgM (на 18,3%). Увеличилась концентрация мелкодисперсных ЦИК.

Выявленные нарушения позволили сделать вывод о том, что в период рецидива сальпингоофорита в иммунном статусе больных наблюдается угнетение неспецифической клеточной защиты и неадекватная реакция специфического (Т-клеточного звена) иммунитета. Иммунный ответ развивается, преимущественно, по гуморальному типу с преобладанием ответа антител. Динамика показателей Т-клеточного и гуморального звеньев иммунитета в фазе обострения сальпингоофорита служит косвенным свидетельством иммунорегуляторного дисбаланса, следствием чего является стимуляция гуморального иммунитета с продукцией специфических антител.

Имуноглобулиновый профиль вагинального секрета женщин с обострением ХРСО характеризовался снижением местно синтезируемого защитного фактора – секреторного иммуноглобулина (sIgA); в сравнении с контрольными значениями его продукция уменьшалась в 3,2 раза. Содержание IgA в вагинальном секрете было снижено в 1,5 раза, IgG – в 3,5 раза. На фоне существенного уменьшения концентрации иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови и секреторного IgA у обследуемых женщин отмечалось появление иммуноглобулинов класса M. Уровень этих показателей позволяет предположить наличие дефицита местно синтезируемого защитного фактора (sIgA), недостаточного поступления защитных факторов из системного кровотока (концентрация IgG) и преимущественно местный синтез IgM, являющегося маркером локального, остро протекающего, воспалительного процесса.

Таким образом, иммунологические изменения у женщин с хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом носят мультиформный характер с признаками активации неспецифических защитных механизмов и специфического иммунитета в ответ на инфекционную антигенную нагрузку. Данные реакции сопровождаются количественным снижением зрелых Т-лимфоцитов и дисбалансом их субпопуляционного состава преимущественно за счет снижения Т-хелперов (CD4⁺). Повышенная генерация активных радикалов кислорода нейтрофильными фагоцитами сопровождается угнетением их поглотительной функции и истощением резервного литического потенциала. Поливалентный характер изменений иммунологических показателей свидетельствует о влиянии фоновой соматической патологии, комбинации спектра возбудителей процесса, предшествующих курсов лечения, средовых факторов и т.д. Следствием комплекса указанных воздействий является развитие ответных защитных и компенсаторных реакций иммунной системы. Нестабильная ремиссия хронического сальпингоофорита протекает с признаками латентного или субклинического воспалительного процесса, что объективно подтверждается иммунологическими маркерами инфекционного воспаления. Коррекция этих нарушений является основной целью мероприятий по профилактике и лечению женщин, страдающих хроническими сальпингоофоритами [4].

Нами оценивались возможность применения препаратов интерферонов ряда и системных индукторов интерферона, в связи с чем у 47 наблюдаемых женщин (28,7%) исследовался интерфероновый статус (спонтанная и стимулированная продукция α-интерферона). Динамика спонтанной и стимулированной *in vivo* циклофероном продукции ИФН-α у женщин с хроническим сальпингоофоритом свидетельствует о возможном врожденном или приобретенном нарушении интерферонового статуса в виде отсутствия адекватной реакции на стимуляцию эндогенного интерферона. У каждой третьей женщины с ХРСО отсутствовал эффект от стимуляции эндогенного ИФН-α системным индуктором интерферона, в связи с чем было сделано заключение о целесообразности применения у наблюдаемых пациенток заместительной интерферонотерапии в комплексном лечении заболевания.

Наблюдения за больными группы сравнения на фоне базисной терапии показали, что после курса лечения обострения сальпингоофорита отмечалась положительная клиническая динамика: нормализовалась температурная реакция, уменьшались признаки интоксикации, дизурические расстройства. В то же время часть женщин (20,7%) предъявляли жалобы на эпизодические боли в животе при физической нагрузке и/или при половом контакте; у 6,9% после лечения сохранялись бели; 31,0% наблюдаемых имели нарушения менструального цикла, 17,2% - дисменорею. При опросе большинство женщин (55,2%) отмечали симптомы астении и депрессии (39,6%). Данные УЗИ свидетельствовали об исчезновении признаков активного воспалительного процесса у всех обследованных за счет регрессии отека, уменьшения размеров яичников, снижения экстенсивности ткани яичников.

Лабораторное обследование женщин группы сравнения после лечения выявило нормализацию показателей периферической крови. Бактериоскопические данные изучения вагинальных мазков в динамике свидетельствовали о нивелировании состояния влагалищного микробиоценоза. До лечения у 43% женщин (74,1%) этой группы наблюдался бактериальный вагиноз. После лечения признаки влагалищного дисбиоза отмечались лишь у 37,2% больных. При бактериоскопическом исследовании мазков из цервикального канала у женщин группы сравнения в 53,4% отсут-

ствовала лейкоцитарная реакция. У 25,9% отмечалась незначительная лейкоцитарная реакция (до 15-18 лейкоцитов в поле зрения) и определялась смешанная микрофлора. У 20,3% наблюдаемых в мазках отмечалась выраженная лейкоцитарная реакция и выявлялась смешанная микрофлора в умеренном количестве.

Иммунологическое обследование было выполнено у 48 женщин (82,8%) группы сравнения. В иммунном статусе больных в сопоставлении с иммунологическими показателями до начала лечения отмечалась положительная динамика, обусловленная стиханием воспалительного процесса. Об этом свидетельствуют снижение числа лейкоцитов, тенденция к увеличению относительного количества лимфоцитов, уменьшение напряжения гуморального звена иммунитета (концентрации IgM, IgG, ЦИК), снижение спонтанной генерации активных радикалов кислорода.

Результаты иммунологического обследования после базисного лечения обострения заболевания позволили сделать заключение о том, что традиционная медикаментозная терапия рецидивов хронического сальпингофорита не имеет значимого влияния на состояние иммунитета. Об этом свидетельствуют клиничко-лабораторные данные обследования: у каждой пятой после курса этиотропной терапии сохранялся болевой синдром, у 6,9% женщин – бели; у каждой третьей (27,6%) – нарушение влагалищного биоценоза.

Таким образом, традиционная медикаментозная терапия рецидивов хронического воспалительного процесса в придатках матки оказывает определенное воздействие на выраженность клинических признаков воспаления, в то же время фоновое иммунодефицитное состояние (дисбаланс) не формирует защитные механизмы организма против эндогенной и экзогенной инфекции.

Оценка эффективности комплексной терапии обострения хронического сальпингофорита у женщин 1-ой основной подгруппы с применением кипферона (n=35) выявила положительную клиническую динамику процесса; в то же время незначительная часть пациенток (11,4%) жаловалась на эпизодическое появление болей внизу живота; у 8,6% после лечения сохранялись бели; у 20,0% отмечались нарушения менструального цикла. У 28,6% больных наблюдались утомляемость, слабость, раздражитель-

ность, снижение работоспособности, потребность в дневном отдыхе. Значительная часть женщин (31,4%) жаловалась на снижение аппетита, вздутие живота, урчание, запоры.

Позитивные результаты лечения этой подгруппы пациентов подтверждались УЗИ, при котором у всех женщин исчезли признаки активного воспалительного процесса. При бактериоскопическом исследовании вагинальных мазков в динамике после лечения обострения сальпингофорита в 1-ой группе выявлялась стабилизация микрофлоры. Бактериоскопия мазков из цервикального канала у 68,6% пациенток в динамике выявила отсутствие лейкоцитарной реакции. У 20% женщин отмечалась незначительная лейкоцитарная реакция и определялась смешанная микрофлора, у 11,4% пациенток оставалась повышенной лейкоцитарная реакция и выявлялась смешанная микрофлора в умеренном количестве.

В период обострения ХРСО иммунологические параметры в этой подгруппе женщин (на фоне применения кипферона) характеризовались положительной динамикой. Абсолютное число зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) увеличилось на 22,1%; относительный показатель Т-хелперов (CD4⁺) возрос на 9,3%; их абсолютное число увеличилось на 19,3%. За счет положительной динамики Т-хелперов иммунорегуляторный индекс (CD4⁺/CD8⁺) повысился на 11,8%; увеличилось количество клеток с естественной цитотоксичностью; относительный показатель NK-клеток (CD56⁺) возрос на 26%, в то же время концентрация иммуноглобулина М уменьшилась на 7,6%, уровень мелко- и среднемолекулярных ЦИК снизился соответственно на 29,1% и 15%. Поглощительная активность нейтрофилов возросла на 6,3%, при этом резервный литический потенциал этих клеток увеличился на 43,7%.

Отмеченные изменения иммунологических показателей свидетельствуют о повышении неспецифической резистентности (увеличение NK-клеток и функциональной активности нейтрофильных фагоцитов) и нивелировании признаков латентного воспалительного процесса (тенденция к снижению IgM, уровня ЦИК). В то же время отсутствие достоверных изменений в иммунном статусе женщин на фоне лечения кипфероном в сравнении с показателями группы сравнения позволило сделать заключение о том, что сочетание базисного и иммуномодулирующей терапии кипфероном

неадекватно влияет на системные иммунологические показатели при хроническом сальпингофорите. Это заставило искать пути более эффективного воздействия на воспалительный процесс.

Оценка эффективности комплексной терапии с применением иммунофана у женщин 2-ой основной подгруппы (n=37) показала наличие положительной клинической динамики: нормализовалась температурная реакция, исчезли интоксикационный и дизурический синдромы. Однако 21,6% больных отмечали слабость, утомляемость, раздражительность, снижение работоспособности, потребность в дневном отдыхе. Большинство обследованных (54,0%) этой подгруппы после лечения констатировали улучшение общего состояния, восстановление работоспособности; 31,4% женщин предъявляли, тем не менее, жалобы на снижение аппетита и нарушение функции желудочно-кишечного тракта.

Эхография свидетельствовала о нивелировании признаков активного воспалительного процесса придатков у всех женщин. Бактериоскопия мазков из цервикального канала у большинства (62,1%) наблюдаемых выявила отсутствие лейкоцитарной реакции: определялись единичные лейкоциты, микрофлора в мазках не выявлялась. У 21,6% женщин отмечалась незначительная лейкоцитарная реакция и определялась смешанная микрофлора в небольшом количестве; у 16,2% наблюдаемых было повышенным количество лейкоцитов и выявлялась смешанная флора в умеренном количестве.

Иммунологическое обследование, выполненное у 81,1% женщин на 2-7 сутки наблюдения, выявило наличие положительной динамики в иммунном статусе в сравнении с данными до начала лечения. Абсолютное число зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺) увеличилось на 26,8%; относительный показатель Т-хелперов (CD4⁺) возрос на 13,7%; их абсолютное число увеличилось на 27,9%. Относительный показатель Т-супрессоров (CD8⁺) снизился на 12,5% за счет положительной динамики субпопуляций Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс (CD4⁺/CD8⁺) повысился на 17,8%; увеличилось количество клеток с естественной цитотоксичностью; относительный показатель NK-клеток (CD56⁺), их относительный показатель увеличился на 28,5%, уровень мелко- и среднемолекулярных ЦИК снизился соответственно на 20,8% и 9,9%. Поглощительная активность

нейтрофилов возросла на 7,7%, резервный литический потенциал фагоцитов увеличился на 57,1%. Изменения в иммунном статусе женщин этой подгруппы свидетельствуют о повышении неспецифической резистентности (увеличение количества NK-клеток и функциональной активности нейтрофильных фагоцитов) и активности Т-клеточного иммунитета. Отмечается уменьшение антигенной нагрузки и прогностических маркеров рецидива воспалительного процесса (концентрация ЦИК, уменьшение спонтанной продукции радикалов кислорода).

Динамика изучаемых показателей свидетельствует о влиянии иммуномодулирующей терапии иммунофаном на процессы, обуславливающие рецидивирование хронического сальпингоофорита, за счет увеличения защитного потенциала неспецифических и специфических механизмов иммунитета. Вместе с тем после проведения данной системной иммуномодулирующей коррекции процесса иммунофаном нередко сохраняются клинико-лабораторные признаки дисбиоза влагалищного биотопа, продолжает выявляться смешанная микрофлора в отделяемом цервикального канала, что свидетельствует о незавершенности в полной мере защитных процессов и возможности рецидивирования воспаления.

В третьей подгруппе женщины (n=34) получали базисное лечение обострения хронического сальпингоофорита в комплексе с последовательными курсами иммунотерапии иммунофаном и кипфероном. При обследовании отмечалась положительная клиническая, лабораторная и ультразвуковая динамика.

Иммунологическое обследование 82,3% женщин этой подгруппы выявило нивелирование признаков инфекционного воспаления и антигенной нагрузки: отмечалось повышение резерва клеточного иммунитета и неспецифической резистентности, о чем свидетельствуют количественные показатели

Т-клеточного (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺) звена иммунитета, естественных киллеров (NK –клетки, CD56⁺), возросший цитолитический потенциал, данные фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа нейтрофильных фагоцитов.

Таким образом, адекватная комплексная иммунотерапия не только улучшает иммунологические показатели в сравнении с данными исходного состояния до лечения, но и повышает функциональную активность иммунокомпетентных клеток, формирует их резервный количественный и функциональный потенциал.

В соответствии с задачами исследования анализировались отдаленные результаты комплексного лечения рецидивов хронического сальпингоофорита, полученные в ходе камнестического наблюдения в течение 4,5 лет. В группе сравнения у 45 женщин периодически отмечались признаки субклинических симптомов обострения заболевания. У 53,3% женщин были зарегистрированы манифестные признаки рецидивов заболевания: у 11,1% - по 2 эпизода обострения в течение года, у 42,2% - однократные рецидивы сальпингоофорита за этот же отрезок времени.

В 1-ой основной подгруппе камнестическое исследование выполнено у 28 женщин (80,0%); у 12(42,9%) отмечались эпизоды клинического обострения заболевания. Применение кипферона способствовало достоверному (p<0,001) снижению частоты рецидивов хронического сальпингоофорита; вместе с тем у 26,8% зарегистрированы обострения хронического сальпингоофорита. У 57,1% пациенток обострения заболевания не отмечалось в течение всего периода наблюдения.

Во 2-ой основной подгруппе (с применением иммунофана) камнестическое исследование выполнено у 30 женщин (81,1%). У 14 пациенток (46,7%) наблюдались рецидивы сальпингоофорита достоверно

реже по сравнению с данными группы сравнения (p<0,001). У 11 женщин (36,7%) имелись обострения хронического сальпингоофорита и повторных рецидивов за время наблюдения не отмечено. У 18,9% обследованных наблюдалась стойкая ремиссия заболевания.

В 3-й основной подгруппе (базисная терапия с иммунофаном и кипфероном) камнестическое исследование выполнено у 28 женщин (82,3%). Среди 25,0% обследуемых реже, чем в группе сравнения (p<0,001), отмечены признаки рецидива заболевания. Клинически выраженные обострения хронического сальпингоофорита зарегистрированы лишь в 17,8%. Случаев повторных рецидивов не отмечалось.

Таким образом, внедренная нами терапия (базисная и иммуномодулирующая) с воздействием на локальный очаг инфекции и системные звенья патогенеза рецидивирующего хронического сальпингоофорита является современным комплексным методом лечения и значительно улучшает прогноз заболевания, поскольку сочетает возможности эффективного влияния на этиологические факторы, патогенетические механизмы заболевания и процессы реабилитации.

Заключение

В комплекс обследования больных с хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом, наряду с традиционными диагностическими исследованиями, следует включать изучение иммунного статуса, которое должно носить характер иммунологического мониторинга и применяться на всех этапах диспансерного наблюдения. Учитывая наличие дисфункции системного и местного иммунитета, лечение больных с хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом должно носить комплексный характер и, помимо традиционной базисной терапии, включать иммунотерапевтические средства.

Литература

1. Безнощенко Г.Б. Патология репродуктивной системы у женщин / Г.Б.Безнощенко. Омск. – 2002. – 372с.
2. Брезницкий О.В. Комплексная терапия больных с хроническими рецидивирующими сальпингоофоритами в регионе Западной Сибири / О.В.Брезницкий, Г.Б.Безнощенко, Е.А.Савина // Омский научный вестник. – 2003. - №1(22). – с.53-55.
3. Газазян М.В. Оптимизация диагностики и лечения хронических сальпингоофоритов / М.В.Газазян, А.В.Хардман, Н.В.Сухих // Росс. Вестник акуш. гин. – 2009. - №3. С.67-72.
4. Занько А.Н. Состояние иммунной системы и неспецифической резистентности и их роль в возникновении и развитии хронических воспалительных заболеваний придатков матки // Охрана материнства и детства. 2000. - №1. – С.13-18.
5. Мозес В.Г. Болевой синдром при варикоze тазовых вен у женщин, перенесших воспалительный процесс внутренних гениталий: Автореф. дис.... канд.мед.наук / В.Г.Мозес. – Омск. 2000. – 24с.
6. Московенко Н.В. Хронический рецидивирующий сальпингоофорит и патология мочевого пузыря: Автореф.дис....канд.мед.наук / Н.В.Московенко. – М.,2007. – 25с.
7. Уткин Е.В. Нерешенные и дискуссионные вопросы антибактериальной терапии ВЗОМТ / Е.В.Уткин // St.praesens. – 2014. №1. – С.33-38.
8. Wiesenfeld H.C., Sweet R.B. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease // J Sex Transm Dis 2005. – V. 32, № 7. – P. 400-405.
9. Williams R.E. Prevalence and characteristics of irritable bowel syndrome among women with chronic pelvic pain // Obst Gyn. – 2004. – Vol.104 – P.45-46.

УДК: 613.221

Елкина Т.Н., Суrowикина Е.А., Татаренко Ю.А.
ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, кафедра поликлинической педиатрии, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Опыт использования молочной смеси Kabrita®1 Gold в питании здоровых детей первого полугодия жизни на искусственном вскармливании

Резюме. Проблема выбора молочной формулы при переводе ребенка на смешанное или искусственное вскармливание по-прежнему является актуальной. Детская молочная смесь на основе козьего молока «Kabrita®1 Gold» имеет сбалансированный макро- и микронутриентный состав, обогащена эссенциальными факторами питания, соответствует санитарно-гигиеническим требованиям, предъявляемым к данной категории пищевых продуктов, что позволяет рассматривать ее как альтернативу современным детским смесям на основе коровьего молока и использовать в питании здоровых детей первого полугодия жизни.

Ключевые слова: искусственное вскармливание, смешанное вскармливание, детская молочная смесь на основе козьего молока, «Kabrita®1 Gold»

Elkina T. N., Surovikina E. A., Tatarenko Y. A.
Novosibirsk state medical University, Chair of outpatient Pediatrics, 630091, 52 Krasny Prospekt str., Novosibirsk, Russia

Experience in the use of milk formula Kabrita®Gold 1 in the diet of healthy children in the first six months of life artificial feeding

Abstract. The problem of the choice of milk formula when transferring a child to a mixed or artificial feeding is still relevant. Baby milk formula based on goat milk “Kabrita® Gold 1” has a balanced macro - and micronutrient composition, enriched with essential nutritional factors, meets the hygienic requirements of the food category that allows us to consider it as an alternative to modern baby formula based on cow’s milk and use in the diet of healthy infants in the first six months of life.

Key words: artificial feeding, mixed feeding, baby milk formula based on goat’s milk, “Kabrita® Gold 1”

Контактное лицо:

Елкина Т.Н.
д.м.н., профессор, кафедра поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52;
тел.: +7(383) 267-26-22

Contact person:

Elkina T. N.
MD, Professor, Chair of policlinic Pediatrics, Novosibirsk state medical University, Chair of outpatient Pediatrics, 630091, 52 Krasny Prospekt str., Novosibirsk, Russia; tel: +7(383) 267-26-22

Лучшим питанием для детей первого года жизни, несомненно, является грудное женское молоко. Однако, проблема выбора молочной формулы при переводе ребенка на смешанное или искусственное вскармливание по-прежнему является актуальной. Согласно данным Минздрава России (2015г.), распространенность грудного вскармливания в Российской Федерации составляет 42% среди детей первого

полугодия жизни и 41,1% во втором полугодии жизни. Большинство современных молочных формул как отечественных, так и зарубежных произведены из коровьего молока – продукта, наиболее часто используемого и в питании детей старше года и других возрастных групп. Вместе с тем, достаточно давно известны полезные свойства уникального продукта – козьего молока. Зарубежными и российскими ис-

следователями начала 20 века показано, что смертность тех детей, которые получали козье молоко, была значительно ниже, чем у младенцев, которых кормили коровьим молоком. Научные исследования последних десятилетий продемонстрировали возможность использования смесей на основе козьего молока в питании детей раннего возраста в качестве альтернативы смесям на основе коровьего молока.

Были показаны преимущества этих продуктов: лучшая усвояемость жира и железа, исчезновение кишечных колик, которые возникали при кормлении смесями на основе коровьего молока. Установлено, что переносимость детьми первого года жизни адаптированных смесей на основе козьего молока, а также динамика показателей массы тела и роста были схожи или даже несколько превышали таковые у детей, получавших стандартные смеси на основе коровьего молока [1, 2, 3, 6, 8].

По химическому составу козье молоко близко к коровьему, но отличается от него более высоким содержанием белка, жира и кальция. Козье молоко значительно превосходит коровье по количеству витамина А, влияющего на состояние глаз и кожи, содержит больше витамина РР, от которого зависит протекание окислительных процессов в организме. По сравнению с коровьим в козьем молоке в 6 раз больше кобальта, который входит в состав витамина В12, отвечающего за кроветворение и контролирующего обменные процессы. Количество витаминов группы В зависит от метаболизма кишечной флоры как коз, так и коров, и почти не зависит от кормов. Приблизительно одинаковое количество в молоке обоих видов животных витаминов С и D. В отличие от коровьего молока, в козьем содержание лактозы меньше. По содержанию кальция, калия, магния, фосфора, хлора, марганца козье молоко превосходит коровье, но количество натрия, железа, серы, цинка и молибдена в нем содержится меньше. Козье молоко отличается от коровьего и от молока других видов животных по своим физико-химическим показателям и вкусу. Одно из наиболее существенных отличий – количество и химический состав молочного жира. Средний размер жировых глобул козьего молока – 2 мкм, коровьего – 2,5–3,1 мкм. Более мелкие жировые глобулы равномерно распределены по всему объему молока. Ряд исследователей считает, что именно этот факт, а не размер жировых шариков, обуславливает «кремовый» вкус молока коз. Жировые глобулы козьего молока проявляют тенденцию к сохранению взвешенного состояния, поэтому при получении пищевых продуктов не требуется проведения гомогенизации. В своем составе козье молоко содержит большое количество ненасыщенных жирных кислот (линолевой и линоленовой) в молочном жире, которые повышают устойчи-

вость организма к инфекционным заболеваниям и нормализуют холестеринный обмен. Полноценность белков козьего молока выше, чем белков любой другой пищи. Причем их качественный состав отличен от состава белков коровьего молока. Основной белок коровьего молока – аS1-казеин отсутствует в молоке коз, и характер формирования казеинового сгустка в молоке этих животных различен. Качество сгустка оценивают по двум критериям: упругости сгустка (мера твердости или мягкости) и размерам творожного зерна (характер выпадения зерен в осадок). Показатель упругости сгустка для молока коров 15–200 г (в среднем 70 г), для молока коз 10–70 г (в среднем 36 г); меньшая величина упругости свидетельствует о лучшей усвояемости молока коз. Замечено, что в козьем молоке сгусток формируется быстрее, чем в коровьем [5].

С давних пор молоко коз применяют как лечебное средство. Известно, что оно весьма полезно для детского питания. Козье и женское молоко близки по аминокислотному составу. Существует мнение, что козье молоко в большей степени, чем коровье, может заменить материнское, так как содержит большое количество б-казеина. Структура жиров и протеинов в козьем молоке максимально приближена к структуре грудного молока женщин. Молоко коз в желудке малыша, как и женское, створаживается в более мягкие и мелкие хлопья, чем коровье. В результате получается сгусток, меньший по своим размерам и плотности. Он значительно легче переваривается, чем продукты из коровьего молока. Обычные детские смеси на основе коровьего молока нередко вызывают у детей, находящихся на искусственном вскармливании, кишечные колики. Смеси на основе козьего молока способны избавить от подобной проблемы, причем малыши, питающиеся такими смесями, растут и набирают вес не меньше, чем те, кто получает смесь на основе коровьего молока [1, 2, 7, 9].

Для оценки переносимости смеси на основе козьего молока у детей раннего возраста проведено клиническое исследование «Оценка клинической эффективности продукта детского питания для детей раннего возраста, смеси сухой на основе козьего молока «Кабрита 1 Gold» («Хипрока», Голландия)». Работа проводилась в период с февраля 2014 по январь 2015 г. сотрудниками кафедры поликлинической педиатрии на базе ГБУЗ ДГКБ № 6

и ГБУЗ ГКП № 15 г. Новосибирска и представляла собой открытое проспективное медицинское наблюдение.

Оценка эффективности питания проводилась по следующим показателям:

1. Физическое развитие - динамика массы: регистрация массы тела должна проводиться ежедневно с использованием стандартизованных весов с последующим расчетом среднесуточной прибавки.

2. Переносимость сухой молочной смеси для детей «Kabrita®1Gold»: аппетит, появление или усиление срыгиваний, метеоризма, изменение частоты и консистенции стула, а также состояния кожных покровов, отношение к еде: отрицательное, обычное, охотное.

3. Показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи определялись 1 раз в конце исследования.

Материалы и методы: группа обследованных детей составляла 20 человек, длительность наблюдения - четыре недели. В течение периода наблюдения дети получали только молочную смесь «Kabrita®1 Gold», другие продукты не вводились.

Молочная смесь «Kabrita®1 Gold» предназначена для вскармливания детей в первом полугодии жизни содержит количество белка, уменьшенное, по сравнению с козьим молоком в 2 раза и составляет 1,5г/100мл разведенной смеси, что соответствует современным рекомендациям. Соотношение сывороточные белки/казеин в смеси «Kabrita®1Gold», так же как и в женском молоке, составляет 60/40.

Для оптимизации жирового компонента в молочные смеси «Kabrita®1Gold» введен современный липидный комплекс DigestX®, состав которого близок к жирнокислотному спектру грудного молока. DigestX® разработан специально для детских смесей компанией «Авдвасед Липидз» на основе комплекса растительных масел с включением триглицеридов специальной структуры. Научные исследования подтвердили безопасность применения DigestX® для производства продуктов детского питания.

Преимущества липидного комплекса DigestX® определяются высоким содержанием в нем пальмитиновой кислоты в sn-2(b-положение) в молекуле триглицерида, аналогично грудному молоку. Известно, что более 98% жиров женского молока находятся в форме триглицеридов, которые содержат насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, соединенные эфирными

связями с молекулой глицерина. Преобладающей насыщеннй жирной кислотой является пальмитиновая кислота (с16:0), которая составляет 13,9-27,6% от общего количества жирных кислот в зрелом женском молоке. При этом до 75% всех молекул пальмитиновой кислоты в триглицеридах женского молока характеризуются высоко специфичным распределением в позициях на молекуле глицерина, формируя эфирную связь в позиции sn-2. Такая особенная конфигурация оказывает значительное влияние на эффективность всасывания жиров.

В отличие от этого, пальмитиновая кислота, присутствующая в натуральных растительных маслах, эстерифицирована в позициях sn-1 и sn-3, в то время как позиция sn-2 занята главным образом ненасыщенными жирными кислотами.

По данным исследований пальмитиновая кислота всасывается из грудного молока в виде sn-2 моноглицерида и присутствует в таком состоянии на протяжении всего процесса пищеварения и всасывания в кишечнике. Применение структурированных липидов позволяет улучшить также всасывание кальция, и избежать формирование кальциевых солей жирных кислот. Напротив, пальмитиновая кислота, освободившаяся при гидролизе триглицеридов натуральных растительных масел, присутствует в кишечнике в свободном виде, образуя с солями кальция гидратированные мыла (пальмитат кальция) способствует формированию твердого стула [1, 2].

Таким образом, введение липидного комплекса DigestX® в состав детских молочных смесей позволяет приблизить их по липидному составу к грудному молоку, повысить усвоение жира и энергетическое обеспечение грудных детей на смешанном и искусственном вскармливании, оптимизировать всасывание кальция, улучшить процессы пищеварения и предупредить появление запоров.

Углеводный компонент смесей сформирован лактозой с добавлением модифицированного кукурузного крахмала: 12,5% в смеси «Kabrita®1 Gold». Общее содержание лактозы в смеси приближено к рекомендуемому.

Молочная смесь «Kabrita®1 Gold» содержит витамины и минеральные вещества в соответствии с физиологическими потребностями детей первого года жизни. Учитывая низкий уровень в козьем молоке витаминов E, C, B₁₂, фолиевой кислоты, железа в состав смеси добав-

лены эти важные нутриенты. Кроме того, в продукты введены длинноцепочечные жирные кислоты классов ω 3 и ω 6 (докозагексаеновая и арахидоновая), L-карнитин, таурин, холин, нуклеотиды, пребиотики (галакто- и фруктоолигосахариды), пробиотики (бифидобактерии BB-12®), благоприятно влияющие на обменные процессы в организме, развитие головного мозга и органов зрения, созревание иммунной и пищеварительной систем, становление микробиоценоза кишечника.

Молочная смесь «Kabrita®1 Gold» соответствует «Федеральному закону РФ №163-ФЗ от 22 июля 2010 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» и Техническому Регламенту Таможенного Союза 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [4].

Таким образом, детская молочная смесь на основе козьего молока «Kabrita®1 Gold» имеет сбалансированный макро- и микронутриентный состав, обогащена эссенциальными факторами питания, соответствует санитарно-гигиеническим требованиям, предъявляемым к данной категории пищевых продуктов, что позволяет рассматривать ее как альтернативу современным детским смесям на основе коровьего молока и использовать в питании здоровых детей первого полугодия жизни. Молочная смесь «Kabrita®1

Gold» в сухом виде представляет собой порошок белого цвета, который при рекомендуемой температуре (40-45 °С) хорошо растворяется в воде до гомогенной консистенции без образования комочков. В восстановленном состоянии продукт имел приятный молочный запах и вкус.

В течение 1 месяца 20 детей получали молочную смесь «Kabrita®1 Gold» соответственно суточному должностующему объему питания. Критериями отбора в группу исследования были следующие показатели: возраст ребенка 0-2 месяцев 29 дней, искусственное вскармливание, отсутствие выраженных проявлений перинатального поражения центральной нервной системы или соматических заболеваний, нормальное физическое и психомоторное развитие, отсутствие клинических симптомов атопического дерматита и анамнез по атопии.

Средний возраст детей составил 2 месяца, среди них было 8 мальчиков и 12 девочек. Средний возраст перевода на искусственное вскармливание составил 2 недели, его основной причиной являлась вторичная гипогалактия (85%). Все дети до начала исследования получали универсальные или стартовые молочные формулы для здоровых детей на основе коровьего молока.

На протяжении всего исследования рацион детей состоял из смеси

Таблица 1.
Структура функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта.

Синдром	Срыгивания	Колики	Запоры	Метеоризм
До начала исследования (n, %)	4 (20%)	2 (10%)	2 (10%)	2 (10%)
В динамике (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Таблица 2.
Динамика антропометрических показателей

Возраст в начале исследования	Прибавка за месяц	
	Масса тела, г	Длина тела, см
2 недели	690	3
1 месяц	740±160	3
1,5 месяца	730±50	2,5±0,5
2 месяца	710±110	3±0,5
2,5 месяца	790±30	2,5
2 месяца 29 дней	710±120	2,5
Среднее значение	730±80	2,75±0,2

«Kabrita®1 Gold», другие молочные формулы и блюда прикорма не вводились. Перевод на новое питание был проведен постепенно в течение 5 дней. Родители всех младенцев ежедневно заполняли специально разработанный дневник, в котором отмечались жалобы и суточный объем питания. Все младенцы еженедельно осматривались педиатром. В рамках диспансеризации всем детям проведены общие анализы крови и мочи.

Учитывая уникальные органолептические свойства молочной смеси, особое внимание было уделено аппетиту и отношению ребенка к новому питанию. При изменении рациона и переводе ребенка на смесь «Kabrita®1 Gold» на основе козьего молока ни одного отказа от предложенного питания не зафиксировано. Родители отмечали охотное (65%) или обычное (35%) отношение ребенка к еде. На протяжении всего периода наблюдения все дети усваивали предложенный суточный объем питания.

В исследуемой группе детей у 7 детей отмечены функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, структура и удельный вес которых приведены в таблице 1. Минимальные срыгивания интенсивностью 1-2 балла до начала исследования зафиксированы у троих детей, и они купировались после введения в рацион новой молочной смеси и назначения постуральной терапии. Ни у одного ребенка срыгивания не потребовали введения специализированных молочных смесей и медикаментозной коррекции. Большинство родителей (90%) отметили регулярный (1-3 раза в сутки) стул мягкой консистенции. Родители двух детей отметили в начале периода наблюдения тугой стул 1 раз в 2 суток. При переводе на новое питание наблюдалось изменение консистенции стула до кашицеобразной при частоте дефекации 1 раз в 1-2 дня. Средняя частота стула у младенцев за период исследования составила 2±1,2 раза в сутки. При переводе на «Kabrita®1 Gold» на 6 сутки у детей значительно снизилась частота функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, что свидетельствует о позитивном влиянии компонентов смеси на пищеварение. Родители младенцев, страдающих коликами и метеоризмом, отметили исчезновение данных симптомов на 11±2

сутки. Положительная динамика в отношении симптомов минимальных пищеварительных дисфункций, вероятно, явилась следствием влияния особенностей состава молочной формулы – наличие липидного комплекса DigestX®, а также включение пребиотиков (галакто- и фруктоолигосахариды) и пробиотиков (бифидобактерии BB-12®), благоприятно влияющих на обменные процессы в организме и становление физиологичного микробиоценоза кишечника.

Особое внимание при осмотрах уделялось состоянию кожных покровов. У трех детей (15%) были отмечены следствия дефектов ухода в виде потницы, которые исчезли после выполнения врачебных рекомендаций и использования средств ухода за детской кожей. На фоне применения смеси «Kabrita®1 Gold» ни у одного ребенка не отмечено появление симптомов атопического дерматита.

Прибавки массы и длины тела еженедельно и за весь период наблюдения у всех детей соответствовали возрасту (табл. 2). Оценка антропометрических данных показала, что длина и масса тела всех детей на протяжении всего периода наблюдения соответствовали 25-75 перцентильям. Динамика показателей психомоторного развития всех детей, вошедших в исследование, соответствовали возрасту.

За время наблюдения случаев возникновения острых заболеваний и аллергических реакций не зарегистрировано. При исследовании показателей периферической крови уровень гемоглобина и эритроцитов соответствовал возрастным нормам (табл.3). Исследование общих анализов мочи не выявило каких-либо отклонений от нормы для данной возрастной группы.

Таблица 3.
Некоторые параметры общего анализа крови у детей

Показатели	(M±m)
Гемоглобин, г/л	129,2±2,3
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,3±0,1
Эозинофилы, %	3±1

Заключение.

Результаты наблюдения за детьми, получавшими смесь «Kabrita®1 Gold», предназначенную для пита-

ния здоровых детей первого полугодия жизни на искусственном или смешанном вскармливании, показали ее высокую нутритивную ценность, соответствующую «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕврАзЭС, Федеральный закон № 88-ФЗ «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» и хорошую переносимость. За время наблюдения у детей сохранялся хороший аппетит, дети были активными, в том числе во время кормления, все пациенты положительно относились к еде и съедали весь предложенный объем смеси. Динамика психомоторного развития соответствовала возрасту. Динамика антропометрических показателей у всех детей была в пределах возрастной нормы. Аллергические реакции за период наблюдения не зарегистрированы. У детей, имевших минимальные пищеварительные дисфункции, отмечена положительная динамика симптомов и их купирование без дополнительной медикаментозной коррекции или изменения рациона питания. Указанная смесь полностью удовлетворяет физиологическим потребностям детей первого полугодия жизни в основных пищевых веществах и энергии, обеспечивает нормальное физическое и психомоторное развитие и может использоваться в питании здоровых детей первого полугодия жизни на искусственном и смешанном вскармливании.

Результаты исследования демонстрируют, что использование формул на основе козьего молока у здоровых детей раннего возраста на искусственном вскармливании можно рассматривать как полноценную диетическую альтернативу и достойную конкуренцию традиционным смесям на основе коровьего молока. Современные формулы из козьего молока благодаря особенностям состава исходного продукта – козьего молока и использованным современным технологиям адаптации молочных формул к грудному женскому молоку увеличивают выбор молочных смесей для питания здоровых детей на искусственном и смешанном вскармливании и занимают положение промежуточных продуктов, приближенных к лечебному питанию.

Литература:

1. Боровик Т.Э., Лукоянова О.Л., Семёнова Н.Н., Звонкова Н.Г., Бушуева Т.В., Степанова Т.Н., Копыльцова Е.А., Мельничук О.С. Опыт применения детской адаптированной смеси на основе козьего молока в питании здо-

ровых детей первого полугодия жизни. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(2):44-54.

2. Боровик Т.Э., Семенова Н. Н., Лукоянова О. Л., Звонкова Н. Г., Скворцова В. А., Захарова И. Н., Степанова Т. Н. К вопросу о возможности использова-

ния козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании. *Вопр. совр. педиатрии.* 2013; 12 (1): 8–16.

3. Национальная программа по оптимизации вскармливания детей первого года жизни.- Союз педиатров России, Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов, ГУ НЦЗД, ГУ НИИ Питания РАМН,-2011.-64 с.

4. Федеральный закон РФ № 163-ФЗ от 22 июля 2010 г. «О внесении изменений в Федеральный закон «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» и Технический Регламент Таможенного Союза 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». М. 2010.

5. Химический состав пищевых продуктов. Кн. 1 и 2. Под ред.И. М. Скуркина и М. Н. Волгарева. М.: Агропромиздат. 1987.С. 224, 360.

6. Bevilacqua C., Martin P., Candalh C., Fauquant J., Piot M., Roucayrol A. M., Pilla F., Heyman M. Goat's milk of defective alpha (sI)-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to beta-lactoglobulin in guinea pigs. *J. Dairy Res.* 2001; 68: 217–227.

7. Lopez A. I., Alferez M. J., Barrionuevo M., Lisbona F., Campos M. S. Influence of goat and cow milk on digestion and metabolic utilization of calcium and iron. *J. Physiol. Biochem.* 2000; 56 (3): 201–208.

8. Tenness R. Composition and characteristics of goat milk. *J. Dairy Sci.* 1990; 63: 1605–1630.

9. Zhou S. J., Sullivan T., Gibson R. A., Lonnerdal B., Prosser C.G., Lowry D.J., Makrides M. Nutritional adequacy of goat milk infant formula for term infants: a double-blind randomised controlled trial. *Brit. J. Nutr.* 2014; in press.

УДК: 616-08-031.81

¹Юнусова Е.И., ²Данилова О.В., ³Гизатуллина Р.Д.

¹ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, кафедра дерматовенерологии и косметологии. 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11

²ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии №2. 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11

³ООО ЛДЦ «Биомед». 420043, г. Казань, ул. Калинина, 30, офис 2

Соавторский коллектив:

¹Стовбун С.В., Коробкова Е.В., Киселев А.В.,

Петрянина Е.В., ²Кучеров В.А.

¹ФГБУН «Институт химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН. 119991, г. Москва, ул. Косыгина, 4

²ООО «Лихвинские воды». 301411, Тульская область, пос. Рождествено

Панавир в лечении больных с рецидивирующей формой папилломавирусной инфекции урогенитального тракта

Резюме. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциируемых с вирусом папилломы человека (ВПЧ), привлекают внимание различных специалистов не только в связи с резким ростом инфицированности населения данным возбудителем и его значительной контагиозностью, но и из-за его способности трансформировать эпителиальные клетки, вызывая злокачественную патологию. При этом особое внимание уделяется папилломавирусной инфекции (ПВИ) уrogenитального тракта, которая занимает лидирующие позиции по распространенности среди инфекций, передающихся половым путем.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, аногенитальные бородавки, Панавир

¹Yunusova E. I., ²Danilova O. V., ³Gizatullina R. D.

¹Kazan State Medical Academy, chair of dermatology and cosmetology, 11 Mushtary street, 420012 Kazan, Russia.

²Kazan State Medical Academy, chair of obstetrics and gynecology №2, 11 Mushtary street, 420012 Kazan, Russia.

³Diagnostic and treatment center "Biomed". 420043, Kazan, 30 Kalinina str., office 2

The coauthored team:

¹Stovbun S.V., Korobkova E.V., Kiselev A.V., Petryanina E.V., ²Kucherov, V.A.

¹Institute of chemical physics named after N. N. Semenov Russian Academy of Sciences. 119991, 4 Kosygin str., Moscow

²"Likhvinskie vody" 301411, village of Rozhdestveno, Tula region

Panavir in the treatment of patients with recurrent form of human papillomavirus infection of the urogenital tract

Abstract. Diagnosis and treatment of diseases associated with human papilloma virus (HPV) attracted the attention of various specialists, not only in connection with the sharp rise in infection rates of the population of the pathogen and its high contagiousness, but also because of its ability to transform epithelial cells, causing malignant pathology. Particular attention is paid to human papillomavirus infection (PVI) of the urogenital tract, which occupies a leading position on the prevalence of sexually transmitted infections.

Key words: human papillomavirus, anogenital warts, Panavir

Контактное лицо:

Юнусова Е.И.

д.м.н., кафедра дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России; 420111, г. Казань, ул. Большая Красная, дом 11
Телефон: (843) 238-69-16.

Contact person:

Yunusova E. I.

MD, chair of dermatology and venereology and cosmetology of Kazan State Medical Academy; 420111, Kazan, 11 Bolshaya Krasnaya str. Phone: (843) 238-69-16.

На протяжении последних десятилетий во многих странах мира, включая Россию, увеличивается распространенность папилломавирусной инфекции и соответственно растет связанная с ней патология. Диагностика и лечение заболеваний, ассоциируемых с вирусом папилломы человека (ВПЧ), привлекают внимание различных специалистов не только в связи с резким ростом инфицированности населения данным возбудителем и его значительной контагиозностью, но в первую очередь из-за его способности трансформировать эпителиальные клетки, вызывая злокачественную патологию [5,10]. При этом особое внимание уделяется папилломавирусной инфекции (ПВИ) урогенитального тракта, которая занимает лидирующие позиции по распространенности среди инфекций, передающихся половым путем. Главной особенностью ВПЧ-инфекции считают ее широкое распространение среди **молодых женщин** преимущественно до 25 лет [2]. Что обусловлено низкой сексуальной культурой населения, частой сменой половых партнеров, незащищенным сексом, вредными привычками (курение, токсикомания, алкоголизм). Отмечается рост заболеваемости детей препубертатного возраста и подростков аногенитальными бородавками, что частично можно объяснить увеличением числа детей, рано начинающих половую жизнь. По данным социологических опросов наличие половых контактов в своей жизни отметили около 15% девочек и 22% мальчиков, при этом 50% из них указали, что первый половой контакт был совершен в возрасте до 15 лет, а у 5% девочек и 20% мальчиков – до 12 лет. Веские доказательства об ускорении развития аногенитального рака и увеличение онкологического риска при ранней экспозиции ВПЧ-инфекции подчеркивают особую важность не только изучения распространенности ВПЧ-инфекции у детей, а главное регулярное и длительное наблюдение за ними, учитывая возможность развития аногенитальной неоплазии [6].

Вместе с тем отмечено, что у **подростков и молодых женщин** чаще и быстрее происходит самопроизвольная элиминация ВПЧ (до 80% случаев) и регрессия имеющейся ВПЧ-ассоциированной патологии по сравнению с **женщинами** более позднего возраста. По результатам исследований, среднее время элиминации ВПЧ у **подростков** составляет 8 месяцев (CDC, 1999). По наблюдениям С.И. Роговской и

В.Н. Прилепской (2006), в возрасте 18–25 лет этот период увеличивается до 1,5–2 лет у каждой второй пациентки.

Папилломавирусы относятся к семейству паповавирусов (Papovaviridae) состоящее, согласно современным представлениям, из 16 родов, поражающих крупный рогатый скот, птиц, а представители пяти из них патогенны для человека [11-13]. Папилломавирусы — это одна из наиболее гетерогенных групп вирусов, критерием дифференциации которой является степень генетического родства вирусов по данным молекулярной гибридизации: она колеблется от 10 до 85%. Диаметр вирусных частиц составляет 55 нм. Вирус не имеет внешней оболочки. Капсид вируса состоит из 72 капсомеров [1]. Геном представлен двуспиральной кольцевидно скрученной ДНК, с молекулярной массой около $5,0 \times 10^6$ дальтон, включает около 8000 оснований пар [7]. В процессе репликационного цикла геном вируса экспрессирует от 8 до 10 белковых продуктов. Ранние белки, контролирующие репликацию вируса, транскрипцию и клеточную трансформацию, представлены онкопротеинами E6 и E7. Белки E1 и E2 регулируют репликацию вирусной ДНК и экспрессию генов. Поздние белки L1 и L2 – это структурные белки вириона. Белок L1 формирует капсомеры [8]. Детальный анализ молекулы ДНК ВПЧ стал возможен после разработки методики расщепления ДНК с использованием эндонуклеаз и анализа этих фрагментов с помощью гель-электрофореза.

ВПЧ - относятся к антропонозным возбудителям, соответственно передача их возможна только от человека к человеку, что может осуществляться контактно-бытовым или половым путем, а также от матери к ребенку. Инвазия вируса происходит через микроповреждения кожи и слизистых с инфицированием преимущественно незрелых, делящихся клеток базального слоя эпителия, которые являются для ВПЧ клетками-мишенями. Далее происходит репликация вируса и сборка вирусных частиц в дифференцированных клетках поверхностного слоя эпителия. При этом ВПЧ могут оказывать на эпителий продуктивное или трансформирующее воздействие. При продуктивном воздействии возникают доброкачественные новообразования – папилломы, бородавки и кондиломы кожи и слизистых оболочек. Результатом трансформирующего воздействия являются дисплазии различной степени тяжести, прогрессирующее

развитие которых приводит к раку [9,11]. Наиболее уязвимым участком для воздействия вируса является незрелый метаплазированный эпителий поверхности шейки матки. Тропность ВПЧ к клеткам, претерпевающим метаплазию, связана с их повышенной травматизацией [4,5], поэтому наличие эктопии и других **заболеваний на фоне вирусной инфекции** является отягощающим обстоятельством для развития рака **шейки матки**. Существенной особенностью ВПЧ является их возможность переключаться с инфекции непродуктивного типа к инфекции продуктивного типа и наоборот [3]. В первом случае вирус реплицируется синхронно с клеткой и не приносит ей вреда. Во втором случае он быстро размножается и лизует клетку, высвобождая массу новых вирионов, способных инфицировать другие клетки (Tarkowski T. et al., 2004). В последнее время с раком цервикального канала шейки матки (95%) связывают около 20 типов ВПЧ, среди них наиболее часто выявляются ВПЧ-16 (50%) и ВПЧ-18 (10%) [3]. Необходимо отметить, что помимо ВПЧ в развитии онкогенной трансформации определяющую роль играет целый ряд сопутствующих факторов. Здесь, прежде всего, следует выделить сопутствующие инфекционные заболевания аногенитальной области. Неблагоприятна, особенно в плане развития цервикальных дисплазий, сочетанная персистенция ВПЧ с ВПГ-2, ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ, хламидиями и микоплазмами. Особое значение в возникновении инфекции, тяжести её течения, исходе, качестве и контроле процесса терапии больных с патологией кожи и урогенитального тракта, обусловленными ВПЧ имеет характер иммунного ответа.

Одной из наиболее частых патологий, в результате инфицирования кожи и слизистых оболочек папилломавирусами, являются аногенитальные бородавки. Клинические проявления **ВПЧ-инфекции аногенитальной области** отличаются значительным разнообразием. Выделяют остроконечные кондиломы, папиллярные разновидности кондилом (с выраженным экзофитным ростом), а также плоские и инвертированные (внутриэпителиальные) с эндофитным ростом. Наиболее типичными и распространенными элементами являются остроконечные кондиломы. Они обычно возникают в местах, которые травмируются при половых контактах. Как правило, это множественные элементы, хотя встречаются и одиночные. Процесс начинается с по-

явления мелких розовых сосочков, которые разрастаются, ветвятся и сливаются в мелкие дольчатые образования. Остроконечные кондиломы принято сравнивать с цветной капустой или петушиным гребешком. Возможно слияние элементов в бляшки, что отмечается чаще у больных сахарным диабетом и у пациентов с выраженными иммунодефицитными состояниями (ИДС). У мужчин с необрезанной крайней плотью чаще всего поражается головка полового члена, венечная борозда, уздечка или внутренний листок крайней плоти. У мужчин с выполненной циркумцизией в процесс чаще вовлекается тело полового члена (Castellague X. et al., 2002). Возможно распространение элементов на паховые и перианальные области, мошонку, промежность. У женщин папилломатозные элементы отмечаются в области больших и малых половых губ, устья уретры, промежности, преддверия влагалища, а также на шейке матки и сводах влагалища. Что касается анальной области непосредственно, то папилломатозные элементы выявляются чаще всего у лиц, практикующих пассивные анальногенитальные контакты, и редко располагаются проксимальнее зубчатой линии.

Ведущим направлением в лечении аногенитальных бородавок является деструкция патологических образований с помощью физических, хирургического, химических и цитотоксических методов. Однако вероятность развития рецидива остается весьма высокой и вне зависимости от применяемого метода деструкции аногенитальных бородавок, у 20-30% больных наблюдаются рецидивы патологического процесса. Что чаще обусловлено отсутствием санации клеток базального слоя при удалении поверхностного слоя эпителия деструктивными методами и иммунодефицитным состоянием, с недостаточностью различных звеньев иммунной системы, которое, как правило, развивается при хронических заболеваниях с длительной персистенцией вируса. Это диктует необходимость применения комбинированных методов лечения: деструкции видимых проявлений и использование (системно и/или местно) препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

Панавир – препарат с противовирусным и иммуномодулирующим воздействием. Активным веществом в нем являются полисахариды (гексозный гликозид, в который входят манноза, рамноза, галактоза, арабиноза, глюкоза, ксилоза и уроновые кислоты) побегов растения *Solanum tuberosum*. В процессе лечения Панавиром отмечается активизация выработки интерферона, повышение неспецифического иммунитета. Препарат оказывает антивирусное воздействие благодаря способности активного вещества угнетать синтез вирусной ДНК в клетках, которые были поражены вирусом. Лекарственное средство имеет также анальгетические, противовоспалительные и регенеративные свойства. В терапии аногенитальной вирусной патологии применяются следующие лекарственные формы панавира: раствор для внутривенного введения, ректальные и вагинальные суппозитории, гель для местного применения, интим-спрей.

Цель: изучить клиническую эффективность и безопасность применения препарата Панавир в комплексной терапии больных с рецидивирующей папилломавирусной инфекцией урогенитального тракта.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 38 больных (23 (60,5%) женщины и 15 (39,5%) мужчин) с установленным диагнозом «Аногенитальные бородавки» в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст составил 29,5±1,7 лет), с давностью заболевания от 8 месяцев до 2 лет. У всех больных папилломавирусная инфекция носила рецидивирующий характер и ранее им уже проводилась 2-х или 3-х кратная терапия деструктивными методами.

Основными жалобами пациентов являлись: дискомфорт и появление образований в области гениталий. При осмотре отмечались множественные кондиломы с экзофитным ростом с локализацией на наружных половых органах, во влагалище у женщин и на теле полового члена, лобке, в паховых областях у мужчин. При исследовании соскобов из урогенитального тракта при помощи ПЦР и ПЦР real time у 26 больных верифицированы ВПЧ низкого канцерогенного риска (6-й, 11-й тип), у 12 – высо-

кого канцерогенного риска, среди которых преобладали 16-й, 18-й, 31-й и 33-й тип ВПЧ у 5 (13,2%), 4 (10,5%), 3 (7,9%) и 3 (7,9%) больных соответственно. В 21% и 15,8% случаев отмечалось инфицирование 2 и 3 типами ВПЧ. Всем пациенткам, осуществлялась радиохирургическая или лазерная деструкция остроконечных кондилом урогенитальной области и в комплекс лечения был включен противовирусный и иммуномодулирующий препарат панавир. Препарат вводился внутривенно по 5,0 мл 0,04% раствора, три раза с интервалом 48 часов и два раза с интервалом 72 часа, всего 5 инъекций. Деструкция кондилом проводилась после 3-й инъекции панавира с параллельным назначением геля для наружного и местного применения 3-4 раза в сутки (у женщин в сочетании с влагалищным введением геля на ночь на тампоне) до полной эпителизации зоны деструкции (в среднем 2 недели). Затем пациентам рекомендовалось использование спрея Панавир-интим до месяца.

Результаты: после удаления вегетаций период заживления занял в среднем 6-8 дней. Панавир переносился хорошо, его применение не сопровождалось побочными явлениями, что подтверждает безопасность применения препарата. Только одна пациентка отмечала кратковременное возникновение зуда и незначительного покраснения в области половых органов при использовании панавира в форме геля. Однако эти симптомы быстро исчезли, что не потребовало отмены препарата или применения каких-либо дополнительных фармацевтических средств. При клинико-лабораторном мониторинге пациенток в течение года ДНК ВПЧ продолжали регистрироваться только у 4-х (в 10,5% случаев) пациентов. О качестве клинической реабилитации свидетельствовало отсутствие рецидивов ВПЧ инфекции через 12 месяцев в 93,5% случаев.

Вывод: использование панавира в комплексном лечении больных с рецидивирующей папилломавирусной инфекцией урогенитального тракта позволяет значительно повысить клинико-этиологическую эффективность терапии и добиться качественной реабилитации таких пациентов.

Список литературы:

1. Богатырева И.И. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. /Богатырева И.И. // Лечащий врач. – 2001. - №4. – С.42-49.
2. Ван КрогД. Европейское руководство по аногенитальным бородавкам / Ван КрогД., Лейси С. Д., Гросс Д., Баракко Р., Шнайдер А. // ИПП. 2002.

№ 3. С. 29-37.

3. Данилова О.В. Тактика ведения папилломавирусных поражений гениталий. /Данилова О.В., Юнусова Е.И.// Учебное пособие для врачей. Казань. – 2012. – 30 с.
4. Дмитриев Г.А. Папилломавирусная инфекция. /Дмитриев Г. А., Биткина О. А. // М.: Медицинская книга. 2006. 76с

5. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. /Киселев В.И.// М.: Компания «Димитрейд График Групп». - 2004. - 180 с.
 6. Коколина В.Ф. Папилломавирусная инфекция. / Коколина В.Ф., Малиновская В.В.// Пособие для врачей. М., 2008. – 44 с.
 7. Кунгуров Н.В. Комбинированный метод лечения ладонно-подошвенных бородавок. / Кунгуров Н.В., Кузнецова Ю.Н., Горбунов А.П., Толстая А.И. // Журнал Фармакотерапия в дерматовенерологии. – 2011. - № 2. – С.62-69.
 8. Молочков А.В. Генитальная папилломавирусная инфекция. / Молочков А.В., Хлебникова А.Н., Лавров Д.В., Гуреева М.А.// Учебное пособие. – 2010. – 10 с.
 9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. /Роговская С.И. // Издательская группа «ГЕОТАР – Медиа» Москва 2005. – С.15-17.
 10. Семенов Д.М. Папилломавирусная инфекция (клинико-патогенетические особенности, лечение, профилактика). / Семенов Д.М., Данько С.Н., Дмитраченко Т.И. //Учебно-методическое пособие. М-во здравоохранение Респ. Беларусь, Витибск. Гос. мед. ун-т. - Санкт-Петербург: Диалект. – 2008. – 84 с.
 11. Юнусова Е.И. Плоские бородавки: особенности и возможности терапии. / Юнусова Е.И., Юсупова Л.А., Мавлютова Г.И., Гараева З.Ш. // Лечащий врач. – 2016. - №5. – С.52-55.
 12. Хлебников А.Н., Селезнева Е.В., Дорохина О.В. Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. - № 1. - С. 122-128.
 13. Manykin A.A. Papillomavirus/ Manykin A.A // Medical virology under editions Lvova D.K. – 2008. – P.269-276.
-

УДК: 616-08-031.81

¹Алиханова Н.А., ¹Ефремова Н.В., ¹Рыжова О.И.,
¹Семенов Д.В., ²Панченко А.В.

¹ФГБУ Клиническая больница №2 (Волынская) УДП РФ.
121352, г. Москва,

ул. Староволынская, д. 10

²ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра
пропедевтики внутренних болезней и радиационной
медицины л.ф. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Значение коррекции показателей функции внешнего дыхания в лечении кашля при ХОБЛ

Резюме. Кашель при воспалительных заболеваниях бронхов и легких – стойкий симптом, обусловленный воспалением слизистой оболочки бронха, бронхоспазмом, наличием вязкой мокроты в просвете бронха. Для его устранения необходимо воздействие на все факторы патогенеза кашля. Это помогает ускорить исчезновение симптома, уменьшает период нетрудоспособности. Показано, что применение «МУКОФИТИНА» на фоне стандартной терапии способствует значительному приросту ФЖЕЛ, МСФВ, ОФВ1, ЖЕЛ и РОВ по сравнению с пациентами, получающими только стандартную терапию. Пациенты, получавшие комплексную терапию, включающую помимо стандартного лечения наружное применение «МУКОФИТИНА», более чем в три раза чаще отмечали полное купирование кашля при выписке из стационара.

Ключевые слова: патогенез кашля, кашель, лечение кашля при ХОБЛ, комплексное воздействие на факторы патогенеза кашля, «МУКОФИТИН»

¹Alikhanova N.A., ¹Ephremova N.V., ¹Ryzhova O.I.,
¹Semenov D.V., ²Panchenko A.V.

¹Clinical hospital №2 (Volyn) of the office of the President
of the Russian Federation. 121352, 10 Starovolynskaya str.,
Moscow

²Russian national research medical University named after
Pirogov N.I., Chair of propaedeutics of internal diseases and
radiation medicine. 117997, 1 Ostrovityanova str., Moscow

The correction value of indicators of function of external respiration in the treatment of cough in COPD

Abstract. Cough at inflammatory diseases of lungs - the proof symptom caused by an inflammation of a mucosa of a bronchus, a bronchospasm and other factors. For its elimination is necessary to influence on all factors of a pathogenic of cough. It helps to accelerate symptom petering. It is shown that application of "MUKOFITIN" against standard therapy promotes significant gain FVC, PEF, FEV1, VC and the ERV in comparison with the patients receiving only standard therapy. The patients receiving complex therapy, including besides standard treatment outside application of "MUKOFITIN" more than three times often marked full knocking over of cough at an extract from a hospital.

Key words: cough pathogenesis, cough, cough treatment at diseases of lungs, complex influence on cough factors, "MUKOFITIN"

Контактное лицо:

Панченко А.В.

к.м.н. кафедра пропедевтики внутренних болезней и радиационной медицины, ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Contact person:

Panchenko A.V.

k.m.s., Chair of propaedeutics of internal diseases and radiation medicine, Russian national research medical University named after Pirogov N.I.; 117997, 1 Ostrovityanova str., Moscow

Кашель, приступы затрудненного дыхания – наиболее частые симптомы воспалительных заболеваний бронхо-легочной системы. Как правило, обострениям заболеваний бронхов и легких предшествует заражение вирусными инфекциями, такими как грипп, парагрипп,

и другие респираторно-вирусные инфекции, объединяемые общим названием ОРВИ (острые респираторно-вирусные инфекции). Наибольшее количество воспалительных заболеваний бронхов наблюдается в период эпидемий гриппа и ОРВИ, в холодный и сырой пе-

риод года. Вспышки заболеваний можно ожидать в период школьных каникул и после массового возвращения с курортов. Болезни органов дыхания в нашей стране выходят на второе место по распространенности, после заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Связано это с климатическими факторами – длительный период холодов в большинстве регионов России, неблагоприятными экологическими условиями в ряде городов. Особое место среди заболеваний органов дыхания занимают хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит, бронхиальная астма. Именно эти болезни являются наиболее частой причиной временной нетрудоспособности и инвалидности среди всех болезней органов дыхания, опережая рак легкого и туберкулез. Связано это с такими осложнениями хронической обструктивной болезни легких как эмфизема легких и хроническое легочное сердце, приводящее к легочно-сердечной недостаточности.

Диагностика и лечение бронхитов, внебольничных пневмоний, обострений ХОБЛ, бронхиальной астмы не представляет больших трудностей. Назначается стандартная терапия антибактериальными препаратами, отхаркивающими средствами, муколитиками, бронхолитиками и т.д. Быстро снижается температура, улучшается общее состояние больного. Гораздо труднее бороться с кашлем. Как правило, под действием антибиотиков отхождение мокроты уменьшается, вязкость ее повышается, кашель становится сухим, надсадным, мучительным. Бороться с ним очень трудно, иногда он продолжается долгие месяцы. Это связано со сложностью кашлевого рефлекса, который вызван не только воспалением, но и бронхоспазмом, наличием и состоянием мокроты в бронхиальном дереве, воздействием на слизистую бронха факторов внешней среды. Кроме того, отхаркивающие и противокашлевые средства, принимаемые внутрь, в большой степени разлагаются в желудочно-кишечном тракте и печени (до 80%). Они, как правило, оказывают воздействие только на одно из звеньев патогенеза кашля (муколитическое, отхаркивающее или бронхолитическое действие). Для эффективной борьбы с кашлем необходимо воздействовать на все эти факторы. Индивидуальный подбор отхаркивающих, муколитических и бронхолитических препаратов может занять немало времени. В то же время врач в стационаре не имеет времени (ограничен койко-день) на индивидуальный подбор средств для устранения кашля. Именно отсутствием времени на подбор препаратов можно объяснить то, что более 90% больных пролеченных в стационаре по поводу внебольнич-

ной пневмонии, обострения ХОБЛ, бронхиальной астмы продолжают предъявлять жалобы на кашель. Во время амбулаторного приема пациента врач имеет возможность индивидуально подбирать препараты, однако работающие пациенты отказываются от частого посещения врача по такому, с их точки зрения, незначительному поводу как кашель в связи с трудностью записи. В итоге многие пациенты с остаточными симптомами воспалительных заболеваний бронхов и легких пытаются самостоятельно подобрать себе средства от кашля.

Для борьбы с кашлем и нарушением легочной вентиляции при обструктивном бронхите, бронхопневмонии, ХОБЛ предложен крем «МУКОФИТИН». Компоненты «МУКОФИТИНА» обладают бронхорасширяющим действием (в те-

чение 3-4 часов после нанесения), оказывают антисептическое (камфара, пихта, алоэ, эвкалипт) и муколитическое действие (йодид калия), ускоряют нормализацию показателей микроциркуляции. Крем наносят дважды в день на заднюю, боковую и переднюю поверхности грудной клетки, стопы. Первые 2-3 дня рекомендуется нанесение крема на спину и стопы. При нанесении крема возможно появление чувства тепла и покраснение кожи передней поверхности грудной клетки за счет сосудорасширяющего действия витамина РР.

Эффективность «МУКОФИТИНА» оценена у больных с внебольничной пневмонией, обострением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Исследована динамика основных клинических симптомов, показате-

Рисунок 1.
Влияние применения «МУКОФИТИНА» на кашель как клинический симптом.

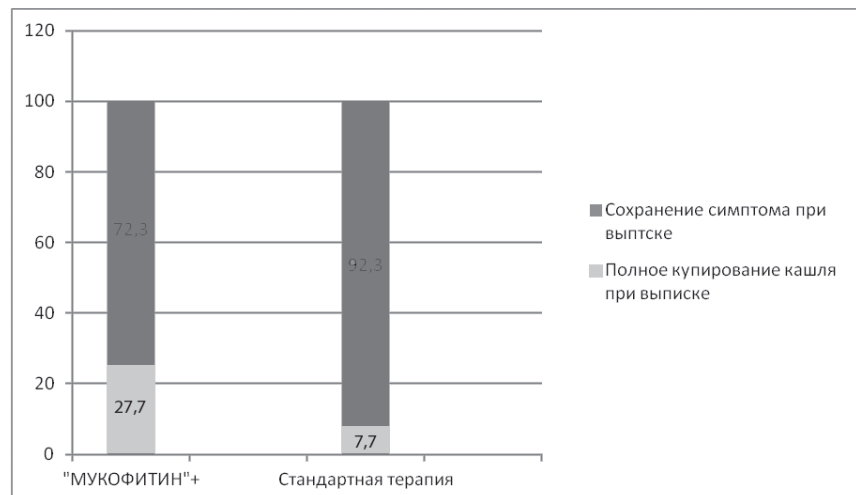


Рисунок 2.
Динамика жизненной емкости легких и резервного объема выдоха у больных применявших «МУКОФИТИН» по сравнению с контрольной группой в %.

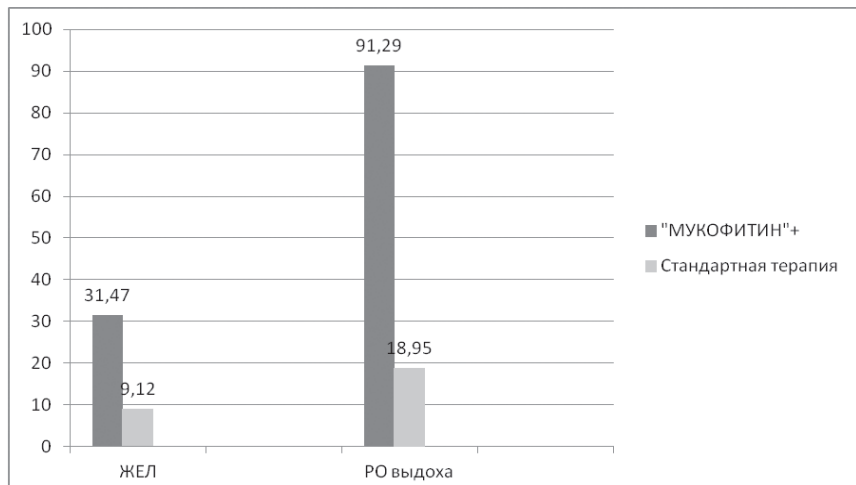


Рисунок 3.
Динамика ФЖЕЛ (FVC), максимальной скорости форсированного выдоха (PEF), ОФВ 1 (FEV1) у больных получавших «МУКОФИТИН» по сравнению со стандартной терапией в %.

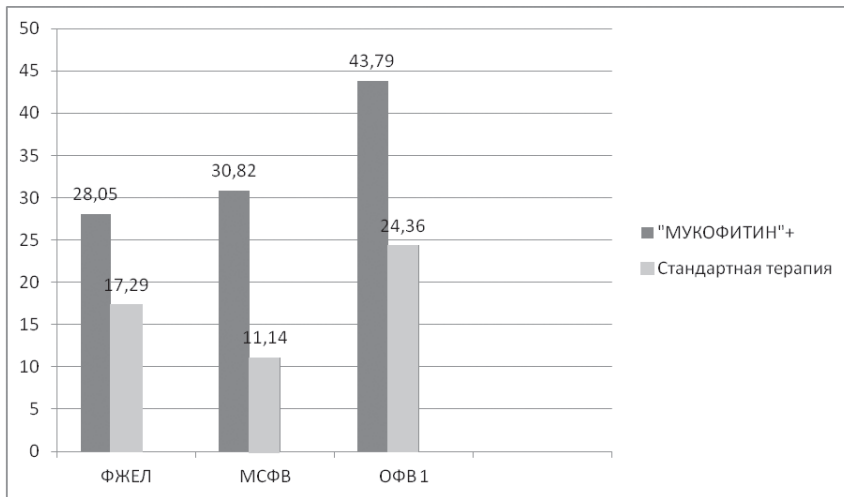


Рисунок 4.
Прирост максимальной объемной скорости в точках 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (FEV 25, 50, 75) у больных, применявших «МУКОФИТИН» по сравнению со стандартной терапией.

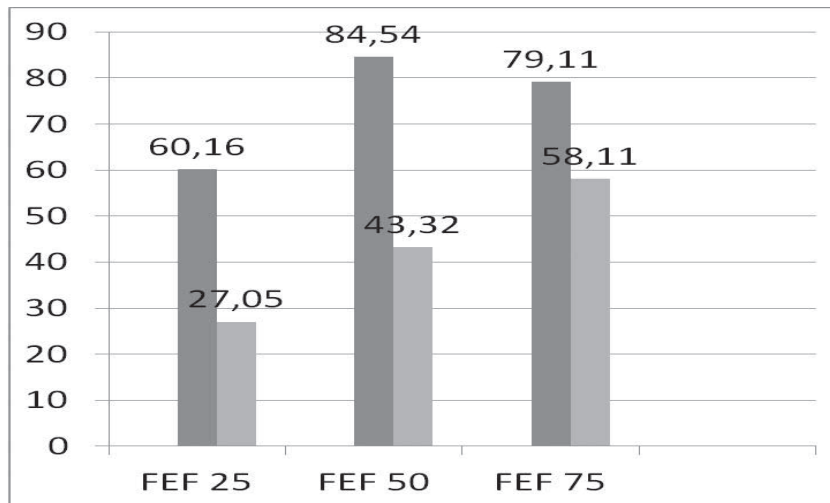
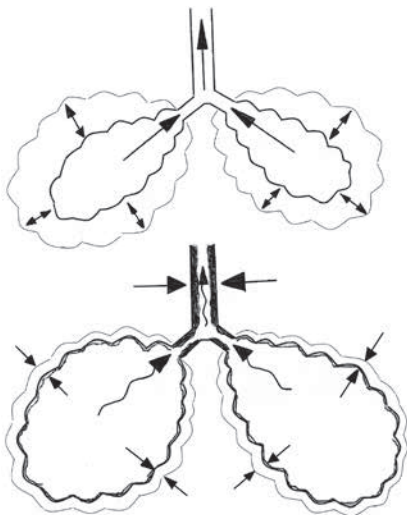


Рисунок 5.
Механизм влияния бронхиальной обструкции на статические легочные объемы (ЖЕЛ, РОВ)



лей спирографии и признаков воспалительного процесса, продолжительность пребывания в стационаре. Как уже упоминалось, кашель оказался наиболее устойчивым симптомом, присутствующим у всех обследованных больных с вышеуказанными заболеваниями. После выписки из стационара кашель был полностью купирован только у 7,7 пациентов и сохранился у 92,3% больных, получавших стандартную терапию. В то время как у больных, применявших «МУКОФИТИН», частота полного купирования кашля была в 3,5 раза выше (достигала 26,7%) (Рисунок 1).

В результате оценки показателей функции внешнего дыхания под действием «МУКОФИТИНА» было отмечено, что наибольшие изменения выявлены при измерении жизненной емкости легких, резервного

объема выдоха, форсированной жизненной емкости легких, форсированного объема выдоха за 1 сек (ОФВ1), максимальной скорости форсированного выдоха и максимальной объемной скорости в точках 25,50 и 75% ФЖЕЛ.

Так прирост жизненной емкости легких у больных получавших стандартную терапию составил 9,12%, в то время как у больных, применявших «МУКОФИТИН» с первого дня лечения на фоне стандартной терапии, составил 31,47%. Еще большим был прирост резервного объема выдоха. Так при стандартной терапии он составил 18,95%, в то время как у больных применявших «МУКОФИТИН» 91,29% (Рисунок 2).

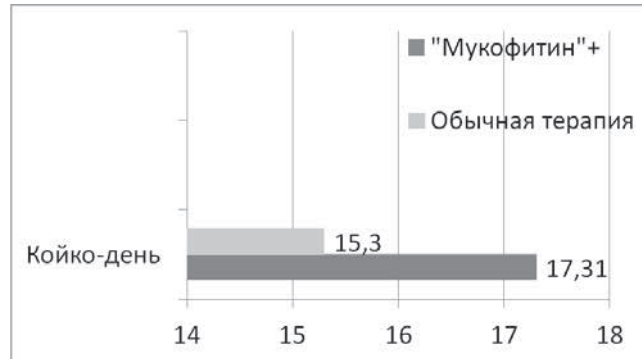
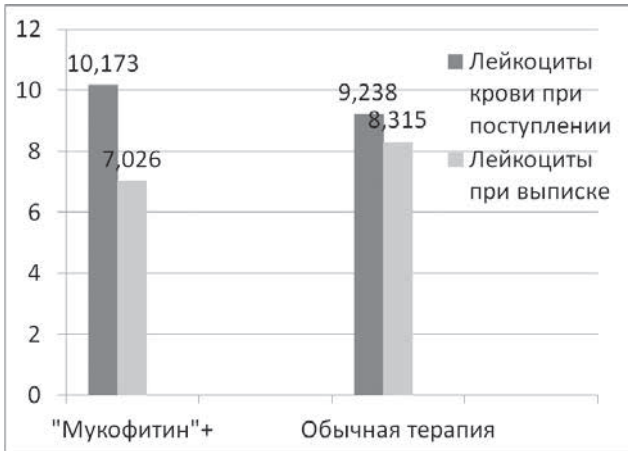
Применение «МУКОФИТИНА» привело к росту форсированной жизненной емкости легких (FVC), максимальной скорости форсированного выдоха (PEF) и объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1). Так прирост ФЖЕЛ у больных применявших «МУКОФИТИН» составил 25,08% по сравнению с 17,29% у больных получавших стандартную терапию. Прирост максимальной скорости форсированного выдоха у больных, применявших «МУКОФИТИН» составил 30,82% по сравнению с 11,14 при обычной терапии. Наибольшим был прирост ОФВ1. Он составил у больных применявших «МУКОФИТИН» 43,79% при 24,36% у больных получавших стандартную терапию. (Рисунок 3).

Очень значительным оказался прирост максимальной объемной скорости в точках 25, 50 и 75% форсированной ЖЕЛ. Так в точке 25% прирост у больных применявших «МУКОФИТИН» на фоне обычной терапии составил 60,16% при 27,05% на фоне стандартной терапии, в точке 50% - 84,54% при 43,32% на фоне стандартной терапии. В точке 75% прирост на фоне применения «МУКОФИТИНА» составил 79,11% при 58,11% на фоне стандартной терапии. (Рисунок 4).

Как видно из полученных данных, наибольшее влияние применение «МУКОФИТИНА» оказывает на бронхи крупного и среднего калибра. Этим можно в первую очередь объяснить значительный прирост ЖЕЛ и РОВ в группе больных, применявших «МУКОФИТИН». Блокада бронхов препятствует спадению альвеол во время выдоха, в результате не остается места для их заполнения на вдохе. Полноценное восстановление проходимости бронхов всех калибров создает условие для нормальной вентиляции альвеол, что приводит к увеличению емкостных показателей. (Рисунок 5)

Рисунок 6.

Влияние применения «МУКОФИТИН» на некоторые показатели воспалительного процесса (уровень лейкоцитов периферической крови) и продолжительность пребывания больных в стационаре.



Применение «МУКОФИТИНА» оказало значительное влияние и на динамику уровня лейкоцитов периферической крови. Так у больных, применявших «МУКОФИТИН» уровень лейкоцитов снизился в среднем на 30,93% по сравнению с исходным уровнем, то у больных получавших стандартную терапию только на 9,99% (Рисунок 6). Отмечено так же некоторое уменьшение продолжительности пребывания в стационаре больных, получавших «МУКОФИТИН» (Рисунок 6).

ВЫВОДЫ:

- Кашель, как симптом воспалительных заболеваний бронхолегочной системы, тесно связан с обструкцией бронхов мелкого,

среднего и крупного калибра, вызванной бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки бронха, трудноотделяемой мокротой.

- Для эффективной борьбы с кашлем, помимо стандартной терапии антибиотиками, отхаркивающими и муколитическими средствами необходимо добиваться восстановления проходимости бронхов применяя бронхолитические препараты.

- Применение «МУКОФИТИНА», содержащего в своем составе бронхолитические, антисептические и муколитические компоненты, способно существенно влиять на основные показатели функции внешнего дыхания, уменьшать проявления бронхиальной обструкции в первую

очередь на уровне крупных и средних бронхов. Это в свою очередь ведет к уменьшению кашля.



Консультации по применению:
(495) 729-49-55.

Литература:

1. Айсанов З.Р. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. / Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г., Цой А.Н., Чучалин А.Г., Шмелев Е.И. // РМЖ - 2001, 1; стр 9–33.
2. Дворецкий Л.И., Муколитические и мукоурегилирующие препараты в лечении хронического бронхита/ Дворецкий Л.И. // РМЖ

3. Клячкина И.Л. Муколитические препараты при продуктивном кашле у больных хронической обструктивной болезнью легких/ Клячкина И.Л.// Consilium Medicum. - Том 09 - N - 2007.
4. Цой А.Н. Доказательная фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких. / Цой А.Н., Архипов В.В.// Consilium Medicum. Том 04 - N 9 - 2002.
5. www. Inpharma2000.ru

УДК 616.9-097:615.37

^{1,3}Хрянин А.А., ²Решетников О.В.

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ. 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины». 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

³РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». 630004, г. Новосибирск, ул. Ленина, 55

Интерферон-гамма (Ингарон): современные возможности терапии

Резюме. Обзор посвящен современному взгляду на Интерферон-гамма (Ингарон), который является уникальным препаратом с противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью. Применение этого препарата открывает широкие перспективы для лечения больных с самой разнообразной патологией, включая пациентов с онкологическими и инфекционными заболеваниями.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, интерферон- γ , Ингарон, опухоли, вирусные инфекции, иммунитет

^{1,3}Khryanin A.A., ²Reshetnikov O.V.

¹Novosibirsk State Medical University. 630091, 52 Krasny Prospect str., Novosibirsk

²Federal State Budgetary of Scientific Institution «Institution of Internal and Preventive Medicine». 630089, 175/1 B. Bogatkova str., Novosibirsk

³Association of Obstetric Gynecologists and Dermatovenerologists. 630004, 55 Lenina str., Novosibirsk

Interferon-gamma (Ingaron): current treatment options

Abstract. The review is devoted to the modern view to the interferon-gamma (Ingaron), which is a unique drug with antiviral, anti-tumor and immunomodulatory activity. The use of this product offers great promise for the treatment of patients with a wide range of disorders, including patients with cancer and infectious diseases.

Keywords: immunomodulators, interferon- γ , Ingaron, tumors, viral infections, immune system

Контактное лицо:

Хрянин Алексей Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России»; г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52. 630091. Телефон: 8 (383) 222-32-04. E-mail: khryanin@mail.ru

Contact person:

Khryanin Alexey Alekseevich

MD, Professor, Novosibirsk State Medical University; 630091, 52 Krasny Prospect str., Novosibirsk; Phone: 8 (383) 222-32-04. E-mail: khryanin@mail.ru

В 1957 г. английские вирусологи А. Айзекс и Ж. Линдемман обнаружили, что клетки, зараженные вирусом, вырабатывают особое вещество, угнетающее размножение как гомологичных, так и гетерологичных вирусов, которое они назвали интерфероном.

Интерфероны (ИФН) — общее название, под которым объединяют ряд белков со сходными свойствами, выделяемых клетками организма в ответ на вторжение вируса. Определяемый в качестве ИФН фактор должен быть белковой природы, обладать противовирусной активностью по отношению к разным вирусам (по крайней мере в гомологичных клетках), опосредованной

клеточными метаболическими процессами, включающими синтез РНК и белка [19].

Система интерферонов является универсальным фактором как неспецифической резистентности, так и иммунорегуляции; функциональная недостаточность и нарушение синтеза ИФН обуславливает патогенетическую основу большого числа процессов — воспаление, иммунопатологические реакции, репарацию. Активная выработка ИФН — залог устойчивости организма к возникновению инфекционных заболеваний или быстрой локализации очага инфекции в случае его возникновения [4]. ИФН относятся к видоспецифическим цитокинам,

представляя собой группу биологически активных белков и (или) гликопротеидов, синтезируемых клетками в процессе иммунной реакции в ответ на воздействие стимулирующих агентов. ИФН — важнейшие факторы естественного иммунитета, первая линия противоинфекционной защиты. Особое место ИФН занимают потому, что индукция их синтеза, прежде всего натуральными киллерами, клетками моноцитарного ряда, а также дендритными клетками, предшествует формированию специфических иммунных реакций, как это четко было показано при ряде вирусных инфекций. Подобно другим цитокинам, специфические защитные эффекты ин-

терфероны также реализуют через каскады проведения сигналов [1].

Интерфероны человека подразделяют на группы в зависимости от типа клеток, в которых они образуются: α , β и γ (Табл. 1). Все интерфероны обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами [15].

Существует три типа интерферона: интерферон альфа (ИНФ- α), интерферон бета (ИНФ- β), интерферон гамма (ИНФ- γ). Функционирование системы ИНФ складывается из строго следующих друг за другом этапов, представляющих своеобразную цепную реакцию организма в ответ на внедрение чужеродной информации. Схематично можно выделить четыре основных звена данной цепочки:

1. Индукция или «включение» системы, приводящей к дерепрессии генов ИНФ, транскрипции их информационных РНК с их последующей трансляцией.

2. Продукция - синтез клетками ИНФ α , β и γ -типов и секреция их в окружающую среду.

3. Действие - защита окружающих клеток от чужеродной информации (вирусы, бактерии и т.д.) вновь образованными ИНФ.

4. Эффекты - описано более 300 эффектов ИНФ. К наиболее важным для медицины относятся противовирусные, антимикробные, антипролиферативные (в том числе антитуморогенные) и радиопротективные [3].

В последние годы за рубежом и в нашей стране используется несколько иная классификация. Выделяют три типа эндогенного интерферона (ИНФ). ИНФ 1-го типа, включающий ИНФ- α/β , продуцируемый ядродержащими клетками, оказывает прямое противовирусное действие на репликацию вирусов в инфицированных клетках, предупреждает инфицирование окружающих и,

активируя каскад противовирусных сигнальных путей, включает естественный иммунитет, способствуя развитию адаптивного (приобретенного) иммунного ответа. ИНФ 2-го типа - ИНФ- γ , продуцируется различными субпопуляциями лимфоцитов, регулирует гомеостаз, обеспечивает функциональную эффективность специфического адаптивного (приобретенного) иммунитета. Недавно открытый 3-й тип - ИНФ-лямбда (ИНФ- λ) функционально тесно связан с ИНФ 1-го типа [14].

В защите организма от инфекций участвуют интерфероны ИНФ 1-го типа (ИНФ- α), которые, как показали многочисленные исследования, обладают противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Их противовирусная активность связана с экспрессией генов 2'-5'-олигоденилатсинтазы, сАМР-зависимой протеинкиназы, Мх-белка и др. Белковые продукты этих генов определяют клеточную резистентность макроорганизма, ингибируя репликацию вируса и препятствуя его диссеминации. ИНФ- α обладают также выраженным иммунорегуляторным действием, модулируя продукцию антител. Кроме того, ИНФ- α повышают клеточную цитотоксичность Т-лимфоцитов и естественных киллеров, ингибируя пролиферативную их активность. ИНФ- α способствуют преимущественной дифференцировке Т-хелперов в Th1-лимфоциты. Дендритные клетки (ДК) при вирусных и бактериальных инфекциях, так же как и плазмоцитодные моноциты, продуцируют ИНФ- α . Следовательно, противовирусная и антибактериальная защита зависит не только от активности макрофагального звена иммунитета, но и от активности ДК. Защита макрофагов и дендритных клеток от вирусов предотвращает развитие фатального синдрома системного воспалительного ответа, характери-

зующего высвобождением провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИНФ- γ , ФНО- α). Цитокины регулируют не только продукцию ИНФ- α/β , но и индуцируют «противовирусное состояние», которое характеризуется как подавлением вирусной репликации, так и усилением способности клеток лизировать инфицированные вирусом клетки [13, 18].

Если ИНФ 1-го типа принимают непосредственное участие в защите от вирусов, то ИНФ 2-го типа (ИНФ- γ) в иммунной системе занимает более высокое иерархическое положение, влияя на процессы специфического и неспецифического клеточного иммунитета. ИНФ- γ справедливо называют «иммунным интерфероном». Под влиянием ИНФ- γ Т-лимфоциты с хелперной направленностью приобретают способность синтезировать, кроме ИНФ- γ , ИЛ-2, ИЛ-12 и ряд других цитокинов, потенцирующих клеточный иммунитет (Th1-иммунный ответ). Активированный рецептор ИНФ- γ взаимодействует с транскрипционным регуляторным фактором STAT-1 и двумя типами протеинкиназ, которые и фосфорилируют STAT-1, приводя его к димеризации, в такой форме он способен транспортироваться в клеточное ядро и связываться с регуляторными последовательностями генов, вовлеченных в клеточный ответ на данный стимул. Результатом активации этих генов является формирование клеточной защиты от вирусной инфекции, включением синтеза ИЛ-12, важнейшего партнера ИНФ- γ в противостоянии вирусным инфекциям [13, 18].

Спектр заболеваний, поддающихся лечению препаратами ИНФ, условно можно разделить на 3 большие группы: вирусные инфекции, онкологические заболевания и другие виды патологии. Наиболее широко ИНФ ис-

Таблица 1.
Характеристика интерферонов

Наименование	Форма и число аминокислот	Клетки- продуценты	Биологическое действие
ИНФ- α	мономер 166	лейкоциты	антивирусное действие, усиление экспрессии молекул I класса МНС
ИНФ- β	мономер 166	фибробласты	антивирусное действие, усиление экспрессии молекул I класса МНС
ИНФ- γ	мономер 143	Т-клетки, натуральные киллеры	активация макрофагов, усиление экспрессии молекул МНС

пользуются при вирусных инфекциях (табл. 2).

Таблица 2.
Противовирусная клиническая эффективность препаратов ИФН [9]

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) - адено-, рино-, корона-вирусы и др.
Герпес-вирусы (ВПГ 1 и 2 типов, Herpes Zoster, Вирус Эпштейн-Барр, цитомегаловирус)
Гепатиты В, С, D
Ювенильный папилломатоз, генитальные бородавки
Нейровирусные инфекции (менингиты, менингоэнцефалиты)
ВИЧ/СПИД (оппортунистические инфекции)

Вместе с тем ИФН как наиболее плейотропные цитокины оказывают выраженное иммуно-корригирующее действие, осуществляя соответственно три взаимосвязанных эффекта: прямую внутриклеточную ингибицию репродукции вирусов, удаление с помощью естественных киллеров инфицированного материала и защиту окружающих незараженных клеток. Уникальность этих эффектов трудно переоценить, если учесть ежедневное и многократное инфицирование практически каждого человека различными вирусными агентами. В наиболее распространенных случаях болезнь вообще не развивается [9].

Основные направления применения интерферона-γ:

1. Лечение хронического вирусного гепатита С, хронического вирусного гепатита В, ВИЧ/СПИД инфекции и туберкулеза легких в комплексной терапии.

2. Профилактика инфекционных осложнений у больных с хронической гранулематозной болезнью.

3. Лечение онкологических заболеваний в комплексной терапии в качестве иммуномодулятора, в том числе в комбинации с химиотерапией.

4. Лечение генитальной герпесвирусной инфекции и опоясывающего лишая (herpes zoster) в монотерапии.

5. Лечение урогенитального хламидиоза в комплексной терапии.

6. Лечение гриппа в комплексе с интерфероном-α.

Не останавливаясь подробно на всех аспектах терапии ИФН-γ, отметим лишь последние важные факты. Хотя результаты монотерапии ИФН-γ вирусных гепатитов В и С оказались недостаточно эффективными, этот препарат может иметь

дополнительные преимущества. Недавнее исследование, проведенное Wu и др. показало, что у HBsAg позитивных пациентов со стадией 2-4 фиброза печени после 9 месяцев лечения ИФН-γ степень фиброза значительно уменьшалась в течение 4-6 лет наблюдения [20].

ИФН-γ был использован с положительными результатами в лечении связанных с ВИЧ оппортунистическими инфекциями как с, так и без высоко активной антиретровирусной терапии для восстановления иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов [17]. Показаны предварительные обнадеживающие результаты лечения ИФН-γ аспергиллеза и криптококкового менингита [18].

Применение нового отечественного препарата ИФН-γ (Ингарон) открыло новые возможности профилактики и терапии гриппа и других ОРВИ. В результате испытаний, проведенных в НИИ гриппа, было показано, что ИФН-γ проявляет выраженную противовирусную активность в отношении различных штаммов вируса гриппа (в том числе и вирусов гриппа птиц и свиней). Учитывая тот факт, что вирусы гриппа могут подавлять продукцию ИФН 1-го типа, применение ИФН 2-го типа для профилактики и лечения гриппа человека является целесообразным. Была показана перспективность комбинированного использования двух основных классов ИФН (α и γ) при лечении гриппа. Клинические исследования показали, что комплексное применение этих препаратов ИФН при гриппе приводит к ослаблению тяжести течения инфекционного процесса, укорочению времени заболевания и предотвращает развитие тяжелых осложнений [4].

Отличительной особенностью рекомбинантных интерферонов является то, что они получены вне организма человека (продуцируются бактерией *Escherichia coli*, в ДНК которой встроен ген человеческого интерферона). Это значительно удешевляет производство и сводит к нулю вероятность передачи какой-либо инфекции от донора.

В настоящее время препараты на основе ИФН-γ производятся всего в трёх странах: США, Германии и России: в России ИФН-γ известен под названием Ингарон, в США имеет торговое название Actimmune, а в Великобритании - Immukin. В России препарат Ингарон зарегистрирован для лечения ряда инфекционных заболеваний, в частности он хорошо зарекомендовал себя в качестве третьего препарата при лечении

больных хроническим вирусным гепатитом С. Использование Ингарона позволило повысить эффективность противовирусной терапии и снизить частоту развития нежелательных явлений [15]. Главным преимуществом рекомбинантных интерферонов, в отличие от лейкоцитарных, в которых используется донорская кровь, является высокая безопасность в отношении возможности передачи вирусов человека при их использовании. На данный момент Ингарон является единственным препаратом на основе ИФН-γ в РФ и выпускается в двух лекарственных формах: интраназальной и инъекционной. Для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ применяется интраназальная форма в виде лиофилизата (порошка), после разведения которого водой для инъекций получают капли в нос. Таким образом, противовирусный барьер создаётся непосредственно в месте внедрения инфекции – носоглотке и действие препарата начинается сразу после всасывания в слизистую носа, что позволяет максимально ускорить эффект от его применения. Отсутствие побочных действий способствует применению препарата людям пожилого возраста, а также людям с хроническими заболеваниями. Ингарон не вызывает лекарственного привыкания и может использоваться в качестве семейного препарата, за исключением беременных и детей в возрасте до 7 лет, поскольку на этих группах населения клинические испытания не проводились.

Ингарон - рекомбинантный ИФН-γ человека, состоит из 144 аминокислотных остатков, лишен первых трех из них: Cys-Tyr-Cys, замещенных на Met. Молекулярная масса 16,9 кДа. Получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищен колоночной хроматографией. Удельная противовирусная активность на клетках (фибробласты человека), инфицированных вирусом везикулярного стоматита, составляет 2x10⁷ ЕД на мг белка. ИФН-γ (иммунный интерферон) является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцентами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки, CD4 Th1 клетки и CD8 цитотоксические супрессорные клетки. Рецепторы к интерферону γ имеют макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. ИФН-γ активирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микробоцидность, цитотоксичность, продукцию цитокинов, супе-

роксидных и нитрооксидных радикалов, тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов. ИФН- γ ингибирует В-клеточный ответ, ИЛ-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена. Является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам. Отменяет супрессивный эффект ИЛ-4 на ИЛ-2-зависимую пролиферацию и генерацию лимфокин-активированных киллеров. Активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов C_2 и C_4 компонентов системы комплемента. В отличие от других интерферонов повышает экспрессию антигенов ГКГС как 1-го так и 2-го типов на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно. Тем самым повышается эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами. ИФН- γ блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц. ИФН- γ оказывает цитотоксическое воздействие на вирус-инфицированные клетки. ИФН- γ блокирует синтез β -TGF, ответственного за развитие фиброза легких и печени.

Получены успешные результаты включения Ингарона в терапию инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Недавнее исследование включило 45 пациентов в возрасте от 20-48 лет - 15 пациентов с диагнозом «Аногенитальная герпетическая инфекция» (1А и 1В подгруппы) и 30 пациентов с диагнозом «Аногенитальные (венерические) бородавки» (2А и 2В подгруппы). Диагнозы были подтверждены методом полимеразной цепной реакции. Пациентам 1А подгруппы проводилась терапия препаратом Ингарон, пациентам 1В подгруппы - препаратом ацикловир; пациентам 2А подгруппы проводилась терапия препаратом Ингарон в комбинации с криодеструкцией; пациентам 2В подгруппы - криодеструкция аногенитальных бородавок. Наблюдение за пациентами с целью оценки эффективности и безопасности терапии продолжалось в течение 100-200 дней. В результате отсутствия рецидивов аногенитальной герпетической инфекции у больных, проводивших терапию препаратом Ингарон, зарегистрировано в 85,7% наблюдений, препаратом ацикловир - в 87,5% наблюдений. У больных с аногенитальными бородавками эффективность комбинированной терапии (Ингарон + криодеструкция) достоверно пре-

вышала таковую при использовании только криодеструкции: 93,3 и 53,3% соответственно. Серьезных нежелательных явлений терапии, а также клинически значимых изменений в общеклиническом и биохимическом анализах крови на фоне проводимой терапии не зарегистрировано. Автор заключает, что Ингарон обладает высоким профилем клинической эффективности и безопасности и может быть рекомендован в терапии вирусных инфекций, передаваемых половым путем, особенно у больных с рецидивирующим течением заболеваний [12]. Подобный положительный эффект Ингарона ранее был отмечен в терапии опоясывающего лишая, вызванного другим видом вируса герпеса [7].

В 2015 г. ИФН- γ (Ингарон) включен в Федеральные клинические рекомендации РОДVK по ведению больных аногенитальными бородавками и генитальным герпесом. При рецидивирующем течении этих заболеваний рекомендовано применение интерферона системного действия - интерферона гамма по 500000 МЕ 1 раз в сутки подкожно через день, на курс 5 инъекций [6].

25-летний опыт использования иммуномодуляторов в онкологии выявил ряд положительных сторон этого вида лечения. Показано, что ряд препаратов способствует быстрому восстановлению иммунологических и гематологических показателей после хирургической, химио- и радиотерапии, что позволяет раньше начинать следующие курсы лечения, а это в свою очередь повышает эффективность проводимой терапии.

ИФН- γ повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости МНС I и II классов на поверхности опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo*, наличие которых на опухолевых клетках необходимо для развития специфического противоопухолевого иммунного ответа. ИФН- γ оказывает также прямое антипролиферативное действие на опухолевые клетки и индуцирует их апоптоз *in vitro* и *in vivo*. Противоопухолевое действие ИФН- γ связано также с его способностью активировать NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги. По-видимому, противоопухолевое действие ИФН- γ обусловлено комбинацией его иммуномодулирующей активности, прямого антипролиферативного действия на опухолевые клетки и подавления ангиогенеза [5].

В лаборатории клинической иммунологии опухолей НИИ клини-

ческой онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН проведено изучение влияния терапии Ингароном в сочетании с химиотерапией на основные показатели иммунологической реактивности организма (субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови и цитотоксическую активность естественных киллеров (NK-клеток) больных меланомой, раком молочной железы и раком шейки матки на разных этапах лечения. Наиболее интересным оказалось влияние Ингарона на естественные киллеры. Независимо от количества этих клеток Ингарон увеличивал их цитотоксические потенции относительно опухолевых клеток [5].

Эффективность Ингарона подтверждают и другие авторы. На сегодняшний день наилучшие результаты при лечении онкологических заболеваний дает комбинирование традиционных методов лечения с цитокинотерапией, которая снижает негативное влияние химиотерапии на иммунитет, уменьшает токсичность некоторых противоопухолевых препаратов. При химиотерапии большое значение имеет способность цитокинов снижать токсичность препаратов и укреплять иммунитет. Кроме того, при комбинированном лечении цитокины помогают преодолевать резистентность опухолевых клеток к химиотерапии, существенно повышая эффективность лечения. Таким образом, цитокинотерапия позволяет более успешно лечить разные онкологические заболевания даже на поздних стадиях [2, 10].

В проспективном открытом контролируемом исследовании эффективности и безопасности Ингарона у 30 больных хроническим простатитом противорецидивный эффект препарата сохранялся в течение 6 месяцев после окончания курса лечения у 66,7% больных против 20% у пациентов контрольной группы. Ингарон при курсовом лечении в рекомендуемой дозировке является безопасным препаратом с хорошей переносимостью и может быть рекомендован для комплексной терапии больных хроническим простатитом [11].

Описано успешное излечение персистирующего уретропростатита при выявленной ассоциации возбудителей ИППП, представленных *S. trachomatis*, *U. Urealyticum* и *M. hominis*. Положительная динамика важнейших иммунологических параметров (уровень секреторных IgA-АТ в семенной плазме, титр противохламидийных IgG-АТ) отмечалась после ком-

плексного лечения с включением Ингарона [8].

В заключение, интерфероны, в частности интерферон-γ (Ингарон) обладают выраженным клиниче-

ским действием и должны применяться в виде комплексной или монотерапии при широком ряде заболеваний, прежде всего инфекционных и онкологических. Препарат

зарекомендовал себя как весьма эффективный иммуномодулятор с хорошей переносимостью пациентами.

Литература

1. Айламазян Э.К. Иммунокорригирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы / Айламазян Э.К., Павлов И.П., ред. // СПб.: Тактик-Студио, 2007. – 56 с.
2. Брюзгин В.В. Роль цитокинов в химиотерапии злокачественных опухолей: практика применения цитокиновых препаратов Рефнот® и Ингарон® при распространенных опухолевых процессах с множественными метастазами / Брюзгин В.В., Платинский Л.В. // Современная онкология. – 2014. - № 1. – С. 70-75.
3. Ершов Ф.И. Открытие биологического феномена и его последующее научное познание / Ершов Ф.И. // Вопросы вирусологии. – 2012. - № 4. – С. 4-8.
4. Ершов Ф.И. Применение интерферонов 1-го и 2-го типов при вирусных инфекциях / Ершов Ф.И. // Вопросы вирусологии. – 2013. - № 51. – С. 145-154.
5. Кадагидзе З.Г. Интерферон-гамма онкологии / Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.Н. // Фарматека. – 2013. - № 17 (270). – С. 40-45.
6. Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. www.cnikvi.ru/docs/2015.
7. Малеев В.В. Современные подходы к терапии опоясывающего лишая / Малеев В.В., Шмелев В.А., Гиндис А.А., Рахматулина М.Р. // Инфекционные болезни. – 2007. - № 3. – С. 28-31.
8. Молочков В.А. К вопросу о лечении персистирующего урогенитального хламидиоза / Молочков В.А., Скирда Т.А., Алешкин В.А. // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. - № 4. – С. 55-60.
9. Наровлянский А.Н. Интерфероны: перспективные направления исследований / Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И., Гинцбург А.Л. // Иммунология. – 2013. - № 3. - С. 168-172.
10. Неродо Г.А. Применение Ингарона в комплексе с химиотерапией у больных раком яичников III-IV стадий / Неродо Г.А., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Арджа А.Ю. // Фундаментальные исследования. – 2015. - № 1-8. - С. 1649-1654.
11. Пушкарь Д.Ю. Новое в лечении хронического простатита: интерферон-гамма / Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. // Фарматека. – 2012. - № 4. - С. 65-67.
12. Рахматулина М.Р. Современные возможности терапии вирусных инфекций, передаваемых половым путем / Рахматулина М.Р. // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 7. - С. 100-105.
13. Романцов М.Г. Терапия хронического гепатита С с учетом иммунопатогенетических механизмов / Романцов М.Г., Кремень Н.В., Наровлянский А.Н. и др. // Фундаментальные исследования. – 2008. - № 9. – С. 30-37.
14. Романцов М.Г. Механизм действия и особенности фармакокинетики циклоферона / Романцов М.Г. // Инфекционные болезни. – 2015. - Спецвыпуск 1. – С. 14-15.
15. Сологуб Т.В. Интерферон гамма - цитокин с противовирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью / Сологуб Т.В., Цветков В.В., Деева Э.Г. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2014. - №3. - С 56-60.
16. Шмелёв В.А. Инновационный противоопухолевый цитокиновый препарат Ингарон® / Шмелёв В.А., Личиницер М.Р., Абрамов М.Е. и др. // Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия. - 2013. - Т. 2-3. - С. 60-68.
17. Lin F.C. Interferons: Success in anti-viral immunotherapy / Lin F.C., Young H.A. // Cytokine. Growth. Factor. Rev. – 2014. – Vol.25, №4. – P.369–376.
18. Smith N.L.D. Clinical implications of interferon-γ genetic and epigenetic variants / Smith N.L.D., Denning D.W. // Immunology. - 2014. –Vol. 143. – P.499–511.
19. Stewart W.E. / In: The interferon system. - Springer-Verlag / Wein - New York; 1979: 421 p.
20. Wu Y.J. Long-term antifibrotic action of interferon-gamma treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection / Wu Y.J., Cai W.M., Li Q. et al. // Hepatobiliary. Pancreat. Dis. Int. – 2011. – Vol. 10. - P.151–157.

УДК: 616.21

Гайсина А.Н., Красножен В. Н.

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11.

Современные методы хирургического лечения хронического ринита

Резюме. В литературном обзоре проведен сравнительный анализ различных опубликованных методов хирургического лечения хронического ринита и определена целесообразность дальнейшего изучения и совершенствования методик хирургического лечения хронического ринита, с оценкой отдаленных результатов проведенных вмешательств. Окончательный выбор зависит от конкретной ситуации: анамнеза, физиологических особенностей полости носа и степени выраженности патологических изменений в нем. Применение конкретного инструмента определяется пристрастиями и квалификацией хирурга, а также технической оснащенностью операционной.

Ключевые слова: хронический ринит, хирургия носовых раковин.

Gaysina A.N., Krasnozhen V. N.

Kazan State Medical Academy, 420012, 11 Mushtary street, Kazan, Russia

Modern methods of surgical treatment of chronic rhinitis

Abstract: Summary. This literature review comparative analysis of various published methods of surgical treatment of chronic rhinitis and determined that further study and improvement of methods of surgical treatment of chronic rhinitis, with evaluation of remote results of the conducted interventions. The final choice depends on the specific situation: history, physiological characteristics of the nasal cavity and the severity of pathological changes in it. The use of a particular instrument is determined by the preferences and qualifications of the surgeon and the technical equipment operating.

Key words: chronic rhinitis, surgery of the turbinates.

Контактное лицо:

Красножен В.Н.

профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии; Казанская государственная медицинская академия; 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11; e-mail: vn_krasnozhen@mail.ru, тел.: +79172913322

Contact person:

Krasnozhen V. N.

Professor, head of the Chair of otorhinolaryngology; Kazan State Medical Academy; 420012, 11 Mushtary street, Kazan, Russia; e-mail: vn_krasnozhen@mail.ru, tel.: +79172913322

Одной из основных причин хронического затруднения носового дыхания является увеличение объема нижней носовой раковины (ННР). Главными критериями выбора варианта хирургического вмешательства являются:

а). уменьшение затруднения носового дыхания, гиперсекреции желез;

б). максимальное сохранение функционального состояния слизистой оболочки носовых раковин.

Начиная со второй половины XIX столетия, внедрено большое количество различных методик. Некоторые из них имеют сейчас большое историческое значение и более не применяются в практике.

Одним из самых первых был внедрен метод термической коагу-

ляции, электрокаустики ННР (1845-1880 г.г.). Со временем данное вмешательство все больше критиковалось за необходимость повторения и частые осложнения в виде грубого рубцевания тканей и образованию стеноза и синехий полости носа.

Поверхностная электрокаустика с использованием гальванического аппарата была применена R. Voltolini в 1871 г. Это явно деструктивная процедура, вызывавшая термический ожог слизистой оболочки латеральной и медиальной стенок полости носа со значительной утратой ее функций и последующим рубцеванием.

Подслизистая (игольчатая) электрокоагуляция впервые была разработана и применена F. E. Neres (1907). Он вводил в толщу ННР зо-

лотую иглу и затем пропускал через нее гальванический ток. В 1930 г. J. C. Beck первым описал использование монополярного электрода для данной процедуры. L. M. Hurd (1931) сообщил о биполярной внутрираковинной диатермокоагуляции, при которой два параллельных электрода вкалываются в толщу ННР через передний её конец по всей длине. В месте воздействия тока образуется зона коагуляционного некроза с последующим рубцеванием и уменьшением объема раковины. Данная методика, несмотря на широкое использование и в нашей стране, имела недостатки – сложность дозирования мощности воздействия на ткани, опасность ранения костной основы раковины с последующим ее некрозом и секвестрацией,

развитием поздних носовых кровотечений, длительных выделений и образование корок.

В наши дни широко популярна одна из разновидностей электрокоагуляции – метод радиочастотной хирургии носовых раковин. В основе лежит преобразование энергии электромагнитной волны высокой частоты (3,8-4,0 МГц) в тепловую, в зоне контакта с электродом происходит вскипание клеточной жидкости, разрыв клеточной мембраны и денатурация белка. Изменения происходят только в точке контакта, разрушению подвергаются слои биоткани, на которые непосредственно направлена радиоволна. Соседние ткани остаются интактными. Безболезненность процедуры, полная бескровность делают возможным ее широкое применение в амбулаторных условиях. Г. З. Пискунов и С. З. Пискунов (2002), считают метод радиочастотной коагуляции при увеличении объема носовых раковин наименее травматичным из деструктивных способов воздействия. S. Elwany и соавт. (1999), при электронной микроскопии слизистой оболочки ННР через 1 год после вмешательства, выявили стойкий фиброз стромы и отсутствие изменений эпителия, одновременно они отмечали эффект сокращения объема носовых раковин у пациентов и улучшение носового дыхания в 76% случаев. L. J. J. Vask и соавт. (2002), выявили отсутствие негативного влияния на мукоцилиарный клиренс, а также при помощи передней и задней риноманометрии отметили улучшение дыхательной функции на сроке 6 и 12 месяцев после проведенного радиоволнового хирургического лечения. Эффективность данного метода была подтверждена в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Nease C. J., Krempf G. A., 2004).

В 70-80-е годы прошлого века широко начинает использоваться разработанная в СССР ультразвуковая дезинтеграция ННР. Из-за отсутствия публикаций за пределами Советского Союза, данное вмешательство практически не применялось за рубежом. Подслизисто произведенная дезинтеграция ННР позволяет разрушить лишь кавернозную ткань, что способствует не только быстрому восстановлению носового дыхания, но и скорейшей реабилитации функций носа: обонятельной, терморегулирующей и всасывающей. Стойкое уменьшение объема носовых раковин после вмешательства отмечают В. П. Колганов, Б. Г. Нараев (1996), Н. И.

Кулагин и соавт. (1996). Описанным осложнением после воздействия являлся некроз ННР в раннем послеоперационном периоде. На сегодняшний день, данный метод уступил свои позиции более современным лазерным и радиохирургическим технологиям.

Химическая коагуляция (хемокаустика) – прижигание слизистой оболочки раковин раствором нитрата серебра, трихлоруксусной кислоты, хромовой кислоты и др. с целью уменьшения объема внедрилось в практику в конце XIX века. Уже в начале XX века возникли сомнения о преимуществах данного метода. Как последствия – выявляли значительную деструкцию эпителия слизистой вплоть до выраженного некроза. Причем в связи с ограниченным влиянием на объем раковины, возникала необходимость повторной процедуры. Данный способ воздействия на сегодняшний день имеет больше историческое значение. Хотя недавно появились его сторонники, применившие хемокаустикой для уменьшения гиперсекреции у пациентов с носовой гиперреактивностью (Yao K. и соавт., 1995).

В 1970-х годах в практику внедряется метод замораживания раковины закисью азота или жидким азотом – криохирургия. Р. Г. Анютин, И. И. Беляева (2002), Н. В. Брызгалова с соавт. (2003) отмечают стойкое улучшение носового дыхания у больных с гипертрофическим ринитом после криохирургии. По данным К. Г. Богданова, Т. П. Полушкиной (2003), J. J. Principato (1979), Y. Rakover, G. Rosen (1996) после криодеструкции ННР при значительном уменьшении симптомов ринореи, отмечается заметное ухудшение показателей мукоцилиарного клиренса и медленное его восстановление. По мнению Г. З. Пискунова (1999), при этом нарушается артериальный кровоток в тканях носовых раковин, они становятся более чувствительными к холоду. Кроме того, невозможно контролировать объем удаляемой ткани. Исследованиями D. Passali и соавт. (1999) были подтверждены неутешительные отдаленные результаты воздействия.

С конца XIX века широко внедряется резекция ННР. W. M. S. Jarvis в 1882 г. первым описал метод частичной конхотомии проволочной петлей. Позднее M. Jones (1895) и С. R. Holmes (1900) предложили тотальное удаление раковины. Однако данное воздействие ведет ко многим негативным последствиям. Среди ранних осложнений возможны сильнейшие кровотечения.

Большинство авторов признают, что полное удаление раковин не физиологично, поскольку нос лишается одного из важных органов и нарушаются его основные функции. По мнению С. З. Пискунова (1999), отсутствие необходимого сопротивления воздушному потоку, неполное насыщение крови кислородом в полости носа вследствие короткого контакта слизистой оболочки с воздушным потоком, создает впечатление недостаточности носового дыхания. По результатам своих исследований G. F. Moore и соавт. (1985) установили, что у 88% больных, после нижней конхотомии, развиваются явления атрофического ринита (цит. по А.С. Лопатину (2010)). Этот факт подтверждается позднее R. G. Wigh и соавт. (1990), M. A. Salam, C. Wengraf (1993), S. Carrie и соавт. (1996), L. Berenholz и соавт. (1998). Они установили, что осложнением удаления ННР могут быть не только атрофические изменения в полости носа, но и развитие хронического воспаления в околоносовых пазухах. В настоящее время применяется экономная резекция измененных участков слизистой ННР, причем безопаснее вмешательство в области латеральных и задних отделов раковин, несущих на себе меньшую функциональную нагрузку.

Учитывая осложнения, возникающие при конхотомии, в 1904 г. Киллиан предложил латеропозицию – смещение нижней носовой раковины латерально. Эта процедура проста и не имеет особого риска и осложнений. В то же время она не особо эффективна, поэтому может использоваться как дополнительная процедура при операциях на носовой перегородке или подслизистой вазотомии ННР. Необходимым условием для латеропозиции является достаточная ширина нижнего носового хода (Осинцева К. Ф., 1982).

Помимо этого, применяется вариант смещения ННР в полость верхнечелюстной пазухи после удаления части латеральной стенки носа – латероконхопексия. Этот метод не имеет большого количества сторонников.

В 1930 г. Kressner внедрил метод раздавливания раковины с дальнейшим ее выравниванием. Для этого он использовал специально разработанные тупые щипцы и рассматривал данный способ оперативного вмешательства как компромисс между желаемым результатом и возможными осложнениями (цит. по К. S. Myrthe и соавт. (2000)).

В 1908 г. С. Р. Linhart впервые описал метод подслизистой вазоплексомии ННР. На два года позже Л. Д. Работнов впервые применил данное вмешательство на территории России. Широкое внедрение и теоретическое обоснование в РФ этот способ хирургического воздействия на носовые раковины получил благодаря работам С. З. Пискунова и соавт. (1986). Методика заключается в пересечении сосудов, идущих от костной основы раковины в собственный слой слизистой оболочки и принимающих участие в образовании артериовенозных анастомозов. Одновременно происходит воздействие на вегетативные нервные сплетения подслизистого слоя. Запустение венозных сплетений и формирование рубца приводит к уменьшению объема носовой раковины. Положительным моментом является отсутствие травмы мерцательного эпителия, простота выполнения, не требующая специальной аппаратуры и инструментария. Хорошие результаты метода отмечаются при истинной форме вазомоторного ринита и отсутствии необратимых изменений в паренхиме раковины.

В последнее десятилетие популярность набирает популярность аргоно-плазменная хирургия ННР. Основой метода является бесконтактная коагуляция, при этом электрическая энергия высокочастотным потоком проходит от рабочего конца инструмента через плазму (в слое ионизированного аргона) к биологической ткани. Глубина проникновения не превышает 1–2 мм. Коагуляция тканей может происходить как в моно-, так и в биполярном режиме. В исследованиях Е. Ferri и соавт. (2003), Т. Gierek, Е. Jura-Szoltys (2007) отмечено благоприятное течение послеоперационного периода и восстановление нормальной структуры эпителиального покрова на сроке 3 месяцев после вмешательства, выявленное при электронной микроскопии. W. F. Bergler и соавт. (2001), F. Ottaviani и соавт. (2003) установили объективное улучшение функции носового дыхания у 83% пациентов по данным риноманометрии.

О применении лазерных технологий для уменьшения объема носовых раковин первыми сообщили Н. Lenz и соавт. в 1977 г. Метод основан на выпаривании тканей энергией аргонового лазера, генерирующего луч когерентного света на подлежащие ткани. В зависимости от степени поглощения биологическими тканями луча лазера, длины волны, времени воздей-

ствия и объема поданной энергии формируется та или иная глубина повреждения. Лазерный луч подается через оптическое волокно или напрямую. Непрерывный режим лазерного воздействия расширяет зону повреждения тканей, поэтому для уменьшения объема носовых раковин чаще используют импульсный режим работы. По мере необходимости возможно интратурбинальное щадящее вмешательство, или удаление носовой раковины частично и полностью.

В 2001 году В. Н. Володченко предложил собственные варианты лазерной хирургии ННР, такие, как: а) поверхностная дистанционная конхотомия; б) контактная поверхностная лазерная конхотомия; в) подслизистая лазерная конхотомия и г) лазерная селективная периферическая денервация полости носа.

На сегодняшний день в ринохирургии широко используются и другие типы лазеров. Углекислотный (CO₂) лазер нашел активное применение в хирургии носовых раковин. При использовании CO₂ лазера требуется более длительное время воздействия из-за небольшой глубины проникновения, отсутствия полноценного импульсного режима, невозможности трансляции излучения CO₂ по гибким волоконным световодам.

ИАГ-неодимовый лазер (YAG-Nd, на иттрий-алюминевом гранате), также как углекислотный, широко применялся в ринохирургии. М. С. Плужников (1993) использовал субмукозно YAG-Nd для контактной коагуляции ННР. Значительным недостатком является опасность трансляции излучения YAG-Nd по волокну в связи с возможным возгоранием полимерной оболочки на рабочем конце световода при контактом воздействии на биоткани, соответственно исключается работа в газонаркоотической среде. Для защиты можно использовать специальные сапфировые наконечники, но при этом эндоскопическое применение излучения становится крайне затруднительным. Помимо этого, обязательно необходима защита глаз, как хирурга, так и пациента.

Калий-титан фосфатный лазер (КТР) стал широко использоваться в эндоскопической ринохирургии в 90-е годы прошлого столетия за рубежом. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность его применение на носовых раковинах, так у 83-87% пациентов происходит оптимальное уменьшение объема раковины уже через полгода после операции.

Проведенные в Японии иммунологические исследования (Mori T. и соавт., 2003) продемонстрировали, что при воздействии на ННР больных аллергическим ринитом КТГ-лазером изменяется структура и функции Т-лимфоцитов (повышается уровень продуцируемых ими интерферона- γ и IL-2, а также снижаются концентрации специфических IgE к аллергенам клещей домашней пыли), что позволило авторам предположить, что именно лазерное воздействие способно модулировать Т-клеточный иммунитет и изменять Th₂-поляризованное аллергическое воспаление в сторону доминирования Th₁ клеток.

ИАГ-гольмиевый лазер обладает наиболее приемлемыми характеристиками: подается через гибкий световод, хорошо совмещается с эндоскопической техникой, идеальная глубина проникновения в биоткани (около 0,5 мм), импульсный режим работы, поглощение излучения в жидкостях (крови), что позволяет работать даже при малой мощности (1 Вт) и исключает ожог слизистой оболочки при деструкции кавернозных сплетений. Благодаря всему выше перечисленному, данный вид лазера широко применяется в хирургии ЛОР-органов и в частности, в ринохирургии.

Волоконный эрбиевый лазер (на Er-активированном стекле), так же как и ИАГ-гольмиевый лазер, приобрел большую популярность благодаря своим достоинствам: возможно совмещение с эндоскопической техникой, оптимальная глубина проникновения (1,5 мм), высокое поглощение в жидких средах, возможность трансляции по тонкому волокну. В сравнении с ИАГ-гольмиевым лазером, излучение эрбиевого вызывает большую зону деструкции, поэтому чаще используется при более выраженной степени гипертрофии носовой раковины (Никифоров Г. Н., 2007).

Лазер на парах меди был разработан как более безопасный и применен в последние годы. Излучение данного лазера транслируется через кварцевый моноволоконный световод и состоит из двух частотных компонентов с длинами волн 0,51 и 0,58 мкм, что обеспечивает хорошее его поглощение в жидкой среде. Лазер на парах меди, имея более щадящие параметры, чаще применяется при оперативных вмешательствах у детей.

Новые разновидности диодных лазеров с различной длиной волны от 940 до 0,97 мкм также пытались использовать для уменьшения объема носовых раковин, но по

ряду причин не получили широкого применения в ринохирургии.

Из вышеизложенного материала следует, что лазерная хирургия имеет как достоинства, так и ряд недостатков. Очевидно, что лазерная ринохирургия это новый тип оборудования для выполнения существовавших ранее хирургических вмешательств, а не новая операция. Последствия лазерного вмешательства более выражены по сравнению с обычным механическим воздействием. В связи со значительным повышением температуры в зоне применения лазерного излучения происходит агрессивное разрушение слизистой оболочки, денатурация белка в тканях. При поверхностной контактной вапоризации слизистой чаще отмечается образование корок, синехий в полости носа. Морфологические исследования продемонстрировали разрушительные изменения мерцательного эпителия, длительное заживление слизистой, замещение подслизистого слоя рубцовой тканью. Большинство сообщений по лазерной ринохирургии носит ретроспективный характер и не являются сравнительными. Единственное проспективное исследование, посвященное сравнению результатов различных

видов лазерной хирургии (DeRowe и соавт., 1998; цит. по K S. Myrthe и соавт. (2000), не выявило достоверных различий между ними.

Последние 15-20 лет для хирургии носовых раковин широко начали использовать шейверы (Setliff R. S., 1996). Чаще всего вмешательство проходит под контролем ригидного эндоскопа. Шейвер применяют, как для удаления гипертрофированных участков носовой раковины, так и интратурбинально. Десятилетние наблюдения С. Yanez (2008) продемонстрировали, что у 91,3% прооперированных пациентов с гипертрофической формой ринита в отдаленном периоде отсутствовали основные жалобы, а у 5,2% было значительное улучшение.

В 1961 г. Р. Н. Golding-Wood предложил нейроэктомию (перерезку парасимпатических нервных волокон в Видиевом канале), для уменьшения парасимпатического тонуса слизистой оболочки полости носа. Этим он рассчитывал уменьшить гиперсекрецию желез и заложенность носа. Вмешательство производилось через верхнечелюстную пазуху (Golding-Wood Р. Н., 1973). Позднее был разработан трансанзальный подход с коагуляцией ганглия (Portmann М. и соавт., 1982).

При оценке отдаленных результатов выяснилось, что предполагаемый эффект оказался незначительным, т.к. лишь ненадолго уменьшалась ринорея (Krajina Z., 1989). Учитывая это, классическая технология перестала применяться. В настоящее время используют щадящие парциальные варианты нейроэктомии. Избирательную денервацию задних отделов носа лазером выполняют и в детской практике [49].

Таким образом, в настоящее время в ринохирургии используются методики, разработанные много десятилетий назад и современные высокотехнологичные вмешательства. Окончательный выбор зависит от конкретной ситуации: анамнеза, физиологических особенностей полости носа и степени выраженности патологических изменений в нем. Выбор конкретного инструмента определяется пристрастиями и квалификацией хирурга, а также технической оснащенностью операционной. Все вышеизложенное настоятельно диктует целесообразность дальнейшего изучения и совершенствования методик хирургического лечения хронического ринита, с оценкой отдаленных результатов проведенных вмешательств

Литература:

1. Анютин Р. Г. Хирургическое лечение гипертрофического ринита у больных бронхиальной астмой. / Анютин Р. Г., Беляева И. И. // Рос ринол 2002; 2: 200-203.
2. Богданов К. Г. Сравнительная оценка различных методов хирургического лечения гипертрофического ринита. / Богданов К. Г., Полушкина Т. П. // Журнал вушних носових і горлових хвороб 2003; 5: 4-5
3. Жарова Г. Г. Радиохирургическое лечение назальной обструкции в амбулаторной ринологической практике. /Жарова Г. Г. // Рос ринол 2002; 2: 207-208
4. Пискунов Г. З., Пискунов С. З. Клиническая ринология М: Миклош 2002.
5. Погосов В. С. Радиоволновой хирургический метод лечения в амбулаторной практике отоларинголога. /Погосов В. С., Гунчиков М. В., Лейзерман М. Г. // М 1998. С. 4-67
6. Титова Л. А. Радиоволновая биполярная субмукозная коагуляция нижних носовых раковин при гипертрофическом рините после подслизистой резекции перегородки носа. /Титова Л. А., Николаев М. П. // Вестн оторинолар 2001; 2: 42-43.

7. Coste A. Radiofrequency Is a Safe and Effective Treatment of Turbinate Hypertrophy. /Coste A., Yona L., Blumen M., Louis B., Zerah F., Rugina M., Peynegre R., Harf A., Escudier E. //Laryngoscope 2001; 111: 894-899.
8. Ferri E. Argon plasma surgery for treatment of inferior turbinate hypertrophy: a long-term follow-up in 157 patients. / Ferri E., Armato E., Cavaleri S., Capuzzo P, Ianniello F.// ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2003; 65: 4: 206-210
9. Nease C. J. Radiofrequency treatment of turbinate hypertrophy: a randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial 2004. / Nease C. J., Krempel G. A. // Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 3: 291-299.
10. Ottaviani F. Argon plasma coagulation in the treatment of nonallergic hypertrophic inferior nasal turbinates. / Ottaviani F., Capaccio P., Cesana B. M., Manzo R, Pevi A. // Am J Otolaryngol 2003; 24: 5: 306-310.
11. Wang H. K. Endoscopic potassium-titanyl-phosphate laser treatment for the reduction of hypertrophic inferior nasal turbinate. / Wang H. K., Tsai Y. H., Wu Y. Y., Wang P. C.// Photomed Laser Surg 2004 Jun; 22: 3: 173-176.

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в I Поволжской научно-практической конференции

«Радость долголетия. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению заболеваний пожилого возраста»

Место проведения: Казань, Гранд Отель, ул. Петербургская, д.1

Дата проведения: 9 декабря 2016 г. Открытие конференции - 9:00

Открытие конференции: 9:30.

В настоящее время одной из основных задач современной медицины является разработка эффективных и безопасных схем лечения соматической патологии у пациентов пожилого и преклонного возраста. Гериатрия как наука получила сегодня быстрое развитие, поскольку направление ее изысканий ориентировано не только на медицинские аспекты, но и на психологические и социальные разделы адаптации пожилого человека в обществе. Проблемы коморбидности, социальной изоляции, отсутствие рациональной психотерапевтической поддержки делают гериатрию одной из наиболее востребованных специальностей в современной медицине.

Настоящая конференция предназначена для врачей различных специальностей и рассматривает современные подходы к лечению основных заболеваний внутренних органов у пожилых пациентов: эндокринологических, кардиологических, неврологических, ревматологических, гастроэнтерологических и др. Таким образом, достигается мультидисциплинарный подход к лечению разнообразной патологии у пожилых пациентов с учетом коморбидности и необходимости одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов. Поэтому решение двух основных задач современной лекарственной терапии у пожилых: безопасность при одновременном клиническом эффекте препаратов представляется возможным не только в перспективе, но и на современном уровне доказательной медицины.

Крем для специализированного ухода за измененными рубцами участками кожи

Состав: вода, моностеарат глицерина, цетилстеариловый спирт, цетеарет-23, цетеарет-6, гиалуронидаза иммобилизованная, бензоат натрия.

Действие крема Имофераза обусловлено входящим в его состав ферментом Гиалуронидаза иммобилизованная. Иммобилизация (стабилизация) гиалуронидазы позволила получить вещество, относящееся к современному классу ферментативных средств с длительным эффектом, что позволяет применять крем всего 2 раза в день.

Фермент оказывает расщепляющее действие на гликозаминогликаны соединительной ткани, составляющие основу рубца. Благодаря этому происходит реконструкция межклеточного матрикса: уплотщается и размягчается измененная рубцами ткань, уменьшается вероятность образования грубого рубца.

Фермент Гиалуронидаза иммобилизованная улучшает трафику тканей, облегчает движение жидкости в межклеточном пространстве, уменьшает отечность ткани.

Рекомендуется для специализированного ухода за измененными рубцами участками кожи после косметологических процедур, травм, ожогов, угревой сыпи (постакне), операций.

Крем Имофераза

- улучшает внешний вид рубца,
- смягчает и сглаживает рубец,
- повышает эластичность измененных рубцами участков кожи,
- уменьшает покраснение и пигментацию в области рубца,
- восстанавливает защитно-барьерные функции кожи,
- увлажняет кожу и поддерживает баланс влаги,
- устраняет неприятные субъективные ощущения в зоне рубца (боль, стянутость, сухость, зуд),
- уменьшает вероятность образования грубого рубца.

Крем Имофераза прошел строгий дерматологический контроль, не оказывает кожно-раздражающего и аллергизирующего действия. По данным исследования через 8 недель применения крема Имофераза отмечено: устранение боли, зуда и в 99,6% улучшение внешнего вида рубца. Способ применения:

Применение методов объективной оценки диагностики кожи продемонстрировало:

Уменьшение высоты рубца
(в среднем в 2,1 раза)



Уменьшение интенсивности окраски рубца (уменьшение уровня меланина и эритемы)

Увеличение эластичности рубца



Повышение увлажненности кожи в области рубца

Наносить крем тонким слоем на измененные рубцами участки кожи и околорубцовую ткань утром и вечером. Продолжительность применения – 1-2 месяца. Крем быстро впитывается и не оставляет следов на одежде, не содержит отдушек (без запаха). Применение возможно только после полного заживления (эпителизации) раневой поверхности, не ранее 2-3 недель после повреждения кожи.

Крем косметический, 30 г

УДК: 618.1

Тапильская Н.И.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, СПб, Литовская ул., д. 2

Оценка эффективности комбинированного лечения с участием обоих партнеров при частых рецидивах бактериального вагиноза

Tapilskaya N. I.

Saint-Petersburg state pediatric medical University. 194100, 2 Lithuanian street, St. Petersburg, Russia

Efficiency assessment of combined treatment involving both partners with frequent relapses of bacterial vaginosis

Резюме: Бактериальный вагиноз является одним из самых распространенных состояний у женщин репродуктивного возраста, к тому же для этой патологии характерны высокие показатели рецидивирования. В статье приведены результаты комбинированного лечения бактериального вагиноза с использованием антибактериальной и иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, комбинированная терапия, Виферон®

Abstract. Bacterial vaginosis is one of the most common conditions in women of reproductive age. Moreover, this pathology is characterized by high rates of recurrence. The article presents the results of combined treatment of bacterial vaginosis with the use of antibacterial and immunomodulatory therapy.

Key words: bacterial vaginosis, combination therapy, Viferon®

Контактное лицо:

Тапильская Наталья Игоревна

доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, СПб, Литовская ул., д. 2

Contact person:

Tapilskaya N. I.

DM, professor; Saint-Petersburg state pediatric medical University. 194100, 2 Lithuanian street, St. Petersburg, Russia

Бактериальный вагиноз (БВ) – является одним из самых распространенных состояний у женщин репродуктивного возраста, при котором нормальная микробиота влагалища замещается высокими концентрациями других микроорганизмов, преимущественно анаэробных. БВ повышает риск развития инфекций, вызываемых абсолютными патогенами, увеличивает риск передачи ВИЧ, женщины с БВ имеют большую заболеваемость воспалительными заболеваниями органов малого таза [3]. Также для БВ характерны высокие показатели рецидивирования (около 30% в течение 3 месяцев после лечения) [9].

В настоящее время выделено ряд микроорганизмов, которые ассоциированы с БВ, – это *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma*, *Fusobacterium*, *Leptotrichia*, *Megaesphaera species* и другие бактериальные таксоны [7, 10].

Однако отсутствие в настоящее время единого подхода как патогенезу, так и в лечении БВ определяет дальнейшее изучение взаимоотношений между микробиомами мужского и женского мочеполового тракта, а также разработка новых лекарственных средств для этиотропной и патогенетической терапии [5, 8].

Целью нашего исследования явилось сравнение микробного состава урогенитального тракта половых партнеров женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим бактериальным вагинозом, а также оценка эффективности комбинированного лечения с использованием антибактериальной и иммуномодулирующей терапии на риск рецидива бактериального вагиноза.

Материалы и методы. Общий дизайн исследования.

С мая 2014 по ноябрь 2015 года проспективно проведен отбор пациенток репродуктивного возраста с рецидивирующим течением БВ,

имеющих 3 рецидива подряд на фоне проводимой эмпирической терапии в течение периода наблюдения с интервалом безрецидивного периода не превышающим 6 месяцев.

Всем пациенткам (n=238) перед включением в исследование выполнялись микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование содержимого цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции методом RT-PCR. В течение клинического наблюдения дополнительно выполнялись клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование венозной крови с определением уровня глюкозы, трансаминаз, мочевины, креатинина, общего билирубина. При наличии повторных значимых отклонений за пределы референсных значений – пациентки исключались из исследования.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 20 до 44 лет включительно в момент включения в исследование;
- диагноз бактериального вагиноза (согласно критериям Ньюджента);
- один постоянный половой партнер.

Критерии исключения из исследования:

- возраст пациентки младше 20 лет, старше 45 лет;
- возраст супруга старше 55 лет, циркумцизия в анамнезе;
- 2 и более постоянных половых партнеров;

- лактация, беременность или планирование беременности в период участия в исследовании;

- наличие репродуктивно значимых инфекций в момент включения в исследование;

- любые невоспалительные гинекологические заболевания, требующие хирургического лечения и/или назначения лекарственной терапии;

- наличие внутриматочного контрацептива в период проведения клинического наблюдения;

- сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена, некомпенсированное нарушение функции щитовидной железы и других желез внутренней секреции (гипофиз, надпочечники, паращитовидные железы, яичники) в том числе требующее назначения заместительной гормональной терапии;

- психиатрические заболевания, алкоголизм, наркомания, злокачественные заболевания или лимфо-пролиферативные заболевания в анамнезе или в настоящее время;

- индекс массы тела по Броку более 34,9 кг/м², менее 18,5 кг/м²;

- ВИЧ-позитивные пациентки или пациентки с высоким риском инфицирования, профилактически получающие антиретровирусную терапию, вирусный гепатит В, С, в том числе в анамнезе;

- нежелание пациентки и/или её партнера участвовать в исследовании и/или низкая комплаентность;

- участие в любых исследованиях лекарственных препаратов в течение 90 дней до начала данного исследования.

Этиотропная терапия БВ на этапе отбора в исследование

В процессе отбора итоговой выборки пациентки получали стандартную местную терапию клиндамицином (n=238), местную терапию метронидазолом в пролонгированном режиме (при первом рецидиве, n=89), комбинированную терапию тинидазолом и клиндамицином (при втором рецидиве, n=56) [3]. Наблюдение за пациентками с контрольной сдачей отделяемого из влагалища проводилось 1 раз в 2 месяца (и/или дополнительное при наличии характерных жалоб) в течение 6 месяцев. Пациентки с длительностью безрецидивного периода 6 и более месяцев исключались из дальнейшего наблюдения.

Клиническая и социальная характеристика пациенток, включенных в исследование.

Для участия в проведении расширенного микробиологического обследования из 238 пациенток с БВ, обратившихся за медицинской помощью в период отбора для участия в исследовании, было отобрано 24 женщины в возрасте от 26 до 44 лет (средний возраст — 35,8±4,7 года) в момент включения в исследование (см. Таблицу 1) с лабораторно (на основании критериев Ньюджента) подтвержденным третьим рецидивом бактериального вагиноза за период предыдущего клинического наблюдения. Все пациентки имели одного постоянного полового партнера, каждый из которых дал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Лабораторное обследование

Всем пациенткам итоговой группы (n=24) выполнялось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование содержимого цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции, для чего использовали метод ПЦР в режиме реального времени (ДНК-технология, Москва) для выявления ДНК Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, а также тест «Фемофлор 16» для выявления ДНК факультативных и облигатных анаэробов, в том числе Gardnerella vaginalis, Atopobiumvaginae, Ureaplasma spp., Mycoplasma hominis, Candida spp. и др.

У полового партнера во время осмотра врачом-урологом выполнялось взятие соскоба из уретры и/или соскоба с крайней плоти головки полового члена с последующим микроскопическим исследованием и исследованием микрофлоры урогенитального тракта методом ПЦР в режиме реального време-

Рисунок 1.
Отбор пациенток с рецидивирующим течением бактериального вагиноза для участия в исследовании.

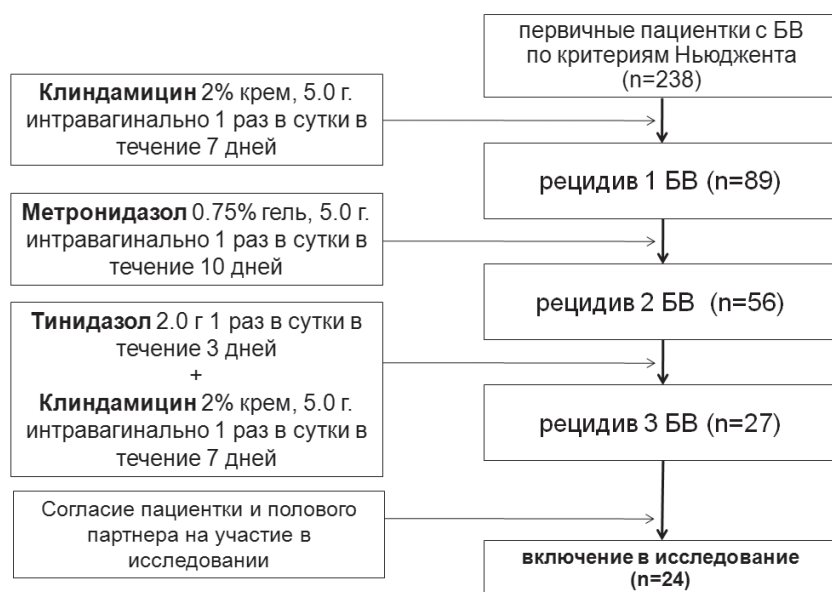


Таблица 1.
Клиническая и социальные данные пациенток с рецидивирующим БВ

Показатель	Данные первичной выборки	Данные итоговой выборки
Количество пациенток, n	238	24
Возраст [минимальный; максимальный], лет	20 – 44	22 – 44
Средний возраст, лет	29,4 ± 6,2	35,8 ± 4,7
Образование:		
Высшее	97 (40,8%)	15 (62,5%)
среднее профессиональное	78 (32,8%)	7 (29,2%)
Среднее	63 (26,4%)	2 (9,1%)
Социальный статус:		
замужем	159 (66,8%)	7 (29,2%)
не замужем	79 (33,2%)	17 (70,8%)
Индекс массы тела (кг/м ²):		
18,5-24,9	87 (36,6%)	7 (29,2%)
25-29,9	132 (55,5%)	13 (54,2%)
30-34,9	19 (7,9%)	4 (16,7%)
Акушерский анамнез:		
количество родов		
не было	34 (14,3%)	4 (16,7%)
1	123 (51,7%)	11 (45,8%)
2	72 (30,3%)	9 (37,5%)
3 и более	9(3,8%)	-
число медицинских аборт		
не было	36 (61,1%)	9(37,5%)
1	6(33,3%)	13 (54,2%)
2	1(5,6%)	1 (4,2%)
3 и более		1 (4,2%)
Метод контрацепции		
КОК и гестагенные контрацептивы	43 (18,1%)	1 (4,2%)
барьерные средства контрацепции	58 (24,4%)	2 (9,1%)
прерванный половой акт	116 (48,7%)	21 (87,5%)
другие	10 (4,2%)	-
сочетание методов	11 (4,6%)	-
Сексуально-трансмиссивные заболевания в анамнезе:		
да	74 (31,1%)	19 (79,2%)
нет	164 (68,9%)	5 (20,1%)
Курение:		
да	84 (35,3%)	9 (37,5%)
нет	154 (64,7%)	15 (62,5%)

ни методом «Андрофлор®» (ДНК-технология, Москва).

Комбинированная терапия БВ после получения данных об условно-патогенных микроорганизмах, контаминирующих урогенитальных тракт

В зависимости от состава микробного пейзажа пациентки и их половые партнеры получали системную антибактериальную терапию вместе с адьювантной имму-

номодулирующей терапией. Все пациентки и их половые партнеры получали системную противомикробную терапию амоксициллином клавуланатом по 1,0 г 2 раза в сутки 10 дней, при наличии внутриклеточных агентов (*Mycoplasma hominis* и/или *Ureaplasma species*) дополнительно после терапии защищенными пенициллинами назначался джозамицин 500 мг 3 раза в сутки 10 дней.

В качестве иммунотерапии назначался Виферон® суппозитории ректальные 500 000 МЕ 2 раза в сутки с интервалом в 12 часов 10 дней, далее Виферон® суппозитории ректальные 500 000 МЕ 2 раза в сутки 1 раз в 4 дня 10 циклов [1, 3].

Наблюдение за пациентками после окончания комбинированной терапии

В периоде последующего наблюдения (после проведения комбинированного лечения) независимо от клинических проявлений 1 раз в 60±14 дней, начиная от момента окончания системной терапии, проводилось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища. При появлении клинических проявлений урогенитальной инфекции и/или других жалоб проводилось микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, исследование отделяемого из цервикального канала на репродуктивно значимые инфекции методом RT-PCR. Дальнейшее решение о продолжении пациентки в исследовании принималось индивидуально в зависимости от результатов микробиологического исследования.

Статистический анализ результатов исследования.

Результаты эксперимента подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программ Excel, SPSS Statistics 17.0. Для сравнения количественных признаков использовали среднее значение признака со стандартной ошибкой среднего. Сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Конкордантность = $\frac{\text{количество пар с наличием признака у двух объектов в паре}}{\text{количество пар с наличием признака в паре}} \times 100\%$

Конкордантность рассчитывали по следующей формуле:

Этические правила и нормы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003, было одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты

Примолекулярно-биологическом исследовании отделяемого из влагалища методом «Фемофлор 16» *Gardnerella vaginalis* выделена в 16 (66,7%) случаях, *Atopobium*

Таблица 2.
Микробный пейзаж вагинального отделяемого у пациенток с рецидивирующим БВ, определяемый с помощью «Фемофлор 16»

№ пациентки	факультативно-анаэробные микроорганизмы			облигатно-анаэробные микроорганизмы								Candida spp.	M. hominis	U. spp	
	Ent	Str	Staf	Gv+ Pb+ Ps	Eub	Sn+ Lep+ Fus	Meg+ Ve+ Di	La+ Cl	Mob+ Cor	Pep	Av				
	x(3)	x(2)				x(2)	x(2)			x(1)	x(2)	x(2)		x(2)	
	x(3)	x(3)	x(3)	x(3)	x(3)							x(1)			
		x(3)		x(3)		x(3)	x(3)			x(3)	x(1)				x(3)
		x(3)	x(2)	x(2)		x(3)	x(2)			x(3)	x(3)	x(2)			
	x(1)		x(1)	x(2)	x(2)								x(1)		
	x(3)	x(2)				x(2)	x(2)			x(2)		x(2)			x(3)
		x(3)	x(2)	x(3)	x(2)		x(2)	x(2)	x(3)	x(3)					
	x(1)	x(1)			x(3)	x(3)					x(3)	x(3)		x(3)	
		x(2)	x(3)	x(2)	x(3)	x(2)		x(3)	x(1)	x(2)			x(1)		
		x(2)	x(1)	x(2)			x(1)			x(2)			x(2)		
	x(3)	x(3)			x(3)	x(3)					x(2)		x(2)		
			x(3)	x(1)		x(2)	x(2)	x(2)	x(3)	x(3)				x(1)	x(2)
	x(2)	x(2)	x(1)	x(3)	x(3)									x(3)	
		x(1)	x(2)		x(2)	x(2)	x(3)				x(1)	x(2)			
	x(3)		x(3)	x(1)	x(2)		x(1)			x(1)	x(3)				
			x(3)	x(2)		x(3)		x(2)			x(2)				
	x(2)	x(2)		x(2)	x(3)	x(1)		x(3)	x(2)	x(2)	x(3)				x(3)
		x(2)		x(2)	x(3)		x(2)			x(2)		x(2)			
	x(1)		x(2)			x(3)	x(2)	x(2)			x(2)				
		x(3)	x(3)		x(3)	x(3)	x(1)					x(2)	x(2)	x(2)	
	x(2)	x(3)	x(1)	x(3)		x(2)				x(1)	x(3)		x(2)		
			x(2)	x(2)	x(2)		x(1)							x(3)	
	x(2)	x(2)				x(3)	x(2)			x(2)	x(3)	x(2)			x(2)
				x(3)	x(2)	x(2)	x(2)	x(2)	x(2)	x(3)	x(2)				x(3)

Примечание: x – качественно положительный результат в отделяемом из влагалища; в () указано количественное значение микробного агента: 1 – $x < 10^3$, 2 – ($x \in [10^3; 10^5]$), 3 – $x > 10^5$; Av – Atopobium vaginae; Cl – Clostridium spp.; Cor – Corynebacterium spp.; Di – Dialister spp.; Ent – семейство Enterobacteriaceae; Eub – Eubacterium spp.; Fus – Fusobacterium spp.; Gv – Gardnerella vaginalis; La – Lachnobacterium spp.; Lep – Leptotrichia spp.; Meg – Megaesphaera spp.; Mob – Mobiluncus spp.; Pep – Peptostreptococcus; Pb – Prevotallabivium; Ps – Porphyromonas spp.; Staf – Staphylococcus spp.; Str – Streptococcus spp.; Ve – Veillonella spp.

Рисунок 2
Распространенность условно-патогенной микрофлоры, ассоциированной с БВ, в парах половых партнеров, где имеет место рецидивирующее течение бактериального вагиноза у женщин.

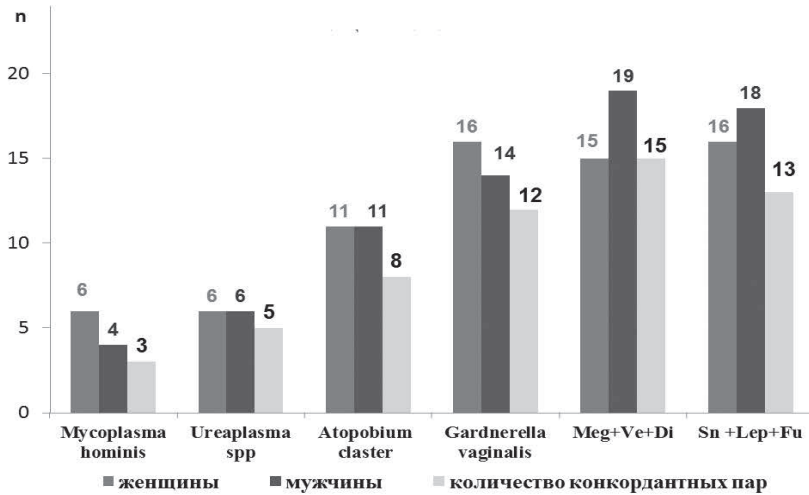


Рисунок 3.
Конкордантность (%) в парах половых партнеров с рецидивирующим течением бактериального вагиноза у женщин по наличию условно-патогенной микрофлоры, ассоциированной с БВ.

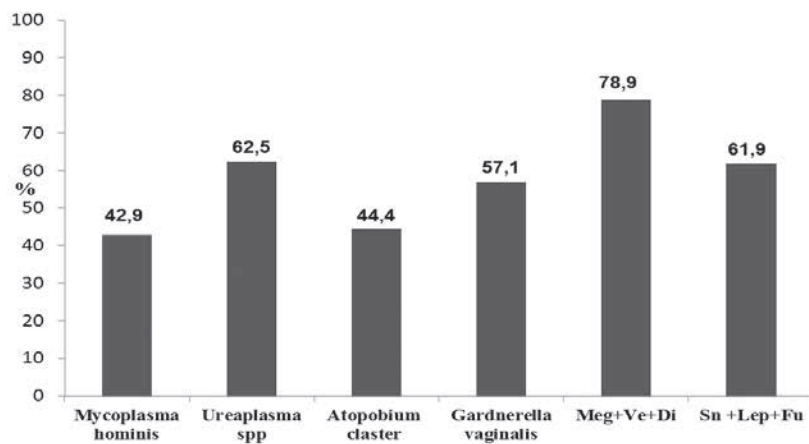


Рисунок 4.
Факторы, способствующие рецидивирующему течению БВ и потенциальные стратегии лечения.



vaginae – в 11 (45,8%) случаях, при этом сочетание двух агентов имело место в 5 (20,8%) случаях, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma species* идентифицировались в 6 (25,0%) пробах каждая, причем сочетание инфектов определялось в 1 (4,2%) случае (см. Таблицу 2).

При обследовании постоянных половых партнеров пациенток с рецидивирующим течением БВ только 4 мужчины имели клинические проявления воспалительных заболеваний мочеполовой системы, что позволило с учетом лабораторных данных выставить диагноз неспецифический уретрит (N34.1 по МКБ-10) в 1 (4,2%) случае и неспецифический баланопостит (48.1 по МКБ-10) в 3 (12,5%) случаях. Однако по данным исследования микрофлоры в соскобе из уретры и/или с крайней плоти головки полового члена методом «Андрофлор» *Gardnerella vaginalis* выделена в 14 (58,3%) образцах, *Atopobium cluster* – в 11 (45,8%) образцах, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* определялись в 4 (16,7%), 5 (20,8%) и 2 (8,3%) случаях соответственно (см. Таблицу 3).

Candida spp. были обнаружены у 6 (25,0%) женщин и 6 (25,0%) мужчин, однако конкордантность имела место в 5 из 7 пар и составила 71,4%. В целом, конкордантность в парах половых партнеров с рецидивирующим течением бактериального вагиноза у женщин по наличию условно-патогенной микрофлоры, ассоциированной с бактериальным вагинозом, составила от 78,9% до 42,9% (см. рис. 2).

После проведения комбинированного лечения (этиотропная антибактериальная терапия + виферонотерапия) в течение всего периода наблюдения за пациентками достигнута стойкая клиническая и лабораторная ремиссия БВ. На сентябрь 2016 года медиана наблюдения за пациентками составила 8,6 месяцев (7 месяцев – 11 месяцев).

Обсуждение результатов

В целом, проблема рецидивирующего течения воспалительных заболеваний мочеполовой системы обусловлена динамически меняющейся структурой этиологических факторов, нарастающей антибиотикорезистентностью, а также трудностями в диагностике микробных агентов, что, соответственно, определяет неудачи этиотропной терапии.

В последние годы отмечается существенное увеличение роли условно-патогенных микроорганизмов: *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Haemophilus*, и др., – в этиологии неспецифических заболева-

ний мочеполовой системы как у женщин, так и мужчин. Контаминация данными агентами урогенитального тракта способствует формированию высокорезистентных к противомикробной терапии биопленок и/или способствует снижению естественных факторов иммунорезистентности [7, 10].

Качественная лабораторная диагностика современными диагностическими методами, которая должна применяться при рецидивирующем характере воспалительного заболевания, расширяет возможности этиотропной терапии. Многие факультативно-анаэробные и аэробные бактерии могут проявлять патогенный эффект при сравнительно небольшом количестве (до 10^4 КОЕ/мл), которое не выявляется при микроскопии. Метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) позволяет выявлять ДНК/РНК микроорганизмов вне зависимости от их культуральных и морфологических особенностей, в том числе инфектов, не поддающихся культивированию; охарактеризовать структуру микробиоты соответствующего биотопа для оценки патогенетической роли каждой группы микроорганизмов у данного пациента. По результатам нашего исследования имела

место качественная и количественная дискордантность в отношении условно-патогенных агентов, что требует как дальнейшего изучения, так последовательную коррекцию взглядов на терапию нарушения микробиоценоза урогенитального тракта не как у отдельного пациента, а как у сексуальной пары [6, 7].

По некоторым данным частота рецидивов БВ у женщин не зависит от проведенного профилактического лечения половых партнеров, однако проведенные исследования по лечению сексуальных партнеров, с одной стороны, чрезмерно различаются по объему и выбору этиотропной терапии, с другой стороны, характеризуются низкой валидностью. Поэтому применение барьерных методов контрацепции и лечение полового партнера обозначены как часть возможной стратегии в профилактике рецидивирующего течения БВ (см. рис. 4) [5, 6].

Рецидивирующее течение воспалительного заболевания, возможно, определяется исходными свойствами макроорганизма, при котором изменения одной или нескольких звеньев иммунологической реакции выливается в иммунопатологический процесс и/или способствует хронизации инфекции [2, 4]. Возрастающая резистентность

микроорганизмов к препаратам стандартной противомикробной терапии как глобальная проблема, определяет необходимость в поиске новых эффективных лекарственных препаратов, способных амплифицировать эффекты проводимых лечебных мероприятий [7, 10]. Добавление Виферона® – иммуномодулятора с высоким профилем безопасности к стандартной этиотропной терапии, обеспечивает профилактику рецидива воспалительных заболеваний мочеполовой системы. Основным действующим лекарственным веществом данного препарата является рекомбинантный интерферон альфа (ИФН- α), иммуномодулирующие эффекты которого выражаются в индукции экспрессии молекул МНС I класса, стимуляции дифференцировки Т-хелперов в Th1-лимфоциты, в результате чего усиливается (восстанавливается) нарушенная цитотаксическая активность иммунокомпетентных клеток, что способствует снижению рецидивов инфекционных заболеваний. Наличие в препарате Виферон® хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике антиоксидантов (витамина Е и С) амплифицирует активность рекомбинантного интерферона в 10-14 раз [1].

Литература:

1. Бабанов С.А. Клиническая фармакология препаратов интерферона и их мест в терапии инфекций урогенитального тракта. /Бабанов С.А., Агаркова И.А. // Медицинский совет. - 2012; 7: с 31-36.
2. Прошин С.Н. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия. /Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. и др. // Гены и клетки. - 2011; 6 (1): с 91-97.
3. Савичева А.М. Инфекционно-воспалительные заболевания вакушерства гинекологии. /Савичева А.М., Соколовский Е.В., Тапильская Н.И. и др. Руководство для врачей. Под редакцией Э.К. Айламазяна. // Москва, «ГЭОТАР-Медиа», - 2016. – 320 с.
4. Тапильская Н.И. Хронический эндометрит - субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. /Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В.// Гинекология. - 2014; 16 (1): с 104-109.

5. Bradshaw C.S. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis - striving for long-term cure. /Bradshaw C.S., Brotman R.M. // BMC Infect Dis. - 2015; 15: с 292.
6. Bradshaw C.S. Current treatment of bacterial vaginosis-limitations and need for innovation. / Bradshaw C.S., Sobel J.D. // J Infect Dis. - 2016 - 214, Suppl; S. 14-20.
7. Herbst-Kralovetz M.M. New systems for studying intercellular interactions in bacterial vaginosis. / Herbst-Kralovetz M.M., Pyles R.B., Ratner A.J. et al. // J Infect Dis. 2016; 214, Suppl 1: S. 6-13.
8. Martin D.H. The vaginal microbiome: current understanding and future directions. /Martin D.H., Marrazzo J.M. // J Infect Dis. 2016; 214, Suppl. 1: S. 36-41.
9. Muzny C.A. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. / Muzny C.A., Schwabke J.R. // J Infect Dis. 2016; 214, Suppl 1: S.1-5
10. Nobile C.J. Microbial biofilms: e pluribus unum. / Nobile C.J., Mitchell A.P. // Curr Biol 2007; 17: 349-53.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ

в журнале «Дневник казанской медицинской школы»

«Дневник казанской медицинской школы» - рецензируемое медицинское научно-практическое издание, в котором публикуются результаты оригинальных исследований, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, сведения о новых лекарственных препаратах, сообщения, рецензии, материалы к юбилейным датам и так далее.

Публикуемые в журнале материалы размещаются под следующими рубриками: современные методы диагностики и лечения (инновационные подходы), организация здравоохранения, история медицины, случаи из практики, теоретические вопросы, обзоры, дискуссии, экспериментальная медицина, клиническая медицина, медицинское и фармацевтическое образование, письма в редакцию.

Требования к рукописи:

1. Рукописи представляются в электронном виде на e-mail главного редактора д.м.н. проф. Сайфутдинова Рафика Галимзяновича – rgsbancorp@mail.ru

2. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа, с визой руководителя.

3. Объем оригинальных клинических статей, лекций, дискуссий, обзоров не должен превышать 10-12 страниц, краткие сообщения, случаи из практики - 3-4 страницы машинописного текста.

4. Изложение должно быть максимально простым и четким, без длинных исторических введений, неологизмов и научного жаргона. Необходима максимальная последовательность подачи материала с четким разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например — ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы. При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). **В случае представления анализов больного, необходимо в скобках указывать нормальные показатели клиники, откуда выходит работа (например, ...биохимические анализы крови пациента: общий холестерин (ОХС) - 8,11 ммоль/л (3,9-5,2 ммоль/л); триглицериды (ТГ) – 3,17 ммоль/л (0,45-1,8 ммоль/л, и т.д.).**

5. **Титульный лист** должен содержать:

- УДК
- название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- Ф.И.О. авторов;
- адрес и полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа. Если все авторы статьи работают или учатся в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно.
- контактное лицо, ответственное за связь с редакцией автора: Ф.И.О. полностью, ученую степень и звание, основная должность (для практикующих врачей, работников учреждений здравоохранения); полный почтовый адрес (с индексом), контактный телефон, e-mail.

5. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. Кратко, актуальность проблемы (введение); 2. «Цель исследования»; 3. «Материалы и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»; 6. «Выводы». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т.е. «Результаты и обсуждение».

6. Реферат должен быть размером не более 1/3 страницы на русском и английском языках. Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. В мире принята практика отражать в авторских резюме краткое содержание статьи. В резюме должна быть сохранена структура статьи – введение, цели и задачи, методы ис-

следования, результаты, выводы. Оптимальным объемом резюме считается тот, который выполняет поставленную перед резюме задачу: не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с её содержанием без обращения к полному тексту. Качественные резюме на английском языке позволяют зарубежным ученым преодолевать языковой барьер, чтобы ознакомиться с содержанием статьи и определить интерес к ней, а значит, повышают вероятность цитирования публикации зарубежными коллегами.

Под рефератом помещают подзаголовок «Ключевые слова», а после него – от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний на русском и английском языках, которые будут способствовать перекрестному индексированию статьи.

7. Список литературы размещается в конце статьи на отдельном листе и включает в себя библиографическое описание всех работ, которые цитируются в тексте. Литература должна быть оформлена в соответствии с **ГОСТом Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»**. В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке. Сначала идут работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются по алфавиту среди работ иностранных авторов. Работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, помещают по алфавиту среди работ отечественных авторов. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы (не

более 30-35 источников). Порядковый номер работы в списке литературы должен соответствовать порядковому номеру ссылки в тексте.

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статьях допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями.

8. Весь иллюстративный материал (рисунки, диаграммы, фотографии, таблицы) располагается в файле после списка литературы, обозначается словом «рисунок» (за исключением таблиц), нумеруется, представляется в черно-белом или цветном изображении. Рисунки обязательно должны иметь подписи. Текст статьи не должен дублировать данные таблиц. В тексте должна быть ссылка на соответствующий рисунок, которая оформляется в квадратных скобках. *Например:*

Принципиальный механизм действия всех типов ботулинических токсинов заключается в пресинаптической блокаде выброса ацетилхолина из нервной терминали периферического холинергического синапса [1].

Технические требования к оформлению рукописи:

Текстовый редактор	Microsoft Word
Формат бумаги, ориентация	A4, книжная
Шрифт	Times New Roman
Размер шрифта	12 пунктов
Межстрочный интервал	1,5
Выравнивание текста	по ширине
Абзацный отступ (красная строка)	1,25 см
Нумерация страниц	внизу, справа

Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в черно-белом варианте, в формате .jpeg с разрешением не менее 300 ppi и ширины объекта не менее 100 мм.

Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения

публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Не допускается направление в редакцию работ, которые опубликованы в других изданиях или посланы для публикации в другие журналы.

Пример оформления статьи:

УДК: 616.72-007.28:616.153.915

¹Трифонов Ю.Е., ²Трифонова Ю.Е.

¹ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11

²ГАУЗ Межрегиональный клинико-диагностический центр. 420078, г.Казань. Оренбургский тракт,35.

Взаимосвязь достижений высоких спортивных результатов со скоростью $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в мембране эритроцита

¹Trifanov J.E., ²Trifonova U.E.

¹Kazan State Medical Academy. 11 Mushtary street, 420012 Kazan, Russia.

²Interregional Clinical Diagnostic Center. 35 Orenburgsky tract, 420078, Kazan, Russia.

Correlation of the high sport results with the speed of $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -countertransport in the erythrocyte membrane

Резюме. Актуальность проблемы: Цель работы: Материалы и методы: Результаты: Обсуждение: Выводы:
Ключевые слова: высококласные спортсмены, $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорт, мембрана эритроцита.

Abstract. Background: Aim: Materials and Methods: Results: Discuss: Conclusions:
Key words: sportsman, athletes, high-class, $\text{Na}\text{-Li}$ -countertransport, erythrocyte membrane.

Контактное лицо:

Трифонов Юрий Евгеньевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, г. Казань 420101, г. Казань, ул. Муштари, 11. Тел.: 8 (843) 236-21-70, e-mail: yuriitr@yandex.ru

Contact person:

Trifonov Ujra

k.m.s, docent of the Chair of Therapy of Kazan State Medical Academy for Postdegree Education, 11 Mushtary St., Kazan, Russian Federation, 420012, tel. (843) 236-21-70, e-mail: yuriitr@yandex.ru

Далее идет текст статьи: Актуальность проблемы. Цель работы. Материалы и методы. Результаты. Обсуждение. Выводы.

Литература

1. Гераскина Л.А. Клиническая оценка церебральной и центральной и центральной гемодинамики у больных гипертонической энцефалопатией и хронической сердечной недостаточностью / Гераскина Л.А., Фонакин А.В., Машин В.В., Машина Т.В. // Сердечная недостаточность. — 2010. — № 7. — С. 40—47.
2. Москаленко Ю.Е. Мозговое кровообращение / Москаленко Ю.Е. // Болезни сердца и сосудов: руководство для врачей [под ред. Е.И. Чазова]. — М.: Медицина, 1992. — Т1. — Глава 11. — С. 114-124.
3. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. / Ильченко А.А. // Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. — 880 с.
4. Ильченко А.А. Эталное хроматическое дуоденальное зондирование. / Ильченко А.А., Максимов В.А., Чернышев А.Л. и др. // Методические рекомендации. - Москва. - 2004. - 26 с.
5. Ануфриенко Е.В. К вопросу о взаимосвязях заболеваний печени с патологией щитовидной железы / Ануфриенко Е.В., Пальцев А.И. // Тезисы докл.

Всероссийской конференции «Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты». - Новосибирск, 2004. — С. 99.

6. Ageev Ф.Т. Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания, качество жизни и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ageev Ф.Т. - Москва, 1997. — 48 с.

7. Cloyd J. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly / Cloyd J., Hauser W., Towne A. // Epilepsy Res. — 2006. — v. 68(3). — P. 39—48.

8. Barbara L. A comparative study of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid as cholelitholysis agents / Barbara L., Takashima K., Nishiyama C., Arisaka N. et al. // MTP Press, Lancaster. — 1983. — P. 367-370.

10. Carey M.C. Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis. In: Fromm H., Leuschner U. (eds.) Bile Acids-Cholestasis-Gallstones / Carey M.C. — Kluwer, 1996. — P. 147-175.

11. Falk S.A. Thyroid Disorders. - New York: Pergamon Press, 1997. — 351 p.

Статья, представленная одновременно на русском и английском языках, будет иметь приоритет в публикации!

С уважением, редакция журнала «Дневник казанской медицинской школы»