УДК 577.152.1:591.477.36:616-006.5-021.6

ГЛУТАРЕДОКСИН И ГЛУТАТИОН КАК МОЛЕКУЛЫ-РЕГУЛЯТОРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ИНДУЦИРОВАННОМ РОСКОВИТИНОМ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

Евгения Викторовна ШАХРИСТОВА, Елена Алексеевна СТЕПОВАЯ, Ольга Леонидовна НОСАРЕВА, Евгений Валерьевич РУДИКОВ, Вячеслав Викторович НОВИЦКИЙ

Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Цель исследования – установление роли глутатиона и глутаредоксина в регуляции пролиферации клеток эпителия молочной железы линии HBL-100 при индуцированном росковитином окислительном стрессе. **Материал и методы.** Исследование выполнено с использованием культуры клеток эпителия молочной железы линии HBL-100, инкубируемых в присутствии и в отсутствие росковитина в конечной концентрации 20 мкМ в течение 18 ч. С помощью проточной цитофлуориметрии определяли продукцию активных форм кислорода, распределение клеток по фазам клеточного цикла и количество аннексин-положительных клеток. Концентрацию восстановленного, окисленного глутатиона и SH-групп протеинов определяли спектрофотометрическим методом. Содержание глутаредоксина, циклина Е и циклинзависимых протеинкиназ оценивали с использованием специфических моноклональных антител методом вестерн-блоттинга. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что под действием росковитина в клетках линии HBL-100 происходила остановка клеточного цикла в фазах G_2/M при снижении содержания циклинзависимой протеинкиназы 2, а также активировался окислительный стресс, сопровождающийся повышенной генерацией активных форм кислорода, снижением концентрации восстановленного глутатиона и SH-групп белков. Установлено антипролиферативное действие росковитина, обусловленное не только воздействием на активность, содержание, конформацию циклинзависимых протеинкиназ, но и изменением соотношения про- и антиоксидантов внутри клетки. Созданная нами модель свободнорадикального окисления позволила установить вклад глутатиона и глутаредоксина в нарушение прогрессии фаз клеточного цикла, указывая на возможность регуляции пролиферации через модуляцию функциональных свойств редокс-зависимых белков клетки при развитии различных патологических процессов, сопровождающихся окислительным стрессом.

Ключевые слова: пролиферация, глутаредоксин, глутатион, циклинзависимые протеинкиназы, окислительный стресс.

В основе патогенеза воспалительных, онкологических, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, а также процессов адаптации и старения лежит окислительный стресс [3]. Окислительный стресс сопровождается возрастанием генерации активных форм кислорода (АФК) в различных типах клеток, в том числе в клетках эпителия молочной железы, что приводит к повреждению макромолекул (белков, липидов, нуклеиновых кислот), участвующих в регуляции пролиферации и апоптоза [1–5, 10].

В защите от окислительного стресса и поддержании внутриклеточного редокс-гомеостаза важную роль играют системы глутатиона и глутаредоксина, функционирование которых приводит к снижению уровня АФК, изменению активности факторов транскрипции и экспрессии ряда генов, продукты которых регулируют пролиферацию клеток [2, 3, 9, 14]. При развитии окислительного стресса глутатион посредством глутатионилирования защищает SH-группы аминокислотных остатков цистеина в составе ряда белков, в том

Шахристова Е.В. *– к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, e-mail: shaxristova@yandex.ru*
Степовая Е.А. *– д.м.н., проф. кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, e-mail: muir@mail.ru*
Носарева О.Л. *– к.м.н., доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, e-mail: olnosareva@yandex.ru*
Рудиков Е.В. *– интерн кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, e-mail: korvin_w@mail.ru*
Новицкий В.В. *– д.м.н., проф., академик РАН, зав. кафедрой патофизиологии*

числе транскрипционных факторов (NF-κB, p53, Nrf2 и AP-1), под контролем которых находятся гены, кодирующие ключевые белки-регуляторы пролиферации клеток [13]. В то же время глутаредоксин, деглутатионилируя белки, участвует в поддержании структурной организации и функций редокс-регулируемых протеинов, восстанавливает функциональную активность ряда ферментов [15].

Клеточные культуры являются удобной модельной системой для проведения *in vitro* исследований молекулярных механизмов развития различных патологических процессов, поскольку их использование позволяет исключить многие неспецифические факторы, сопровождающие редокс-регуляцию *in vivo*. Росковитин (ROSC), ингибитор циклинзависимых протеинкиназ, реализует свое антипролиферативное действие посредством блокирования АТФ-связывающего домена циклинзависимых протеинкиназ 2, 5, 7 [7], что способствует остановке клеточного цикла в фазах G_2/M. Учитывая этот эффект и способность ROSC индуцировать окислительный стресс *in vitro* в эпителиальных клетках молочной железы, созданная нами модель свободнорадикального окисления может быть использована для установления роли редокс-молекул, в том числе глутатиона и глутаредоксина, в регуляции пролиферации клеток при развитии различных патологических процессов.

Цель настоящего исследования – установление роли глутатиона и глутаредоксина в регуляции пролиферации клеток эпителия молочной железы линии HBL-100 при индуцированном росковитином окислительном стрессе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использовали клетки эпителия молочной железы человека линии HBL-100, полученные из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург). Клетки культивировали адгезионным методом в полной питательной среде, содержащей 90 % RPMI-1640 («ПанЭко», Россия), 10 % эмбриональной телячьей сыворотки («Invitrogen», США), 0,3 мг/мл L-глутамина («ПанЭко», Россия) и 100 мкг/мл гентамицина («INS», США). Культура включалась в исследование, если после обработки смесью трипсина и версена доля жизнеспособных клеток в микроскопическом тесте с трипановым синим («Serva», США) составляла не менее 85 %. Для постановки экспериментов клетки случайным образом разделяли на две группы: первая – интактные клетки линии HBL-100, инкубированные в питательной среде без внесения дополнительных веществ (n = 6), вторая – клетки линии HBL-100, культивируемые в питательной среде с добавлением росковитина (n = 6).

В исследовании использовали росковитин («Sigma Aldrich», США), ингибитор циклинзависимых протеинкиназ и индуктор окислительного стресса, который вносили в лунку культурального планшета в конечной концентрации 20 мкМ [12] и инкубировали в течение 18 ч при 37 °С и 5 % CO_2. К интактным клеткам линии HBL-100 добавляли в том же объеме, что и ингибитор, культуральную среду и инкубировали в тех же условиях.

О развитии окислительного стресса в клетках эпителия молочной железы судили по продукции АФК, представленных гидро- и липопероксидами и определяемых с использованием флуоресцентного зонда 2,7-дихлорфлуоресцеиндиацетата («Sigma-Aldrich», США), превращающегося внутри клетки в 2,7-дихлорфлуоресцеин, который флуоресцирует, связываясь с пероксидами [8]; интенсивность флуоресценции регистрировали на проточном лазерном цитометре «BD FaCSCanto II» («Becton Dickinson», США).

Концентрацию восстановленного (GSH), окисленного (GSSG) глутатиона и величины отношения восстановленной формы трипептида к окисленной определяли спектрофотометрическим методом, предложенным M.E. Anderson, в модификации I. Rahman и соавт. [11]. Концентрацию SH-групп белков измеряли спектрофотометрически по способности тиоловых соединений взаимодействовать с 5,5-дитиобис-2-нитробензойной кислотой. Содержание белка в клетках определяли по взаимодействию Кумасси голубого G-250 с остатками аминокислот лизина и аргинина белковых молекул [6].

Методом вестерн-блоттинга с использованием соответствующих моноклональных антител определяли внутриклеточное содержание глутаредоксина («Abcam», США), циклина E («Abcam», США), циклинзависимых протеинкиназ 2 («Sigma Aldrich», США) и 4 («Thermo Scientific», США) по протоколу фирмы-производителя. Содержание исследуемых белков рассчитывали относительно концентрации референсного протеина β-актина.

Для оценки распределения клеток эпителия молочной железы по фазам клеточного цикла (G_0/G_1, G_2/M и S) использовали набор «CycleTest PLUS DNA Reagent Kit» («Becton Dickinson», США); принцип метода основан на способности стехиометрического связывания ядерной ДНК с пропидия йодидом, флуоресцирующим при длине волны 580–650 нм, с последующим подсчетом интенсивности свечения изолированных ядер с

помощью проточной цитофлуориметрии и анализом полученных данных с использованием пакета программ ModFit LT 3.2 («Verity Software House», США). Количество аннексин-положительных клеток определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием FITC-меченного аннексина V, связывающегося с фосфатидилсерином, и пропидия йодида, интеркалирующего с молекулой ДНК («eBioscience», Австрия), по протоколу фирмы-производителя. Количество аннексин-положительных клеток выражали в процентах от общего числа клеток.

Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро – Уилка. Выборки не подчинялись нормальному закону распределения на уровне значимости $p < 0{,}001$, поэтому полученные результаты были представлены в таблицах в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q_1–Q_3). Достоверность различий выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Инкубация клеток эпителия молочной железы в присутствии ROSC способствовала снижению их пролиферации, что выражалось в уменьшении количества клеток линии HBL-100 в 1,2 раза ($p < 0{,}01$) в фазах G_0/G_1, увеличении в 1,4 раза ($p < 0{,}01$) – в G_2/M и в 1,1 раза ($p < 0{,}01$) в фазах S (рисунок) и снижении содержания циклинзависимой протеинкиназы 2 в 1,4 раза ($p < 0{,}05$) по сравнению с соответствующими показателями в интактной культуре (таблица). Полученные нами данные согласуются с существующими представлениями о действии блокаторов клеточного цикла [7, 12].

Кроме того, в клетках эпителия молочной железы, инкубированных в присутствии ROSC, нами установлена активация окислительного стресса, сопровождающаяся повышенной в 1,4 раза ($p < 0{,}01$) генерацией АФК, снижением концентрации GSH в 2,3 раза ($p < 0{,}05$), уменьшением величины отношения GSH/GSSG в 2,6 раза ($p < 0{,}05$) (см. таблицу), что может быть обусловлено использованием GSH в качестве кофермента в реакциях взаимодействия с гидро- и липопероксидами.

АФК – молекулы с высокой реакционной способностью, способные повреждать внутриклеточные структуры; особенно чувствительны к ним белки, содержащие свободные SH-группы аминокислотных остатков цистеина. Активация окислительного стресса, индуцированного ROSC, в клетках линии HBL-100 приводила к снижению концентрации SH-групп протеинов в 1,8 раза ($p < 0{,}01$) по сравнению с величиной аналогичного показателя в интактной культуре (см. таблицу). Установленное нами уменьшение содержания внутриклеточных SH-групп белков при действии ROSC может быть обусловлено активацией глутатионилирования протеинов, осуществляемого в присутствии GSSG, что подтверждалось повышенной в 1,2 раза ($p < 0{,}05$)

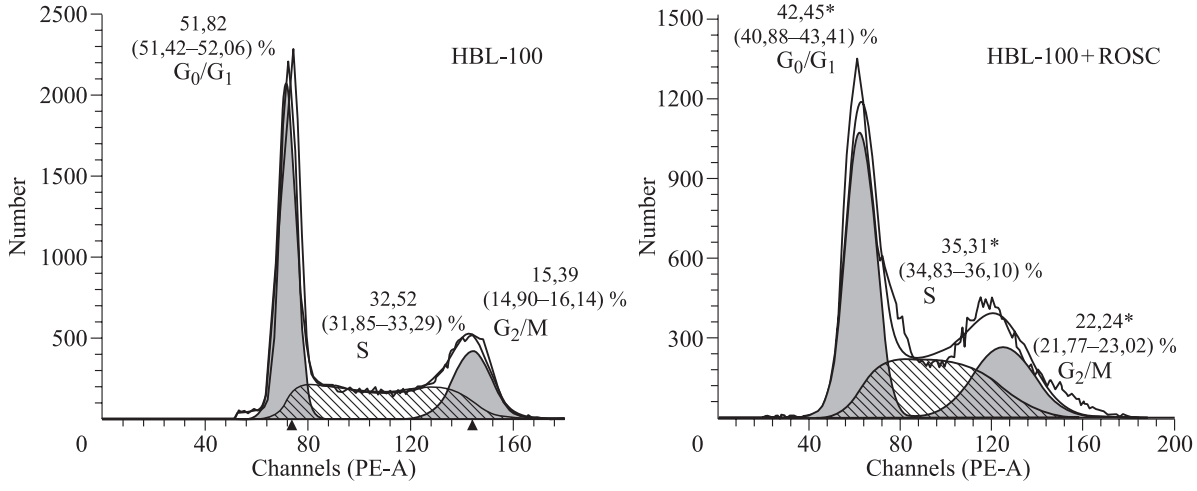

Рис. *Распределение клеток эпителия молочной железы по фазам клеточного цикла при действии ингибитора циклинзависимых протеинкиназ росковитина (ROSC); * – отличие от величины соответствующего показателя интактных клеток HBL-100 статистически значимо при p < 0,01; заштрихованная область гистограммы отражает интенсивность флуоресценции клеток в S-фазе клеточного цикла; затемненная область гистограммы – интенсивность флуоресценции клеток, находящихся в фазах G_0/G_1 и G_2/M (отмечены на рисунке)*

Таблица

Содержание АФК, глутатиона, глутаредоксина, SH-групп белков и параметры пролиферации клеток линии HBL-100 под действием ROSC, Me (Q_1–Q_3)

Показатель	Группа	
	Интактные HBL-100	HBL-100 + ROSC
АФК, усл. ед.	0,53 (0,52–0,58)	0,74** (0,68–0,82)
GSH, нмоль/мг белка	5,39 (4,92–5,42)	2,38* (2,29–2,82)
GSSG, нмоль/мг белка	0,49 (0,45–0,49)	0,57* (0,54–0,61)
Величина отношения GSH/GSSG	11,50 (11,06–11,71)	4,40* (4,01–4,86)
Глутаредоксин, усл. ед.	1,82 (1,74–1,86)	1,55** (1,52–1,68)
SH-группы белков, нмоль/мг белка	3,55 (3,42–4,00)	1,96** (1,84–2,09)
Циклин E, усл. ед.	0,82 (0,79–0,87)	0,83 (0,80–0,88)
Циклинзависимая протеинкиназа 2, усл. ед.	1,15 (1,13–1,20)	0,82* (0,72–0,93)
Циклинзависимая протеинкиназа 4, усл. ед.	0,25 (0,20–0,26)	0,36 (0,24–0,54)
Аннексин-положительные клетки, %	15,10 (14,80–16,90)	26,40** (22,75–28,60)

Примечание. Отличие от величины соответствующего показателя интактных клеток HBL-100 статистически значимо: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

концентрацией окисленного трипептида в клетках эпителия молочной железы при действии индуктора окислительного стресса (см. таблицу).

Глутатионилирование представляет собой процесс редокс-регулируемой обратимой окислительной модификации белков. Деглутатионилирование осуществляет глутаредоксин, редокс-регулируемый протеин, окисляющийся в процессе восстановления SH-групп белков, для регенерации которого необходим GSH. Активация окислительного стресса в клетках линии HBL-100 при действии ROSC способствовала снижению содержания глутаредоксина в 1,2 раза ($p < 0,01$) по сравнению с величиной аналогичного показателя в интактной культуре (см. таблицу), что нарушало способность клеток эпителия молочной железы восстанавливать SH-группы редокс-протеинов, в том числе белков-регуляторов пролиферации и апоптоза. Так, на фоне остановки клеточного цикла в фазах G_2/M под действием ROSC усиливалась программированная гибель клеток линии HBL-100 с увеличением количества аннексин-положительных клеток в 1,7 раза ($p < 0,01$) по сравнению с интактной культурой (см. таблицу).

Таким образом, глутатион и глутаредоксин представляют собой функционально и структурно взаимосвязанную систему, способствующую поддержанию редокс-баланса, пролиферации, функционированию и выживанию клеток эпителия молочной железы в условиях окислительного стресса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индукция окислительного стресса в клетках эпителия молочной железы под действием 20 мкМ росковитина приводила к увеличению генерации АФК, снижению концентрации глутаредоксина, восстановленного глутатиона и величины отношения восстановленной формы трипептида к окисленной. Активация глутатионилирования белков в клетках линии HBL-100 при окислительном стрессе *in vitro* способствовала изменению их структуры и функций, что обусловливало антипролиферативное действие росковитина не только в результате воздействия на активность, содержание и конформацию циклинзависимых протеинкиназ, но и вследствие изменения соотношения про- и антиоксидантов внутри клетки. Созданная нами модель свободнорадикального окисления позволила установить вклад глутатиона и глутаредоксина в наруше-

ние прогрессии фаз клеточного цикла, указывая на возможность регуляции пролиферации через модуляцию функциональных свойств редокс-зависимых белков клетки при развитии различных патологических процессов, сопровождающихся окислительным стрессом.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (отделение гуманитарных и общественных наук) в рамках научного проекта № 17-36-01029.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Дубинина Е.Е.* Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб., 2006. 400 с.

2. *Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р. и др.* Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов // Вестн. РАМН. 2010. (3). 46–54.

3. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др.* Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск, 2008. 284 с.

4. *Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Рязанцева Н.В. и др.* Окислительная модификация белков и система глутатиона при модуляции редокс-статуса клеток эпителия молочной железы // Биомед. химия. 2016. 62. (1). 64–68.

5. *Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Рязанцева Н.В. и др.* Роль редокс-потенциала системы глутатиона в дисрегуляции апоптоза клеток аденокарциномы молочной железы линии MCF-7 // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2015. 160. (9). 351–354.

6. *Bradford M.M.* A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. 1976. 7. (1, 2). 248–254.

7. *Cappellini A., Chiarini F., Ognibene A. et al.* The cyclin-dependent kinase inhibitor roscovitine and the nucleoside analog sangivamycininduce apoptosis in caspase-3 deficient breast cancer cells independent of caspase mediated P-glycoprotein cleavage: implications for therapy of drug resistant breast cancers // Cell Cycle. 2009. 8. (9). 1421–1425.

8. *Halliwell B., Whiteman M.* Measuring reactive species and oxidative damage *in vivo* and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? // Br. J. Pharmacol. 2004. 142. (2). 231–255.

9. *Lu J., Holmgren A.* The thioredoxin antioxidant system // Free Radic. Biol. Med. 2014. 66. 75–87.

10. *Murphy M.P., Holmgren A., Larsson N.G. et al.* Unraveling the biological roles of reactive oxygen species // Cell Metab. 2011. 13. (4). 361–366.

11. *Rahman I., Kode A., Biswas S.K.* Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method // Nat. Protoc. 2006. 1. (6). 3159–3165.

12. *Rajnai Z., Méhn D., Beéry E., et al.* ATP-binding cassette B1 transports seliciclib (R-roscovitine), a cyclin-dependent kinase inhibitor // Drug Metab. Dispos. 2010. 38. (11). 2000–2006.

13. *Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y.* Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling // Cell Signal. 2012. 24. (5). 981–990.

14. *Shan W., Zhong W., Zhao R. et al.* Thioredoxin 1 as a subcellular biomarker of redox imbalance in human prostate cancer progression // Free Radic. Biol. Med. 2010. 49. (12). 2078–2087.

15. *Wang J., Boja E.S., Tan W. et al.* Reversible glutathionylation regulates actin polymerization in A431 cells // J. Biol. Chem. 2001. 276. (51). 47763–47766.

GLUTAREDOXIN AND GLUTATHIONE AS THE MOLECULES REGULATING BREAST EPITHELIAL CELL PROLIFERATION UNDER ROSCOVITINE-INDUCED OXIDATIVE STRESS

Evgeniya Viktorovna SHAKHRISTOVA, Elena Alekseevna STEPOVAYA, Olga Leonidovna NOSAREVA, Evgeniy Valerievich RUDIKOV, Vyacheslav Viktorovich NOVITSKIY

Siberian State Medical University of Minzdrav of Russia
634050, Tomsk, Moscowsky tract, 2

The objective: to determine the role of glutathione and glutaredoxin in regulation of proliferation of HBL-100 human breast epithelial cells under roscovitine-induced oxidative stress. **Material and methods.** The HBL-100 cell line (human breast epithelial cells) was used in the study. The cell culture was incubated in the presence and absence of roscovitine in the final concentration of 20 mcmol for 18 h. The production of reactive oxygen intermediate, the cells distribution among cycling state and the amount of Annexin V positive cells were determined using flow cytometry. The concentrations of reduced and oxidized glutathione and protein SH groups were measured by spectrophotometry. The levels of glutaredoxin, cyclin E and cyclin-dependent protein kinases were estimated by Western blotting with monoclonal antibodies. **Results and discussion.** The effects of roscovitine in the HBL-100 cells resulted in cell cycle block in G_2/M phases with the decreased level of cyclin-dependent protein kinase 2 and activation of oxidative stress. It was accompanied by the elevated generation of reactive oxygen intermediate and the decrease in the concentrations of reduced glutathione and protein SH groups. We found out that roscovitine has anti-proliferative effects that are determined not only by the impact on the cyclin level, cyclin conformations and cyclin-dependent protein kinase activity, but also by the shift in the intracellular oxidant/antioxidant ratio. The model of free radical oxidation proposed in our work enabled to establish the role of the glutathione/glutaredoxin system in impairing cell cycle phase progression. It indicated a possibility to regulate cellular proliferation through modulating functional properties of redox-dependent proteins in different pathologies accompanied by oxidative stress.

Key words: proliferation, glutaredoxin, glutathione, cyclin-dependent kinase, oxidative stress.

Shakhristova E.V. *– candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, e-mail: shaxristova@yandex.ru*
Stepovaya E.A. *– doctor of medical sciences, professor of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, e-mail: muir@mail.ru*
Nosareva O.L. *– candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, e-mail: olnosareva@yandex.ru*
Rudikov E.V. *– intern of the chair for biochemistry and molecular biology with the course of clinical laboratory diagnostics, e-mail: korvin_w@mail.ru*
Novitskiy V.V. *– doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, head of the chair for pathophysiology*

УДК 611.351

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ ПРЯМОЙ КИШКИ МУЖЧИН РАЗНЫХ ТИПОВ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ, ВЫЯВЛЕННАЯ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИМ МЕТОДОМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Андрей Николаевич РУССКИХ, Анна Дмитриевна ШАБОХА, Николай Станиславович ГОРБУНОВ

Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Цель исследования – определение морфометрической характеристики венозной системы прямой кишки мужчин разных типов телосложения. Исследована венозная система прямой кишки 79 мужчин первого и второго периодов зрелого возраста (36–71 лет) на различных уровнях прямой кишки. Установлено, что представители гинекоморфного и андроморфного типов телосложения имеют развитую венозную сеть с магистральным и рассыпным типами ветвления параллельных органу сосудов соответственно. Дихотомический тип ветвления сосудов характерен для мезоморфов, чья портокавальная система представлена слабовыраженной сосудистой сетью.

Ключевые слова: рентгенографический метод исследования, типы телосложения, венозная система прямой кишки.

Венозная система прямой кишки человека задействована в патогенезе большинства проктологических заболеваний, трудности в профилактике и лечении которых, как правило, обусловлены спецификой топографо-анатомических взаимоотношений органов и систем области малого таза. Анатомия прямой кишки отличается вариабельностью, а область ее расположения труднодоступна для непосредственного прижизненного изучения [1, 3, 6, 13, 14]. Рентгенологический метод исследования позволяет наглядно представить особенности сосудистых систем абсолютно любой локализации в теле человека. Известно множество способов визуализации сосудистой архитектоники рентгенконтрастными веществами, как в норме, так и при патологии [5, 8, 9–11, 15]. Описание морфометрических параметров и типов ветвления вен прямой кишки мужчин основано на способе рентгенологического исследования портокавальной системы прямой кишки человека в эксперименте, задачей которого является оптимизация рентгенологического исследования вен прямой кишки человека при изучении конкретной части венозной системы прямой кишки в полости малого таза [12].

Целью настоящего исследования послужило определение морфометрической характеристики венозной системы прямой кишки мужчин разных типов телосложения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Рентгеноконтрастное исследование типов ветвления, локализации портокавальных анастомозов на различных уровнях прямой кишки мужчин и морфометрических параметров сосудов четырех генераций ее вен было проведено на 79 объектах, умерших в результате несчастных случаев с быстрым темпом умирания, при жизни не имевших заболеваний, связанных непосредственно с прямой кишкой, а также ее сосудистой системой [7, 16–18]. Средний возраст исследуемых лиц составил 54,9 ± 1,7 года, от 36 лет до 71 года. Измерения проводились на обзорных рентгенограммах в прямой задней проекции органов малого таза с тугим наполнением заранее подготовленных русел воротной и кавальной систем прямой кишки раствором рентгеноконтрастного вещества (урографин, 76 %) [12]. Морфометрические особенности венозной системы прямой кишки мужчин

Русских А.Н. *– к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией, e-mail: chegevara-84@mail.ru*
Шабоха А.Д. *– к.м.н., старший преподаватель кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией, e-mail: tat_yak@mail.ru*
Горбунов Н.С. *– д.м.н., проф., зав. кафедрой оперативной хирургии с топографической анатомией, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru*

были выявлены в зависимости от типа полового диморфизма по J.M. Tanner путем статистической обработки полученных данных [2, 19, 20]. Вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m) и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0{,}05$. После предварительного антропометрического исследования все лица были разделены на три группы: гинекоморфного (индекс ≤ 837, 34 объекта), мезоморфного (837 < индекс < 931, 32 объекта) и андроморфного типа телосложения (индекс ≥ 931, 13 объектов) [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе рентгенограмм венозной системы прямой кишки человека установлено, что для представителей гинекоморфного типа телосложения характерен магистральный тип ветвления параллельных прямой кишке сосудов (вены 1-го, 2-го и 3-го порядков) портальной системы (рис. 1, *а*). Портальный бассейн органа всех исследуемых объектов гинекоморфного типа телосложения имеет богатую сосудистую сеть, локализованную на уровне верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки. Кавальный бассейн также имеет развитую сосудистую систему. Портокавальные анастомозы локализуются в основном на уровне среднеампулярного отдела прямой кишки (рис. 1, *б*).

Для представителей мезоморфного типа телосложения характерен дихотомический тип ветвления параллельных органу сосудов портальной системы (рис. 2, *а*), а также невыраженная сосудистая сеть портальной системы, локализованной на уровне верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки по боковым поверхностям таза. Кавальная система представлена слабовыраженной сосудистой сетью по боковым стенкам малого таза, анастомозирующей с системой верхней прямокишечной вены в основном на уровне среднеампулярного отдела прямой кишки (рис. 2, *б*).

Портальный бассейн прямой кишки представителей андроморфного типа телосложения имеет богатую сосудистую сеть, локализованную на уровне верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, на границе ее нижне- и среднеампулярного отделов локализован уровень концевых вен. Верхняя прямокишечная вена для андроморфного типа телосложения имеет рассыпной тип ветвления (рис. 3, *а*). Кавальный бассейн имеет также развитую сосудистую систему, расположенную по боковым стенкам малого таза, портокавальные анастомозы локализуются в основном на уровне среднеампулярного отдела прямой кишки (рис. 3, *б*).

Статистически значимые данные при сравнительном анализе органометрических параметров вен прямой кишки мужчин разных типов телосложения по J.M. Tanner представлены в таблице. Портальная система прямой кишки исследуемых лиц характеризуется наличием сосудов четырех

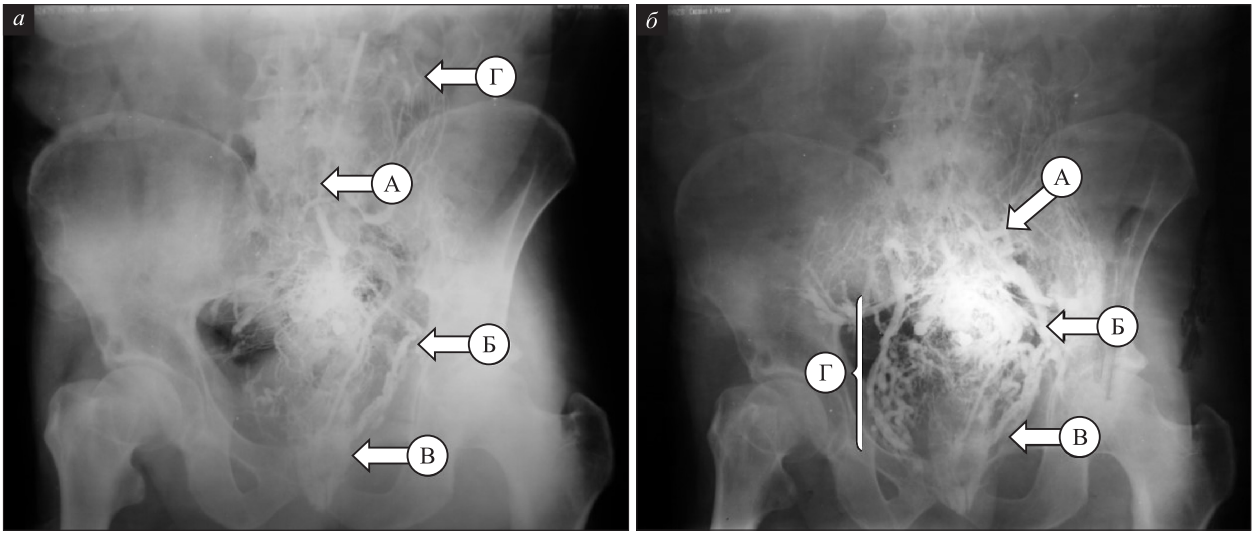

Рис. 1. *Обзорная рентгенограмма в прямой задней проекции органов малого таза объекта № 3543 от 20.06.2016; а:* А *– верхняя прямокишечная вена,* Б *– внутренняя подвздошная вена,* В *– нижнеампулярный отдел прямой кишки,* Г *– сигмовидная вена; б:* А *– верхняя прямокишечная вена,* Б *– внутренняя подвздошная вена,* В *– нижнеампулярный отдел прямой кишки,* Г *– венозная сеть системы внутренних подвздошных вен)*

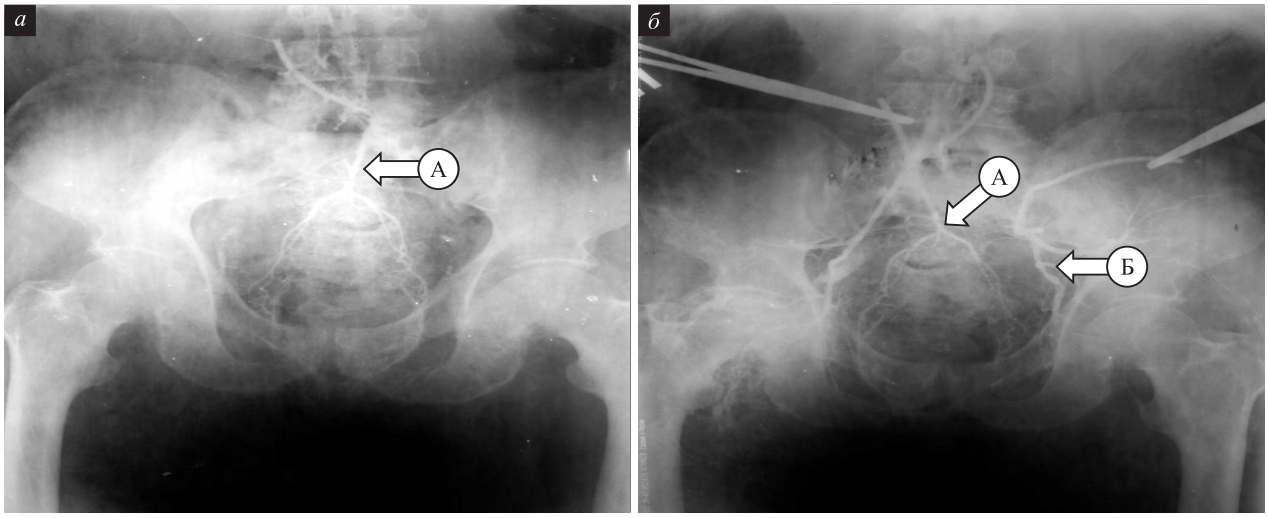

Рис. 2. *Обзорная рентгенограмма в прямой задней проекции органов малого таза объекта № 2253 от 19.04.2016; а:* А *– верхняя прямокишечная вена; б:* А *– верхняя прямокишечная вена,* Б *– внутренняя подвздошная вена*

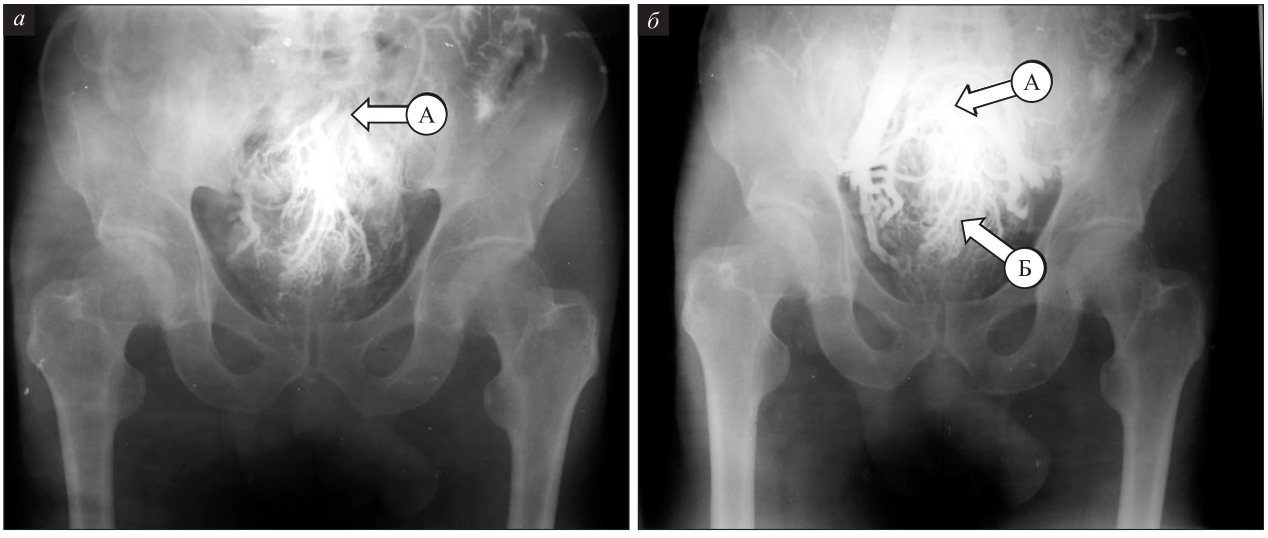

Рис. 3. *Обзорная рентгенограмма в прямой задней проекции органов малого таза объекта № 173 от 09.01.2016; а:* А *– верхняя прямокишечная вена; б:* А *– верхняя прямокишечная вена,* Б *– внутренняя подвздошная вена*

порядков, достоверно отличающихся по показателю длины. Сравнительный анализ полученных данных показал, что значение показателя длины сосуда статистически значимо убывает от второго к первому, третьему и четвертому порядкам для всех трех соматотипов. При сравнении между группами исследования выявлено, что вены 2-й, 3-й и 4-й генераций имеют статистически значимые отличия по длине сосуда. Так, наибольшую длину сосудов 2-го порядка имеют представители мезоморфного типа телосложения, наименьшую – представители гинекоморфного типа; лица андроморфного типа занимают промежуточное положение (см. таблицу). Что касается сосудов 3-го и 4-го порядков портальной системы прямой кишки, то наименьшее значение имеют мезоморфы, у представителей гинеко- и андроморфного соматотипов данные показатели достоверно не разнятся.

Иная картина статистически значимых различий по длине сосудов выявлена при изучении органометрических параметров кавальной системы прямой кишки мужчин. Так, достоверно значимые межгрупповые отличия выявлены для сосудов первых трех генераций кавальной системы прямой кишки справа у представителей андроморфного типа, длина сосудов значимо меньше, чем у представителей гинеко- и мезоморфного типов телосложения (см. таблицу). По длине сосудов кавальной системы прямой кишки справа

Таблица

Сравнительная характеристика органометрических параметров сосудов венозной системы прямой кишки мужчин разных типов телосложения

Параметр	Тип телосложения		
	Гинекоморфный (n = 34)	Мезоморфный (n = 32)	Андроморфный (n = 13)
Портальная система			
Длина сосудов 1-го порядка, мм	41,00 ± 2,41*,#,^	51,40 ± 13,64*,#,^	47,33 ± 11,85*,#
Длина сосудов 2-го порядка, мм	58,63 ± 3,79*,#	93,40 ± 16,65*,#,†	62,33 ± 13,98*,#,•
Длина сосудов 3-го порядка, мм	38,46 ± 2,41*	23,20 ± 2,74*,†	33,33 ± 3,75*,•
Длина сосудов 4-го порядка, мм	16,81 ± 0,88	12,20 ± 0,80†	20,00 ± 5,00•
Кавальная система справа			
Длина сосудов 1-го порядка, мм	29,65 ± 1,24	28,80 ± 3,38	22,00 ± 1,73•,†
Длина сосудов 2-го порядка, мм	29,13 ± 0,96	30,40 ± 2,85#	19,33 ± 2,18•,†
Длина сосудов 3-го порядка, мм	22,60 ± 1,06	23,00 ± 3,15	15,00 ± 2,51•,†
Кавальная система слева			
Длина сосудов 1-го порядка, мм	23,49 ± 1,26	22,60 ± 3,96	16,50 ± 1,89•,†
Длина сосудов 2-го порядка, мм	37,08 ± 1,43	30,80 ± 0,38	26,33 ± 8,41

Примечание. Обозначены статистически значимые (p < 0,05) отличия от длины сосудов 4-го (*), 3-го (#) и 2-го (^) порядка представителей одного соматотипа; от длины сосудов одного порядка представителей гинекоморфного (†) и мезоморфного (•) соматотипа.

представители мезо- и гинекоморфного типов телосложения достоверно не различаются. Статистически значимые различия длины сосудов кавальной системы слева выявлены только для сосудов 1-го порядка у представителей андроморфного типа телосложения – они имеют достоверно меньшие значения данного параметра, чем мезо- и гинекоморфы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рентгенологический метод исследования венозной системы прямой кишки человека позволил получить достоверную информацию, в результате анализа которой выявлены особенности типов ветвления, локализации портокавальных анастомозов и морфометрических параметров вен прямой кишки в зависимости от типа телосложения мужчин. Установлено, что для представителей гинекоморфного типа телосложения при развитой портокавальной системе прямой кишки, локализованной на уровне верхне- и среднеампулярного (уровень локализации портокавальных анастомоз) ее отделов, характерен магистральный тип ветвления параллельных органу сосудов. При аналогичной развитости сосудистых систем и локализации портокавальных анастомозов верхняя прямокишечная вена у лиц андроморфного типа телосложения имеет рассыпной тип ветвления. Дихотомический тип ветвления сосудов характерен для представителей мезоморфного типа телосложения, чья портокавальная система представлена слабовыраженной сосудистой сетью, локализованной на уровне верхне- и среднеампулярного отделов прямой кишки, где и обнаружены анастомозы. Найденные конституциональные отличия органометрических параметров дополняют морфометрическую характеристику венозной системы прямой кишки мужчин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Брайцев В.Р.* Заболевания прямой кишки. М.: Медицина, 1952. 124 с.

2. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.

3. *Деревцова С.Н.* Конституциональная изменчивость анатомии прямой кишки: автореф. дис…. канд. мед. наук. Красноярск, 1996.

4. *Корнетов Н.А.* Концепция клинической антропологии в медицине // Бюл. сиб. мед. 2008. (1). 7–32.

5. *Лужа Д.* Рентгеновская анатомия сосудистой системы. Будапешт: Изд-во АН Венгрии, 1973. 372 с.

6. *Мельман Е.П., Дацун И.Г.* Функциональная морфология прямой кишки и структурные основы патогенеза геморроя. М.: Медицина, 1986. 176 с.

7. *Мельман Е.П.* Морфофункциональная характеристика резервных путей кровообращения, их достаточности и фазовости в процессе развития // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. 1972. (3). 120–128.

8. *Митин В.Н., Налетова К.Н.* Рентгенография и рентгеноанатомия органов брюшной полости // Рос. ветеринар. журн. мелк. домаш. и дик. животных. 2007. (1). 2–8.

9. Пат. 2273454 РФ. Способ контроля качества проведения радикальной хирургической обработки (рхо) при ревизии и удалении эндопротезов коленного сустава в условиях раневой инфекции / Н.Н. Крук, М.Ю. Тараненко. Опубл. 10.04.2006.

10. Пат. 2308971 РФ. Способ исследования анатомии коронарного русла изолированных сердец млекопитающих / А.А. Петлина, В.М. Шипулин, К.А. Петлин, А.В. Евтушенко, В.В. Евтушенко, В.М. Гуляев, М.С. Кузнецов. Опубл. 27.10.2007.

11. Пат. 2428918 РФ. Способ диагностики варикозной болезни вен таза у женщин / А.В. Каралкин, М.А. Максимова, Е.С. Беляева, А.И. Кириенко, С.Г. Гаврилов. Опубл. 20.09.2011.

12. Пат. 2541830 РФ. Способ рентгенологического исследования портокавальной системы прямой кишки человека в эксперименте / А.Д. Шабоха, Н.С. Горбунов, Д.А. Махотин и др. Опубл. 20.02.2015.

13. *Ривкин В.Л., Белоусова Е.А*. Колопроктология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 368 с.

14. *Русских А.Н., Шабоха А.Д., Горбунов Н.С., Деревцова С.Н*. Особенности локальной конституции в строении вен прямой кишки человека // Вестн. нов. мед. технол. 2013. 2. 53–57.

15. *Силантьева Н.К., Бердов Б.А., Шавладзе З.Н. и др*. Значение компьютерной томографии в изучении рентгеновской анатомии малого таза после комбинированного лечения больных раком прямой кишки // Сиб. онкол. журн. 2009. (5). 17–23.

16. *Шабоха А.Д*. Вариантная анатомия верхней и средних прямокишечных вен у мужчин: автореф. дис…. канд. мед. наук. Тюмень, 2016.

17. *Шевкуненко В.Н*. Атлас периферической нервной и венозной систем. М.: Медгиз, 1949. 345 с.

18. *Шевкуненко В.Н., Геселевич А.М*. Типовая анатомия человека. Л., 1935. 232 с.

19. *Tanner J.M*. Physique, character and disease: a contemporary appraisal // Lancet. 1956. 271. (6944). 635–637.

20. *Tanner J.M*. Childhood epidemiology. Physical development // Br. Med. Bull. 1986. 42. (2). 131–138.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE VENOUS SYSTEM OF THE RECTUM OF MEN OF DIFFERENT BODY TYPES IDENTIFIED BY X-RAY METHOD OF RESEARCH

Andrey Nikolaevich RUSSKIKH, Anna Dmitrievna SHABOKHA, Nikolay Stanislavovich GORBUNOV

Krasnoyarsk State Medical University n.a. professor V.F. Voyno-Yasenetsky of Minzdrav of Russia 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1

The goal was to determine the morphometric characteristics of the venous system of the rectum of men of different body types. **Material and methods.** The venous system of the rectum was studied in 79 men of the first and second periods of adulthood (36–71 years) at various levels of the rectum. **Results.** Representatives of the gynecomorphic and andromorphic constitutional types have developed venous network, with the main and loose types of branching parallel to the organ of the vessels, respectively. The dichotomous type of vessels branching is characteristic of mesomorphs, whose port-caval system is represented by a weakly expressed vascular network.

Key words: X-ray study method, body types, venous system of the rectum.

Russkikh A.N. *– candidate of medical sciences, pre-center of the operative surgery department with topographic anatomy, e-mail: chegevara-84@mail.ru*
Shabokha A.D. *– candidate of medical sciences, senior lecturer of the department of operative surgery with topographic anatomy, e-mail: tat_yak@mail.ru*
Gorbunov N.S. *– doctor of medical sciences, professor, head of the department of operative surgery with topographic anatomy, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru*

УДК 616.24-002:616.153.96

АССОЦИАЦИИ УРОВНЯ В КРОВИ СУРФАКТАНТНОГО БЕЛКА А С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПНЕВМОНИИ

Юлия Игоревна РАГИНО, Константин Юрьевич НИКОЛАЕВ, Ольга Сергеевна ХАРЛАМОВА, Екатерина Михайловна СТАХНЁВА, Михаил Иванович ВОЕВОДА

НИИ терапии и профилактической медицины
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования – изучить ассоциации между содержанием сурфактантного белка А в крови и клиническими характеристиками пневмонии. **Материал и методы** Основную группу составили 72 пациента с пневмонией, средний возраст 56,3 ± 1,9 года, индекс массы тела 25,7 ± 1,2 кг/м^2. В группу сравнения вошли 26 больных без пневмонии, средний возраст 53,0 ± 3,8 года, индекс массы тела 25,9 ± 1,1 кг/м^2. Всем пациентам проведены клиническое, функционально-диагностическое и лабораторное исследования. Измерение уровня в сыворотке крови сурфактантного белка А проведено методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** У пациентов с пневмонией по сравнению с больными второй группы были повышены средние значения температуры тела, частоты сердечных сокращений в 1,1 раза, частоты дыхательных движений в 1,2 раза. Одышка была в 1,3 раза чаще, кашель – в 2,6 раза чаще, мокрота – в 5 раз чаще у пациентов с пневмонией. Сатурация крови кислородом по данным пульсоксиметрии у лиц с пневмонией была ниже, чем в группе сравнения. Концентрация в крови сурфактантного белка А была в 1,5 раза выше у пациентов с пневмонией, чем в группе сравнения. Корреляционный анализ выявил ассоциации уровня в крови сурфактантного белка А с некоторыми клиническими характеристиками пациентов с пневмонией. **Заключение.** Повышенное содержание в крови сурфактантного белка А при пневмонии может быть новым значимым биомаркером этого заболевания.

Ключевые слова: пневмония, сурфактантный белок А, биомаркер, бронхолегочная система.

Пневмония относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней, поэтому исследования в области данной проблемы крайне актуальны для современной клинической практики [4]. В России пневмонию ежегодно переносят > 1,5 млн человек взрослого населения. В лечебные стационары страны поступают ≈ 400 тыс. человек в год; летальность от пневмонии составляет ≈ 40 тыс. случаев (2014 г.). Острота проблемы в здравоохранении России подчеркивается и данными медицинской статистики: при суммировании и сопоставлении показателей и результатов международных эпидемиологических исследований установлено, что диагноз «пневмония», несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики, своевременно не был установлен у ≈ 1 млн человек [3]. Реализация новых диагностических и прогностических подходов к ведению пациентов с пневмонией основана на поиске новых биомаркеров, позволяющих своевременно выявить заболевание, оценить степень его тяжести и определить необходимость назначения и продолжительность антибактериальной терапии [7].

В организме легкие обеспечивают не только дыхание, но и функционирование механизмов врожденного иммунитета. Для выполнения этих основных функций важное значение отводится сурфактанту, покрывающему поверхность альвеолярного эпителия легких [2] и представляющему собой поверхностно-активное вещество, состоящее из фосфолипидов, белков (в том числе сурфактантного белка А) и полисахаридов. Сурфактантный белок А синтезируется альвеолоцитами и может принимать участие в патогене-

Рагино Ю.И. *– д.м.н., член-кор. РАН, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований, e-mail: ragino@mail.ru*
Николаев К.Ю. *– д.м.н., проф., зав. лабораторией неотложной терапии*
Харламова О.С. *– аспирант*
Стахнёва Е.М.*– к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований*
Воевода М.И. *– д.м.н., проф., академик РАН, директор НИИТПМ*

зе клинических состояний, характеризующихся воспалением слизистой оболочки или повреждением паренхимы легких [1, 6]. В связи с этим целесообразны исследования эффективности применения сурфактантного белка А в качестве специфического маркера воспалительных заболеваний легких. Настоящее исследование посвящено изучению этого белка при пневмонии и поиску его ассоциаций с клиническими характеристиками заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное в рамках бюджетной НИР НИИ терапии и профилактической медицины и одобренное локальным Этическим комитетом, были включены две группы пациентов, находящихся на стационарном лечении в терапевтических отделениях ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 25 г. Новосибирска, всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Основную группу составили 72 пациента с пневмонией, средний возраст 56,3 ± 1,9 года, индекс массы тела (ИМТ) 25,7 ± 1,2 кг/м^2, 32 мужчины (44,4 %) и 40 женщин (55,6 %). С внебольничной пневмонией средней степени тяжести было 35 человек (48,6 %), с внебольничной пневмонией тяжелой степени – 34 (47,2 %), с госпитальной пневмонией – 3 (4,3 %). Диагноз пневмонии был поставлен при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и по крайней мере двух клинических признаков из числа следующих: а) острая лихорадка в начале заболевания, б) кашель с мокротой, в) физикальные признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука), г) лейкоцитоз более 10 × 10^9/л и /или палочкоядерный сдвиг (более 10 %) [4, 16]. В группу сравнения вошли 26 пациентов без пневмонии, средний возраст 53,0 ± 3,8 года, ИМТ 25,9 ± 1,1 кг/м^2, 10 мужчин (38,5 %) и 16 женщин (61,5 %). С бронхиальной астмой было 6 больных (23,1 %), с плевритом – 3 (11,5 %), с бронхоэктазами – 1 (3,8 %), с сахарным диабетом – 5 (19,2%), с хронической сердечной недостаточностью – 11 (42,3 %). По половозрастным и антропометрическим параметрам различий между группами не было.

Всем пациентам проведены клиническое, функционально-диагностическое и лабораторное исследования. Кровь из вены забирали однократно в первые сутки поступления в стационар. Содержание сурфактантного белка А в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Multiscan EX (Финляндия) с использованием тест-системы ELISABioVendor (R&D, США).

Статистическая обработка результатов, проведенная в лицензированной программе SPSS forWindows (версия 17), включала создание базы данных, статистический анализ, в том числе дескриптивную статистику, независимый *t*-критерий Стьюдента, критерий χ^2. Ассоциацию признаков оценивали с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена r_S) и многофакторного ковариационного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы различались по клиническим характеристикам (табл. 1). Среди пациентов с пневмонией курящих было в 2,3 раза меньше, чем в группе сравнения. Показатели систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) были также ниже в основной группе пациентов. У пациентов с пневмонией, в сравнении со второй группой пациентов, были повышены средние значения температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС) в 1,1 раза, частоты дыхательных движений (ЧДД) в 1,2 раза. Одышка была в 1,3 раза чаще, кашель – в 2,6 раза чаще, мокрота – в 5 раз чаще у лиц с пневмонией. По симптому наличия болей в грудной клетке пациенты двух групп не различались. Сатурация крови кислородом по данным пульсоксиметрии у лиц с пневмонией была ниже, чем в группе сравнения. Значимых различий в показателях лабораторных исследований (СОЭ, содержание лейкоцитов, фибриногена и С-реактивного протеина (СРП) в крови) между группами не выявлено. Концентрация в крови сурфактантного белка А была в 1,5 раза выше у пациентов с пневмонией (см. табл. 1), даже несмотря на наличие в группе сравнения лиц с заболеваниями бронхолегочной системы.

Полученный результат не противоречит данным других клинических и экспериментальных исследований. Сурфактантный белок А, основной протеин легочного сурфактанта, функционирует в качестве опсонизирующего агента и иммуномодулятора: стимулирует хемотаксис макрофагов, влияет на пролиферацию клеток иммунного ответа и продукцию провоспалительных цитокинов, повышает генерацию активных форм кислорода и азота, стимулирует фагоцитоз [5, 8–11, 13–15]. Благодаря таким свойствам сурфактантный белок А может опосредовать провоспалительные процессы в легких. Его углевод-связывающий

Таблица 1

Клинические и лабораторные характеристики пациентов двух групп

Показатель	Пациенты с пневмонией	Группа сравнения
Курение, *n* (%)	20 (27,8)*	17 (65,4)
Температура тела, °С	37,7 ± 0,1*	37,0 ± 0,1
САД, мм рт. ст.	135,5 ± 1,8*	152,7 ± 5,8
ДАД, мм рт. ст.	81,0 ± 0,9*	87,3 ± 2,7
ЧСС, в 1 мин	91,6 ± 1,7*	83,1 ± 2,4
ЧДД, в 1 мин	22,0 (20,0; 24,0)*	19,0 (17,0; 21,0)
Одышка, *n* (%)	65 (90,3)*	18 (69,2)
Кашель, *n* (%)	71 (98,6)*	10 (38,5)
Мокрота, *n* (%)	55 (76,4)*	4 (15,4)
Боль в грудной клетке, *n* (%)	21 (29,2)	3 (11,5)
Сатурация крови кислородом, %	98,0 (97,0; 99,0)*	99,0 (98,0; 99,0)
Содержание лейкоцитов, $\times 10^9$/л	11,1 ± 0,5	9,2 ± 0,9
СОЭ, мм/ч	20,4 ± 1,8	17,0 ± 2,0
Содержание фибриногена, г/л	5,3 ± 0,3	5,1 ± 0,5
Содержание СРП, мг/л	22,0 ± 2,2	25,7 ± 4,5
Содержание сурфактантного белка А, нг/мл	55,8 ± 7,2*	36,1 ± 4,4

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения, или в виде среднего значения (min; max).

Таблица 2

Ассоциации между содержанием сурфактантного белка А в крови и клиническими характеристиками в группе больных пневмониями

Корреляционная пара	r_S	*p*
Сурфактантный белок А – СРП	0,360	0,018
Сурфактантный белок А – СОЭ	0,410	0,002
Сурфактантный белок А – курение	0,347	0,007
Сурфактантный белок А – сатурация крови кислородом	–0,362	0,004
Сурфактантный белок А – ЧДД	0,277	0,030
Сурфактантный белок А – мокрота	0,300	0,018
Сурфактантный белок А – возраст	0,287	0,024

домен (carbohydrate recognition domain, CRD) взаимодействует с микробными лигандами, а «коллагеновый хвост» белка – с рецепторами калретикулин/CD91. В результате повышается продукция провоспалительных цитокинов и активируются альвеолярные макрофаги [8]. Кроме того, сурфактантный белок А проявляет базовый уровень провоспалительной активности и при отсутствии микробных лигандов [12].

Корреляционный анализ выявил ассоциации уровня в крови сурфактанта А с некоторыми клиническими характеристиками пациентов с пневмонией (табл. 2). Его повышенное содержание у лиц с пневмонией ассоциировалось с увеличением концентрации СРП в крови и СОЭ, с низкой сатурацией крови с кислородом, с курением, с наличием мокроты. У пациентов без пневмонии повышенный уровень в крови сурфактантного белка А по данным корреляционного анализа ассоциировался только с повышенными температурой тела ($r = 0{,}612$, $p = 0{,}002$) и ЧДД ($r = 0{,}503$, $p = 0{,}014$).

В модели проведенного далее многофакторного ковариационного анализа уровень в крови сурфактантного белка А был зависимой переменной, а набором количественных и качественных величин были все исследуемые клинические и лабораторные характеристики пациентов (табл. 3). У пациентов с пневмониями выявлено значимое влияние СОЭ на уровень в крови сурфактантного белка А, а у пациентов группы сравнения – значимое влияние повышенной температуры тела на содержание сурфактантного белка А.

Таблица 3

Оценка влияния клинических факторов на содержание сурфактантного белка А у больных двух групп с помощью ковариационного анализа

Группа пациентов	Показатель	*F*	*p*
Пациенты с пневмонией	Характеристика модели	4,0	0,012
	СОЭ	4,3	0,042
	Курение	3,3	0,073
	Сатурация крови кислородом	0,4	0,551
Пациенты группы сравнения	Характеристика модели	9,9	0,001
	Температура тела	17,3	< 0,001
	ЧДД	1,5	0,239

Примечание. *F* – коэффициент модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, повышенный уровень в крови сурфактантного белка А при пневмонии, на наш взгляд, может быть, с одной стороны, новым значимым биомаркером этого заболевания, а с другой стороны, играть важную роль в патогенезе развития клинических проявлений пневмонии, отражающих активный воспалительный процесс и повреждение паренхимы легких.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Логвиненко Н.И. и др*. Значение сурфактантных белков в диагностике терапевтических заболеваний // Терапевт. арх. 2015. 87. (1). 115–119.

2. *Микеров А.Н*. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите легких // Фундам. исслед. 2012. (2). 204–207.

3. *Чучалин А.Г*. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Терапевт. арх. 2016. 88. (3). 4–12.

4. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др*. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2006. 8. (1). 54–86.

5. *Borron P., McIntosh J.C., Korfhagen T.R. et al.* Surfactant-associated protein A inhibits LPS-induced cytokine and nitric oxide production in vivo // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2000. 278. (4). L840–L847.

6. *Eisner M.D., Parsons P., Matthay M.A. et al.* Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury // Thorax. 2003. 58. (11). 983–988.

7. *Fernandez E., Krueger P., Loeb M*. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: findings from the Community-Acquired Pneumonia Impact Study // BMC Geriatr. 2010. 10. (1). 1–21.

8. *Gardai S.J., Xiao Y.-Q., Dickinson M. et al.* By binding SIRP-alpha or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation // Cell. 2003. 115. (1). 13–23.

9. *Hickman-Davis J.M., O'Reilly P., Davis I.C. et al*. Killing of *Klebsiella pneumoniae* by human alveolar macrophages // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2002. 282. (5). L944–L956.

10. *Kremlev S.G., Phelps D.S*. Surfactant protein A stimulation of inflammatory cytokine and immunoglobulin production // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 1994. 267. (6, Pt. 1). L712–L719.

11. *Mikerov A.N., Umstead T.M., Huang W. et al*. SP-A1 and SP-A2 variants differentially enhance association of Pseudomonas aeruginosa with rat alveolar macrophages // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2005. 288. (1). L150–L158.

12. *Phelps D.S*. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance // Pediatr Pathol. Mol. Med. 2001. 20. (4). 269–292.

13. *Schagat T.L., Wofford J.A., Wright J.R*. Surfactant protein A enhances alveolar macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils // J. Immunol. 2001. 166. (4). 2727–2733.

14. *Wright J.R., Youmans D.C*. Pulmonary surfactant protein A stimulates chemotaxis of alveolar macrophage // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 1993. 264. (4, Pt. 1). L338–L344.

15. *Wu H., Kuzmenko A., Wan S. et al*. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability // J. Clin. Invest. 2003. 111. (10). 1589–1602.

16. *Wunderink R.G., Mutlu G.M*. Pneumonia // Encyclopedia of respiratory medicine / Eds. G.J. Laurent, S.D. Shapiro. Oxford: Elsevier, 2006. 402–407.

ASSOCIATION OF SURFACTANT PROTEIN A BLOOD LEVEL WITH THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF PNEUMONIA

Yuliya Igorevna RAGINO, Konstantin Yuryevich NIKOLAEV, Olga Sergeevna KHARLAMOVA, Ekaterina Mikhaylovna STAKHNEVA, Mikhail Ivanovich VOEVODA

Institute of Internal and Preventive Medicine
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Aim of the study – to investigate the association of blood surfactant protein A level with the clinical characteristics of pneumonia. **Material and methods.** The main group consisted of 72 patients with pneumonia; the average age was 56.3 ± 1.9 years, body mass index of 25.7 ± 1.2 kg/m^2. The comparison group consisted of 26 patients without pneumonia, with an average age of 53.0 ± 3.8 years, body mass index of 25.9 ± 1.1 kg/m^2. All patients underwent clinical, functional-diagnostic and laboratory tests. The blood serum surfactant protein A level was measured by enzyme immunoassay. **Results.** The patients with pneumonia had increased mean values of body temperature, 1.1-fold enhanced heart rate, 1.2-fold increased frequency of respiratory movements in comparison with the second group of patients. Shortness of breath was 1.3 times more frequent, cough – 2.6 times more often, sputum – 5 times more often in patients with pneumonia. Saturation of blood oxygen according to pulse oximetry in patients with pneumonia was lower than in the comparison group. The blood concentration of surfactant protein A was 1.5 times higher in patients with pneumonia than in the comparison group. Conducted correlation analysis revealed the association of blood levels of surfactant protein and some clinical characteristics of the patients with pneumonia. **Conclusion.** Elevated blood levels of surfactant protein A in pneumonia may be an important new biomarker for this disease.

Key words: pneumonia, surfactant protein A, biomarker, bronchopulmonary system.

Ragino Yu.I. *– doctor of medical sciences, corresponding member of RAS, deputy director on scientific work, head of laboratory for clinical and hormonal researches, e-mail: ragino@mail.ru*
Nikolaev K.Yu. *– doctor of medical sciences, professor, head of laboratory for emergent therapy*
Kharlamova O.S. *– postgraduate student*
Stakhneva E.M. *– candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory for clinical and hormonal researches*
Voevoda M.I. *– doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, director*

УДК: 615.065

УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ РАЗВИТИЯ СОСУДИСТЫХ И ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Игорь Олегович МАРИНКИН, Татьяна Михайловна СОКОЛОВА, Светлана Владимировна МИШЕНИНА, Татьяна Аннавна ЭМЕДОВА, Павел Геннадьевич МАДОНОВ, Наталья Евгеньевна МАЗАРЧУК, Герман Игоревич БАЙКАЛОВ

Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

В статье представлена методология управления рисками развития тромботических и сосудистых осложнений у женщин, применяющих гормональную контрацепцию. Разработаны тест-листы рисков развития тромбоза и сосудистой недостаточности. Представленная методика явилась основой для создания областного регистра женщин с осложнениями гормональной контрацепции и гормональной заместительной терапии.

Ключевые слова: тромботические осложнения, сосудистые осложнения, гормональная контрацепция.

В 2015 г. эксперты ВОЗ создали очередную, пятую по счету, версию документа под названием «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции». В настоящее время фармакологические технологии контрацепции представляют собой достаточно большой арсенал лекарственных средств. Это позволило разделить метод гормональной контрацепции (ГК) не только по фармакодинамическим эффектам, но и по способам доставки действующего вещества в организм. ГК включает в себя комбинированные оральные контрацептивы (КОК), комбинированные инъекционные контрацептивы (КИК), комбинированные контрацептивные пластыри и кольца, монопрепараты прогестина, имплантаты, содержащие левоноргестрел и этоногестрел, комбинированное влагалищное кольцо, прогестеронвыделяющее вагинальное кольцо, медьсодержащие внутриматочные средства, левоноргестрелсодержащие внутриматочные системы.

Согласно рекомендациям ВОЗ, женщин репродуктивного возраста следует разделить на четыре категории приемлемости использования методов ГК:

1) женщины, у которых нет ограничений для применения ГК;

2) женщины, у которых ГК желательно использовать под врачебным контролем, в данном случае при применении ГК имеют место теоретические и подтвержденные в клинических исследованиях риски развития осложнений;

3) женщины, у которых ГК может быть использована только при условии постоянного врачебного наблюдения;

4) применение ГК противопоказано.

Таким образом, есть необходимость тщательного сопоставления необходимости применения ГК с риском возникновения осложнений [7, 8].

Применение ГК становится рутинной практикой как в работе врача гинеколога, так и в обыденной жизни многих женщин. Общеизвестно, что помимо контрацепции ГК способны нормализовать менструальную функцию, уменьшать симптомы предменструального напряжения и даже проявления угревой болезни. Их исполь-

Маринкин И.О. *– д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии*
Соколова Т.М. *– д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии*
Мишенина С.В. *– к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины*
Эмедова Т.А*. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии*
Мадонов П.Г. *– д.м.н., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: madonov@scpb.ru*
Мазарчук Н.Е. *– студентка 5-го курса лечебного факультета*
Байкалов Г.И. *– студент 5-го курса лечебного факультета*

зуют в комплексе реабилитационных мероприятий после острых воспалительных заболеваний органов малого таза, в составе постабортной реабилитации. Широкое распространение получили КОК, прогестагенный компонент которых обладает антиандрогенной активностью: производные прогестерона (ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат), 19-норстероидов (диеногест), спиронолактона (дроспиренон). Таким образом, КОК с высокой степенью обоснованности можно считать самой массовой фармакологической технологией в гинекологической практике у женщин репродуктивного возраста. Однако у КОК есть класс-специфические осложнения, обусловленные как воздействием на сосудистую стенку, так и нарушениями в системе гемостаза. Прием эстрогенов приводит к дегенеративным изменениям венозной стенки, стимулируя гипертрофию интимы и медии, вызывает десквамацию эндотелия. Их печеночный метаболизм стимулирует синтез фибриногена, протромбина, плазминогена, VII, IX, X и XII факторов свертывания крови, содержание которых увеличивается на 10–20 % [9]. Тромботические осложнения возникают после приема не только эстрогенсодержащих препаратов, но и гестагенов из-за их способности вызывать вазоспазм и повреждение эндотелия. При введении гестагенов в организм антикоагуляционный потенциал крови меняется на прокоагуляционный с высвобождением ряда тканевых факторов, что ведет к развитию артериального тромбоза. В современной гинекологии появился термин – «менеджмент побочных эффектов комбинированной ГК» [1]. Самое серьезное осложнение приема КОК – венозная тромбоэмболия. Имеются данные, указывающие, что степень риска неодинакова для разных препаратов. Это обусловлено гестагенным компонентом КОК, а именно тем, что более новые прогестагены ведут к относительному увеличению риска до 1,4–2,2 раза в сравнении с левоноргестрелом.

В работе [13] проведен анализ базы данных статей базы данных PubMed, опубликованных по сентябрь 2014 г. В анализ включены первичные исследования, в которых представлены случаи возникновения тромбоза поверхностных вен (ТПВ) или варикозного расширения вен у женщин, которые принимают оральные контрацептивы (ОК), по сравнению с женщинами, не использующих ОК. Отношение шансов развития ТПВ у использующих ОК составило 43,0 (95%-й доверительный интервал 15,5–119,3). Женщины с варикозным расширением вен имели повышенный уровень риска венозной тромбоэмболии при использовании ОК (1,85 на 1000 женщин-лет) по сравнению с женщинами без варикозного расширения вен (0,84 за 1000 женщин-лет). Кроме того, женщины с варикозным расширением вен, принимающие ОК, имели повышенный уровень ТПВ (10,63 за 1000 женщин-лет) по сравнению с теми, кто не принимал ОК, но имел варикозное расширение вен (7,59 за 1000 женщин-лет).

Совершенно удручающие сведения приведены в статье [10], в которой представлено, что КОК придают шестикратное увеличение риска развития венозной тромбоэмболии. У женщин, получающих ГК с антиандрогенным действием при дозе этинилэстрадиола 20 мкг, выявлено снижение фибринолиза через 1 месяц после начала приема. При дозе 35 мкг этинилэстрадиола, кроме того, повышается общая свертываемость крови и снижается антикоагулянтный потенциал. Эти изменения сохраняются в течение 6 циклов наблюдения [4]. Особенно тревожно выглядит факт приема ГК женщинами с высоким фактором риска тромботических осложнений. В современной гемостазиологии появился термин «состояние тромботической готовности», который детализирует процесс патологического тромбообразования у женщин [3]. По результатам систематического обзора 51 клинического исследования по оценке эффективности и безопасности заместительной гормональной терапии высказывается однозначное мнение о нецелесообразности сочетанного использования эстрогенов и прогестинов для профилактики развития хронических заболеваний у женщин менопаузального возраста [11].

Совершенно очевидно, что метод ГК должен сопровождаться медицинской технологией мотивированного принятия решения о допустимости применения ГК и мониторинга возможных осложнений. Нами проведен анализ современной научной литературы, посвященной проблеме осложнений ГК. Для клинического использования разработаны специальные таблицы, позволяющие объективизировать риск появления тромботических осложнений у женщин, использующих КОК [2]. Но наряду с многообразием представленного материала нам не встретилось метода управления рисками ГК, удобного в применении для врача-гинеколога, ведущего прием в условиях большого потока пациентов.

Анализируя вышеперечисленные обстоятельства, можно с высокой степенью обоснованности считать, что женщина, принимающая КОК, оказывается в достаточно опасной, порой жизнеугрожающей ситуации. Принимая во внимание приверженность гинекологов к назначению КОК, было бы совершенно уместно ожидать от них варианты лечения и профилактики ГК-индуцированных тромботических заболеваний и хронической венозной недостаточности (ХВН).

Причем их лечение должно быть по возможности таким же простым и комплаентным, как и применение КОК. Однако в настоящее время такой фармакологической технологии в арсенале гинекологов нет. В случае возникновения ХВН широко используются только венотонические препараты (флеботоники) и компрессионный трикотаж. Надо отдать должное активности сосудистых хирургов, ими предложены многие способы применения этих препаратов у женщин с осложнениями приема КОК [5, 6].

Целью нашего проекта было разработать достоверный и оперативный способ оценки рисков применения ГК и на его основе предложить методологию профилактики и лечения осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для удобной и оперативной работы гинеколога, ведущего амбулаторный прием, нами разработаны тест-лист вероятности возникновения тромбоза и сосудистых осложнений у женщин, принимающих ГК или гормональную заместительную терапию (табл. 1), и тест-лист контроля сосудистых осложнений при применении ГК или гормональной заместительной терапии (табл. 2). Среди использующихся в медицинской практике оценочных шкал риска тромбозов нам показалась наиболее интересной шкала P.S. Wells et al. [14]. По нашему мнению, она мало пригодна для оценки ситуаций, связанных с приемом ГК, но мы ее

Таблица 1

Тест-лист вероятности возникновения тромбоза и сосудистых осложнений у женщин, принимающих гормональные контрацептивы или гормональную заместительную терапию

Курение	+1
Телеангиоэктазии	+1
Болезненность при пальпации голеней	+1
Гормональная контрацепция (низкодозные препараты)	+1
Гормональная контрацепция или гормонозаместительная терапия	+2
Варикоз	+2
Гиперпигментация конечности	+2
Индурация	+2
Односторонний отек ноги в течение 7 суток	+4
Тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочных артерий в анамнезе	+4
Постельный режим >7 суток в течение последних 3 месяцев	+4
ИТОГО:	

Таблица 2

Тест-лист контроля сосудистых осложнений при применении гормональной контрацепции или гормональной заместительной терапии

Тип осложнения	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Боли в ногах	Нет	Эпизодические, без ограничения активности	Ежедневные с умеренным ограничением активности	Ежедневные с вынужденным ограничением активности
Варикозно-расширенные вены	Нет	Единичные, невыраженные	Локальное гроздевидное расширение	Распространенные гроздевидные расширения
Отеки	Нет	Периодические вечерние окололодыжечные	Ежедневные во второй половине дня, выше лодыжки	Ежедневные утренние, выше лодыжки
Гиперпигментация	Нет	Локальная, единичная	Циркулярная	Распространенная
Индурация	Нет	Локальная до 5 см	Медиальная или латеральная	Распространенная
ИТОГО:				

взяли в качестве макета для тест-листа вероятности возникновения тромбоза и сосудистых осложнений у женщин, принимающих ГК или гормональную заместительную терапию. Нами она адаптирована применительно к гинекологической практике, как с позиции оцениваемых симптомов и факторов, так и с позиции мощности признаков.

Тест-лист вероятности возникновения тромбоза и сосудистых осложнений представляет собой таблицу с выделением зеленой, желтой и красной зон (см. табл. 1). По нашему мнению, зонирование необходимо для лучшей визуализации степени тревожности клинических симптомов. Интерпретация полученных данных не вызывает никаких сложностей. Сумма до 3 баллов включительно означает отсутствие риска осложнений КОК в данный момент времени и предполагает периодическое врачебное наблюдение. Более 4 баллов указывает на теоретически и практически обоснованный риск возникновения тромбоза и усугубления сосудистых осложнений в настоящее время. Сумма более 10 баллов характеризует очень высокий риск возникновения тромбоза. К интерпретации полученных результатов привязаны врачебные рекомендации: более 4 баллов – женщине необходим консультативный прием в специализированном медицинском центре для включения в городской регистр и исследование гемостаза. Более 10 баллов наряду с консультативным приемом в специализированном медицинском центре и включением в городской регистр диктует необходимость обязательной консультации сосудистого хирурга-флеболога и исследование гемостаза. При наличии хотя бы одного «красного» симптома настоятельно требуется консультация сосудистого хирурга-флеболога в специализированном медицинском центре для включения в городской регистр и исследование гемостаза.

Тест-лист контроля сосудистых осложнений при применении ГК или гормональной заместительной терапии не только представляет собой инструмент для фиксации проявлений периферической сосудистой недостаточности, но и может быть использован для оценки эффективности фармакотерапии ХВН. В ангиологии применяется шкала оценки тяжести сосудистых нарушений VCSS – Venous Clinical Severity Score [12]. В данной шкале используется ряд клинических признаков, которым присваивают балльный эквивалент в зависимости от их выраженности. Сумма баллов отражает тяжесть патологии – чем больше баллов, тем тяжелее течение ХВН. Изменение суммы баллов позволяет оценивать динамику заболевания или эффективность лечебных мероприятий. По нашему мнению, шкала VCSS, с одной стороны, позволяет детализировать симптоматику, с другой, громоздкая и не в полной мере удобная для гинеколога на амбулаторном приеме. На основе шкалы VCSS мы разработали тест-лист контроля сосудистых осложнений (см. табл. 2), который позволяет оперативно и достоверно отразить динамику патологической симптоматики и эффективность проводимой терапии. Цифровое представление позволяет дать не только общую динамику заболевания в абсолютных и относительных величинах, но и сегментарную динамику внутри симптомокомплекса.

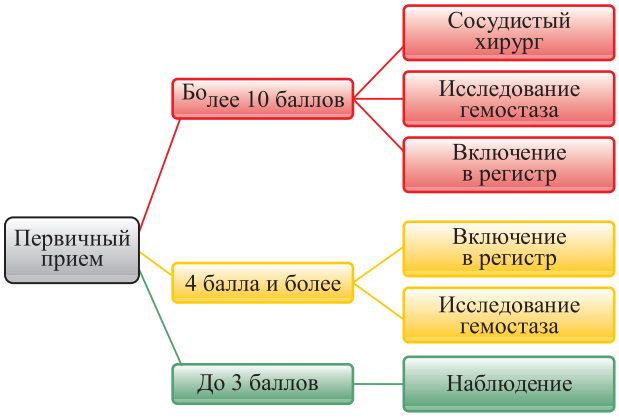

Рис. *Блок-схема управления рисками возникновения сосудистых осложнений*

Таким образом, нами предложена тест-система управления рисками возникновения сосудистых осложнений у женщин, принимающих ГК или гормональную заместительную терапию. Блок-схема (рисунок) наглядно представляет удобство ее применения. Разработанные тест-листы позволяют использовать их как инструмент контроля за динамикой заболевания и результатами проводимой терапии. На основе тест-листов вероятности возникновения тромбоза и сосудистой недостаточности нами предполагается создать региональный регистр осложнений у женщин, принимающих ГК или гормональную заместительную терапию. Главной задачей создания регистра мы видим консолидацию этих пациенток для долговременного специализированного мониторинга. На первом этапе это будет происходить в одном специализированном центре. На втором этапе, благодаря возможностям современных информационных технологий, планируется трансформировать регистр в сетевой ресурс, доступный практически для всех региональных лечебно-профилактических учреждений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гребенникова Г.А.* Менеджмент побочных эффектов комбинированной гормональной контрацепции (обзор международных рекомендаций) // Репродуктив. медицина. 2014. (3–4). 107–109.

2. *Кирющенков П.А., Тамбовцева М.А*. Рациональная контрацепция: как свести риск к минимуму? // Гинекология. 2015. 17. (2). 41–44.

3. *Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П*. Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека // Акушерство и гинекология. 2013. (2). 4–9.

4. *Хвощина Т.Н*. Профилактика нарушений гемокоагуляции у женщин, принимающих контрацептивы с антиандрогенным эффектом: автореф. дис. … д-ра мед. наук. Тюмень, 2014.

5. *Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю*. Опыт 6-месячного применения экстракта красных листьев винограда при гормоноиндуцированной флебопатии // Ангиол. и сосуд. хирургия. 2014. 20. (3). 102–107.

6. *Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Баженов А.Ю. и др*. Медикаментозная коррекция негативных флеботропных эффектов гормонозаместительной терапии у женщин // Ангиол. и сосуд. хирургия. 2009. 15. (3). 87–91.

7. *Шишкова В*. Безопасность гормональных контрацептивов: риск тромбозов и метаболические нарушения // Врач. 2013. (7). 13-18.

8. *Шишкова В.Н*. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов // Здоровье женщины. 2013. (10). 71.

9. *Hugon-Rodin J., Gompel A., Plu-Bureau G*. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism // Eur. J. Endocrinol. 2014. 171. (6). R221–R230.

10. *Lidegaard O*. Hormonal contraception, thrombosis and age // Expert Opin. Drug Saf. 2014. 13. (10). 1353–1360.

11. *Moyer V.A*. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement // Ann. Intern. Med. 2013. 158. (1). 47–54.

12. *Passman M.A., McLafferty R.B., Lentz M.F. et al*. Validation of Venous Clinical Severity Score (VCSS) with other venous severity assessment tools from the American Venous Forum, National Venous Screening Program // J. Vasc. Surg. 2011. 54. (6, Suppl.). 2S–9S.

13. *Tepper N.K., Marchbanks P.A., Curtis K.M.* Superficial venous disease and combined hormonal contraceptives: a systematic review // Contraception. 2016. 94. (3). 275–279.

14. *Wells P.S., Anderson D.R., Bormanis J. et al*. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management // Lancet. 1997. 350. (9094). 1795–1798.

MANAGEMENT OF RISKS OF VASCULAR AND THROMBOTIC COMPLICATIONS DEVELOPMENT UNDER THE USE OF HORMONAL CONTRACEPTION

Igor Olegovich MARINKIN, Tatyana Mikhaylovna SOKOLOVA, Svetlana Vladimirovna MISHENINA, Tatyana Annavna EMEDOVA, Pavel Gennad'evich MADONOV, Natalya Evgen'evna MAZARCHUK, German Igorevich BAYKALOV

Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

The article presents a methodology for managing the risks of thrombotic and vascular complications in women using hormonal contraception. The test lists of the risk assessment for thrombosis and vascular insufficiency have been developed. The presented method became the basis for creating the regional register of women with complications of hormonal contraception and hormonal replacement therapy.

Key words: thrombotic complications, vascular complications, hormonal contraception.

Marinkin I.O. *– doctor of medical sciences, professor, rector, head of the department of obstetrics and gynecology*
Sokolova T.M. *– doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology*
Mishenina S.V. *– candidate of medical sciences, associated professor of the department of pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine*
Emedova T.A. *– post-graduate student of the department of obstetrics and gynecology*
Madonov P.G. *– doctor of medical sciences, professor, head of department of for pharmacology, clinical pharmacology and evidentiary medicine, e-mail: madonov@scpb.ru*
Mazarchuk N.E. *– 5th year student*
Baykalov G.I. *– 5th year student*

УДК 616.728.2:616-002.4:616.71-003.93:616.72-002-08:616.517

ГОЛИМУМАБ, ИНГИБИТОР ФНО-α, В КОМПЛЕКСНОЙ МЕТОДИКЕ ЛЕЧЕНИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Алексей Геннадьевич ШУШАРИН[1], Марина Павловна ПОЛОВИНКА[2], Валерий Михайлович ПРОХОРЕНКО[3]

[1] *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 8*

[2] *Новосибирский государственный университет 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2*

[3] *Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

Цель работы – изучить эффективность и безопасность голимумаба у пациентов с псориазом и псориатическим артритом в активной фазе, которым был по данным МРТ диагностирован асептический некроз головки бедренной кости и проводятся курсы внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом. **Материал и методы**. В пилотном клиническом исследовании приняли участие 14 пациентов в возрасте от 32 до 49 лет (9 мужчин и 5 женщин) с псориатическим артритом, активным псориазом и ранними стадиями асептического некроза головки бедренной кости. Оценку эффективности лечения псориатического артрита проводили в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологии (ACR), оценку распространенности псориаза – в соответствии с индексом PASI75. **Результаты и их обсуждение**. Оценка результатов терапии голимумабом проводилась на 12, 24 и 48 неделе. На 12 неделе ACR20 был достигнут у 64 % пациентов, ACR50 и ACR70 – у 29 и 7 % пациентов соответственно. К 24 неделе (после 6 инъекций) ответ в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR20/50/70) составил соответственно 86, 71 и 57 %, к концу 48 недели положительная динамика сохранилась (93, 86 и 79 % соответственно). К 12 неделе PASI75 достигли 14 % пациентов. У 7 больных (50 %) к 48 неделе по МРТ отмечены асептический некроз в стадии восстановления и снижение степени асептического некроза головки бедренной кости. **Заключение**. Наш опыт продемонстрировал у всех пациентов клиническую эффективность терапии голимумабом. У большинства (85,7 %) больных с псориазом и псориатическим артритом значительная положительная динамика достигнута уже через 24 недели от начала терапии. Показано, что лечение голимумабом совместимо с курсами внутрисуставных инъекций лекарственной смеси перфторана и димексида в тазобедренный сустав у пациентов с ранними стадиями асептического некроза; положительная динамика выражается в ингибировании деструктивных изменений костной ткани и снятии отека костного мозга.

Ключевые слова: псориатический артрит, псориаз, голимумаб, асептический некроз головки бедренной кости, внутрисуставные инъекции под контролем УЗИ, перфторан, димексид.

Псориаз – хроническое генетически обусловленное, опосредованное иммунной системой воспалительное заболевание кожи и/или ногтей [39], затрагивающее в среднем от 2 до 3 % европеоидной расы [11]; наиболее часто встречается его вульгарная (бляшечная) форма [25, 44]. Распространенность псориаза во всем мире изучена недостаточно, оценки варьируют в зависимости от демографических характеристик в группах исследований – более высокие значения получены в группах, включающих только взрослых пациентов, по сравнению с теми, которые охватывают все возрастные группы. Так, распространенность псориаза среди детей варьирует от 0 % (Тайвань) до 2,1 % (Италия), а у взрослых – от 0,91 % (США) до 8,5 % (Норвегия) [38]. Эти данные свидетель-

Шушарин А.Г. *– к.м.н., зав. лабораторией восстановительной медицины Центра новых медицинских технологий, доцент по специальности, e-mail: shurin54@yandex.ru*
Половинка М.П. *– к.х.н., доцент кафедры органической химии, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru*
Прохоренко В.М. *– д.м.н., проф., зам. директора по научно-лечебной работе, научный руководитель клиники эндопротезирования и эндоскопической хирургии суставов, e-mail: vprohorenko@niito.ru*

ствуют о том, что проявление псориаза варьирует в зависимости от возраста и географического региона; чаще заболевание поражает население в странах, более отдаленных от экватора.

Псориатический артрит (ПсА) – наиболее тяжелое инвалидизирующее проявление псориаза, которое, по разным источникам, поражает от 6 до 42 % больных с этой патологией [13, 45]. Суставные проявления характеризуются прежде всего систематическим воспалением, рецидивирующим синовитом, приводящим к эрозивным процессам в суставном хряще и костной ткани. Деструктивные процессы в суставах начинаются на ранних стадиях ПсА как следствие активного воспалительного процесса и приводят к рентгенологически фиксируемым повреждениям суставов практически у 47 % пациентов с ПсА, в среднем через 2 года от постановки диагноза ПсА, и инвалидности [21].

ПсА поражает в первую очередь периферические суставы, позвоночник и энтезы в сочетании с кожными проявлениями псориаза. Патология может развиться в любом возрасте, в том числе и в детстве, но чаще всего возникает между 30 и 50 годами. Мужчины и женщины болеют одинаково часто, но у женщин заболевание начинается, как правило, в более раннем возрасте [2, 35]. Проявления ПсА могут варьировать от легких до очень тяжелых. В нашей практике отмечен ряд случаев больных с диагнозом ПсА, у которых по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) наблюдался асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК). Таким пациентам на фоне базовой терапии ПсА метотрексатом или лефлуномидом было проведено лечение АНГБК по авторской методике [6] с применением внутрисуставных инъекций смеси перфторана с димексидом.

В патогенезе псориаза и ПсА существенное место принадлежит дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов [3]. Экспрессия провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке, включая прежде всего фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-2, интерферон-γ и, особенно, интерлейкин-10, при ПсА выше, чем при ревматоидном артрите. ФНО-α является ключевым цитокином, который стимулирует воспаление и разрушение тканей при аутоиммунных заболеваниях, включая ПсА. Показано, что ФНО-α принимает непосредственное участие в развитии псориаза кожи, вызывая активацию Т-лимфоцитов, воспалительную инфильтрацию и пролиферацию кератиноцитов в очагах поражения чешуйчатым лишаем. При ПсА ингибиторы ФНО-α уменьшают активность артрита, энтезита, дактилита, псориаза, а также задерживают рентгенологическое прогрессирование в суставах и улучшают функциональное состояние больных [1].

На современном этапе развития медицины реестр препаратов для лечения псориаза и ПсА – нестероидных противовоспалительных препаратов, базисных противовоспалительных препаратов, внутрисуставных глюкокортикоидов – дополнился эффективными генно-инженерными биологическими препаратами, так называемыми препаратами антицитокиновой терапии [4, 42]. Перспективным направлением в лечении больных ПсА является применение нового ингибитора ФНО-α – голимумаба, разрешенного к применению в России с 2012 года [5]. Голимумаб (симпони®) является человеческим моноклональным антителом, которое предотвращает связывание ФНО-α с его рецепторами, тем самым ингибируя активность цитокина. Особенностями голимумаба являются его высокая аффинность к ФНО-α и стабильность, это позволяет назначать препарат 1 раз в месяц. В российской медицинской литературе практически отсутствуют данные о применении голимумаба для лечения ПсА, в работе [8] описан один клинический случай удачного применения голимумаба при ПС и ПсА.

Цель работы – изучить эффективность и безопасность голимумаба у пациентов, страдающих псориазом и псориатическим артритом в активной фазе и которым по данным МРТ диагностирован асептический некроз головки бедренной кости, а также проводятся курсы внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В пилотном клиническом исследовании приняли участие 14 пациентов в возрасте от 32 до 49 лет (9 мужчин и 5 женщин) с ПсА, у которых было по крайней мере 3 опухших и 3 болезненных сустава, а также диагностированы активный псориаз и ранние стадии АНГБК. Среди пациентов было 5 человек, у которых получен положительный результат типирования аллеля HLA-B27. Положительный тест на HLA-B27 увеличивает риск развития у пациентов какого-либо заболевания из группы спондилоартритов в 20 раз. Псориаз у всех больных диагностирован с детства, ПсА – в среднем через 8,2 года от начала заболевания псориазом, у трех пациентов наблюдался псориаз ногтей наряду с псориатическим поражением кожи. Все пациенты до включения в исследование получали в качестве базового препарата метотрексат. Метотрексат – цитостатическое негормональное средство, относящееся к группе антагонистов фолиевой кислоты. Даже в неболь-

ших дозировках приводит к иммуносупрессивному действию. Пациенты принимали метотрексат по традиционной схеме [2, 4] в течение нескольких лет без достижения стойкой ремиссии как по псориазу, так и по ПсА; при сильных суставных болях периодически принимали различные нестероидные противовоспалительные препараты.

Никто из пациентов ранее не проходил терапию генно-инженерными биологическими препаратами. К моменту перехода на терапию голимумабом у всех обследованных наблюдалось клиническое ухудшение по кожному и суставному синдрому. Больные получали подкожные инъекции голимумаба (симпони®, Baxter Pharmaceutical Solutions, США) каждые 4 недели. Голимумаб вводили в фиксированной дозе 50 мг подкожно с использованием специально разработанной шприц-ручки/аутоинжектора SmartJect [17].

Оценку эффективности лечения ПсА проводили в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR). Критерии ACR20/50/70 изначально разработаны для оценки эффекта терапии при ревматоидном артрите. Обозначения «ACR20», «ACR50» и «ACR70» подразумевают уменьшение числа болезненных суставов и числа припухших суставов на 20, 50 и 70 % соответственно, а также снижение на соответствующий уровень по крайней мере 3 из 5 признаков [29]: суставной боли (по субъективной оценке пациента по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)); активности заболевания (по мнению пациента по ВАШ); активности заболевания (по мнению врача по ВАШ); HAQ-DI (опросник оценки здоровья и индекса инвалидизации); величине острофазовых показателей (по лабораторным тестам – скорости оседания эритроцитов и/или уровню С-реактивного белка). Оценку распространенности псориаза у пациентов проводили в соответствии с индексом PASI75 [1].

Диагноз АНГБК был выставлен всем пациентам по данным МРТ в среднем через 4,5 года от начала ПсА. Диагноз отек костного мозга и АНГБК (I и II стадии) устанавливали в соответствии с критериями ARCO (Association Research Circulation Osseous) [10, 27]. Лечение АНГБК проводили курсами внутрисуставных инъекций смеси перфторана с димексидом, как описано в работах [6, 7]. Бóльшая часть пациентов получали по два курса внутрисуставных инъекций в год. Инъекции в тазобедренный сустав осуществляли под контролем УЗИ (EUB-8500, «Hitachi», Япония). Препараты вводили в полость тазобедренного сустава по 4–5 мл 3–5 раз в неделю в течение 1–2 месяцев. Доступ для внутрисуставного введения определяли индивидуально, с учетом данных МРТ пациента. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 16 от 14.04.2009). Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 12 неделе (после третьей инъекции) у всех пациентов, получавших голимумаб, наблюдали положительную динамику без каких-либо отрицательных побочных явлений. ACR20 был достигнут у 64 % пациентов, ACR50 и ACR70 – у 29 и 7 % больных соответственно. К 24 неделе (после 6 инъекций) ответ в соответствии с критериями ACR20/50/70 составил соответственно 86, 71 и 57 %. К концу 48 недели положительная динамика сохранилась – 93, 86 и 79 % соответственно. Следует отметить, что значительное снижение болевого синдрома практически все пациенты начали отмечать уже после второй инъекции симпони®.

Количество больных, достигших к 12 неделе 75%-го улучшения симптомов псориаза (PASI75), составило 14 % (2 человека). Эти результаты у данных пациентов коррелировали со значениями ACR, таким образом, наиболее успешно динамика процесса развивалась у двух мужчин 32 и 35 лет; у этих же больных лечебный эффект, соответствующий уровню PASI90, был достигнут к 24 неделе и сохранялся в течение года. К 24 неделе PASI75 и выше наблюдали у 79 % пациентов, что позволяет сделать вывод об эффективности проводимой терапии у 93 % обследованных. К 48 неделе все пациенты прошли по 2 курса внутрисуставных инъекций перфторана с димексидом. На контрольных МР-томограммах у всех пациентов отмечено отсутствие отека костного мозга и прогресса деструктивных изменений костной ткани. У семи человек (50 %) к 48 неделе по МРТ отмечены асептический некроз в стадии восстановления и снижение степени АНГБК.

На фоне лечения голимумабом наблюдалось уменьшение числа болезненных и припухших суставов более чем на 70 % к 24 неделе. Отмечена высокая эффективность этого нового ингибитора ФНО-α по критериям ACR и PASI, что позволяет рекомендовать его больным с полиартикулярной формой ПсА и разными типами псориаза. Переносимость голимумаба была оценена нами как хорошая, ни один из пациентов не отметил никаких побочных эффектов и ухудшения состояния при переходе от метотрексата к голимумабу в течение года наблюдений.

Псориаз и ПсА являются распространенными патологическими состояниями, которые отрицательно влияют на качество жизни и связаны с серьезными сопутствующими заболеваниями. В механизмы развития заболевания вовлечены местные и системные хронические воспалительные процессы. Псориаз, как уже было упомянуто выше, является хроническим иммунологически обусловленным системным расстройством с распространенностью во всем мире 0,9–8,5 % [16, 38]. Он сопровождается устойчивым воспалением и эпидермальной гиперплазией, что в конечном итоге приводит к стойким поражениям кожного покрова, которые обычно расположены на голове, локтях, коленях, пуповине и поясничной области [26, 36, 44]. Псориаз действует на пациентов как физически, так и психологически, при этом больные сообщают о снижении физической и умственной активности, сравнимой с тем, что наблюдается при таких заболеваниях, как рак, артрит, сердечные заболевания и депрессия [30, 31], и приводит к заметному ухудшению качества жизни [41].

ПсА – форма серонегативных спондилоартропатий, которая поражает примерно 6–42 % пациентов с псориазом и 0,02–2,8 % населения в мире с широким разнообразием проявлений в различных этнических группах и народах [14, 19, 30]. ПсА обычно сопряжен с определенным спектром болезненных состояний, включая усталость, неудобство в повседневной жизни, снижение физической активности, повышение тяжести течения сопутствующих заболеваний, тревогу и связанную с болезнью депрессию [15, 20, 32, 34, 37]. Ранняя диагностика и адекватные схемы терапевтических назначений могут предотвратить развитие псориаза и его типичного тяжелого осложнения ПсА, они необходимы для практикующих врачей [33]. При этих патологических состояниях наблюдается повышение концентрации ФНО-α в биологических средах и тканях организма, в частности, в очагах псориаза, синовиальной оболочке, энтезах, синовиальной жидкости и крови, которое соответствует степени активности воспалительного процесса. Показано, что уровень ФНО-α в тканях и биологических жидкостях при псориазе и ПсА гораздо больше, чем при ревматоидном артрите, а потому кроме поражения периферических суставов у таких пациентов достаточно быстро прогрессирует и такое деструктивное поражение крупных суставов, как асептический некроз тазобедренного сустава.

В последнее десятилетие введение агентов, нацеленных на провоспалительные цитокины, в частности ФНО-α, открыло новые горизонты для пациентов и ревматологов в лечении псориаза и ПсА, а также других ревматических заболеваний [12, 18, 43, 40]. На сегодняшний день различные блокаторы ФНО-α продемонстрировали эффективность в отношении клинических проявлений псориаза и ПсА [9, 23, 28, 29], их введение значительно замедляет развитие эрозивно-деструктивных повреждений в суставах [22]. Голимумаб является пятым после этанерцепта (энбрел®), инфликсимаба (ремикейд®), адалимумаба (хумира®) и цертолизумаба пэгол (симзия®) ингибитором ФНО-α, который назначают при лечении ревматоидных заболеваний, прежде всего ревматоидного артрита, ПсА и анкилозирующего спондилита. Препараты, которые нацелены на уменьшение активности ФНО-α, проявляют значительный положительный эффект и способствуют уменьшению проявлений артрита, энтезита, дактилита, спондилита, поражений кожи и ногтей; ингибируют деструктивные процессы и, соответственно, повышают качество жизни пациентов.

Как отмечено выше, высокая аффинность голимумаба к ФНО-α и стабильность позволяют назначать препарат реже, чем предшествующие ему генно-инженерные биологические препараты. Безопасность и эффективность голимумаба, используемого для уменьшения признаков и симптомов умеренного и активного псориаза и связанного с ним ПсА, были оценены в исследовании GO-REVEAL [23], в котором, наряду с преимуществами препарата, показано долгосрочное сохранение достигнутого положительного эффекта терапии [24]. Голимумаб ингибировал развитие структурных костных повреждений (контрольные рентгеновские снимки на 24-й и 52-й неделе), при этом достигнутые в течение года суставные и кожные улучшения сохранились на 104-й неделе наблюдений. В настоящее время голимумаб (монотерапия или в комплексе с метотрексатом) является препаратом лучшего выбора для лечения умеренного и активного псориаза и ПсА у взрослых с отсутствием эффекта или непереносимостью других лекарственных средств, в том числе препаратов базовой терапии. Однако следует отметить, что голимумаб – это наименее изученный препарат для терапии псориаза и ПсА [23, 24], а потому необходимо проведение дополнительных исследований по изучению его возможностей, особенно в комплексных терапевтических схемах. В России данных о проведении таких исследований нет. В работе [8] описан удачный клинический случай лечения псориаза и ПсА у пациента с длительностью патологии более 20 лет. Терапию проводили по комплексной схеме с использованием симпони® (50 мг) вместе с методжектом (15 мг в неделю). Авторы отмечают значительную положительную динамику уже

после 6-й инъекции голимумаба, которая выражалась в исчезновении скованности в суставах, повышении физической активности пациента, снижении активности кожного процесса (уменьшение инфильтрации, гиперемии и шелушения). Пациент отметил снижение болевого синдрома уже после первой инъекции голимумаба, это совпадает с ощущениями у большинства пациентов и в нашем исследовании.

Нами также отмечается прекрасный результат совместного применения голимумаба и внутрисуставных инъекций смеси перфторана с димексидом у пациентов с псориазом, ПсА и АНГБК. В сроки наблюдения 1 год достигнута динамика показателей активности ПсА и псориаза, ACR20/50/75 и PASI75, гораздо выше, чем в работе [24], что, вероятно, может быть объяснено синергетическим эффектом совместного применения голимумаба и смеси перфторана с димексидом. Без отрицательных побочных эффектов в течение года у всех 14 пациентов остановлено прогрессирование деструктивного процесса в тазобедренном суставе, у 7 (50 %) пациентов по МРТ отмечен асептический некроз в стадии восстановления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш опыт, хотя и был предварительным, продемонстрировал у всех пациентов клиническую эффективность терапии голимумабом. Использование симпони® в дозе 50 мг, вводимого подкожно один раз в четыре недели, продемонстрировало положительную динамику как кожного, так и суставного синдромов у большинства (85,7 %) пациентов с псориазом и псориатическим артритом уже через 12 недель от начала терапии, т.е. после трех инъекций, что, соответственно, привело к повышению качества жизни больных. Более того, показано, что лечение голимумабом совместимо с курсами внутрисуставных инъекций лекарственной смеси перфторана с димексидом в тазобедренный сустав у пациентов с ранними стадиями асептического некроза; положительная динамика выражается в ингибировании деструктивных изменений костной ткани и снятии отека костного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бадокин В.В.* Перспективы применения ингибиторов ФНО-α при псориазе и псориатическом артрите // Клин. фармакология и терапия. 2005. 14. (1). 76–79.

2. *Бадокин В.В.* Псориатический артрит (клиника, диагностика, лечение) // Науч.-практ. ревматология. 2006. 44. (2s). 65–77.

3. *Бадокин В.В.* Фактор некроза опухоли-альфа – основная мишень патогенетической терапии псориаза и псориатического артрита // Дерматология. 2006. (1). 27–31.

4. *Бунчук Н.В., Бадокин В.В., Коротаева Т.В.* Псориатический артрит // Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. 355–366.

5. *Коротаева Т.В.* Результаты оценки эффективности и безопасности нового ингибитора фактора некроза опухоли α – голимумаба в лечении псориатического артрита // Науч.-практ. ревматология. 2012. (3, Прил. 3). 17–22.

6. Пат. 2487736 РФ. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости / А.Г. Шушарин, М.П. Половинка, В.В. Морозов. Опубл. 20.07.2013.

7. *Шушарин А.Г., Половинка М.П., Прохоренко В.М.* Оценка эффективности лечения асептического некроза головки бедренной кости // Сиб. науч. мед. журн. 2015. 35. (3). 53–58.

8. *Стешенко И.Г., Калягин А.Н.* Возможности терапии распространенного псориаза кожи и псориатического артрита с использованием блокатора ФНО-α (голимумаба) // Соврем. пробл. ревматологии. 2014. 6. (6). 57–61.

9. *Antoni C., Krueger G.G., de Vlam K. et al.* Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial // Ann. Rheum. Dis. 2005. 64. (8). 1150–1157.

10. ARCO (Association Research Circulation Osseous): committee on terminology and classification // ARCO News. 1992. 4. 41–46.

11. *Christophers E.* Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum // Clin. Exp. Dermatol. 2001. 26. (4). 314–320.

12. *Fiocco U., Sfriso P., Oliviero F. et al.* Blockade of intra-articular TNF in peripheral spondyloarthritis: its relevance to clinical scores, quantitative imaging and synovial fluid and synovial tissue biomarkers // Joint Bone Spine. 2013. 80. 165–170.

13. *Fitzgerald O., Dougados M.* Psoriatic arthritis: one or more diseases? // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2006. 20. (3). 435–450.

14. *Gladman D.D., Antoni C., Mease P. et al.* Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome // Ann. Rheum. Dis. 2005. 64. (Suppl. 2). ii14–ii17.

15. *Haroon M., Gallagher P., Heffernan E. et al.* High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease // J. Rheumatol. 2014. 41. (7). 1357–1365.

16. *Helmick C.G., Lee-Han H., Hirsch S.C. et al.* Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003–2006 and 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Surveys // Am. J. Prev. Med. 2014. 47. (1). 37–45.

17. *Hussar D.A.* New drugs: *Golimumab,* besifloxacin hydrochloride, and artemether / lumefantrine // J. Am. Pharm. Ass. 2009. 49. (4). 570–573.

18. *Huynh D., Kavanaugh A*. Psoriatic arthritis: current therapy and future directions // Expert Opin Pharmacother. 2013. 14. 1755–1764.

19. *Ibrahim G., Waxman R., Helliwell P.S*. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis // Arthritis Rheum. 2009. 61. (10). 1373–1378.

20. *Jamnitski A., Symmons D., Peters M.J. et al*. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review // Ann. Rheum. Dis. 2013. 72. (2). 211–216.

21. *Kane D., Stafford L., Bresnihan B. et al.* A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience // Rheumatology. 2003. 42. (12). 1460–1468.

22. *Kavanaugh A., Antoni C.E., Gladman D. et al*. The infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year // 2006. 65. (8). 1038–1043.

23. *Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. et al.* Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study // Arthritis Rheum. 2009. 60. (4). 976–986.

24. *Kavanaugh A., McInnes I.B., Mease P. et al.* Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study) // Ann. Rheum. Dis. 2014. 73. (9). 1689–1694.

25. *Lebwohl M*. Psoriasis // Lancet. 2003. 361. (9364). 1197–1204.

26. *Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G.* Pathogenesis and therapy of psoriasis // Nature. 2007. 445. (7130). 866–873.

27. *Martínez-Ferrer M.A., Peris P., Guañabens N*. Osteonecrosis. What is new? // Reumatol. Clin. 2007. 3. (2). 78–84.

28. *Mease P.J., Kivitz A.J., Burch F.X. et al.* Etanercept treatment of psoriatic arthritis – Safety, efficacy, and effect on disease progression // Arthritis Rheum. 2004. 50. (7). 2264–2272.

29. *Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T. et al*. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis – Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2005. 52. (10). 3279–3289.

30. *Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R. et al*. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. 58. (5). 826–850.

31. *Meyer N., Paul C., Feneron D. et al*. Psoriasis: an epidemiological evaluation of disease burden in 590 patients // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2010. 24. (9). 1075–1082.

32. *Mcdonough E., Ayearst R., Eder L. et al*. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors // J. Rheumatol. 2014. 41. (5). 887–896.

33. *McLaughlin M., Ostör A*. Early treatment of psoriatic arthritis improves prognosis // Practitioner. 2014. 258. (1777). 21–24.

34. *Minnock P., Kirwan J., Veale D. et al.* Fatigue is an independent outcome measure and is sensitive to change in patients with psoriatic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2010. 28. (3). 401–404.

35. *Myers W., Opeola M., Gottlieb A.B*. Common clinical features and disease mechanisms of psoriasis and psoriatic arthritis // Curr. Rheumatol. Rep. 2004. 6. (4). 306–313.

36. *Nograles K.E., Davidovici B., Krueger J.G.* New insights in the immunologic basis of psoriasis // Semin. Cutan. Med. Surg. 2010. 29. (1). 3–9.

37. *Ogdie A., Schwartzman S., Eder L. et al.* Comprehensive treatment of psoriatic arthritis: managing comorbidities and extraarticular manifestations // J. Rheumatol. 2014. 41. (11). 2315–2322.

38. *Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E. et al*. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence // J. Invest. Dermatol. 2013. 133. (2). 377–385.

39. *Prinz J*. The role of T cells in psoriasis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2003. 17. (3). 257–270.

40. *Punzi L., Podswiadek M., Sfriso P. et al*. Pathogenetic and clinical rationale for TNF-blocking therapy in psoriatic arthritis // Autoimmun. Rev. 2007. 6. 524–528.

41. *Rapp S.R., Feldman S.R., Exum M.L. et al*. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases // J. Am. Acad. Dermatol. 1999. 41. (3, Pt. 1). 401–407.

42. *Raychaudhuri S.P., Wilken R., Sukhov A.C. et al.* Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies // J. Autoimmun. 2017. 76. 21–37.

43. *Scarpa R., Atteno M., Lubrano E. et al*. The effectiveness and safety of TNF-alpha blockers in the treatment of early psoriatic arthritis: an Italian multicentre longitudinal observational pilot study // Clin. Rheumatol. 2011. 30. 1063–1067.

44. *Schön M.P., Boehncke W.H.* Psoriasis // N. Engl. J. Med. 2005. 352. (18). 1899–1912.

45. *Sukhov A., Adamopoulos I.E., Maverakis E.* Interactions of the immune system with skin and bone tissue in psoriatic arthritis: a comprehensive review // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2016. 51. (1). 87–99.

GOLIMUMAB, TNF-α INHIBITOR, IN INTEGRATED METHODS OF THE TREATMENT OF AVASCULAR NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Alexey Gennadievich SHUSHARIN[1], Marina Pavlovna POLOVINKA[2], Valeriy Mikhaylovich PROKHORENKO[3]

[1] *Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentiev av., 8

[2] *Novosibirsk State University*
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2

[3] *Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17

Aim of the study – to investigate the efficacy and safety of golimumab in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the active phase, to which aseptic necrosis of the femoral head was diagnosed by MRI and who held courses with intra-articular injections of perftoran and dimexide. **Material and methods.** In a pilot clinical study, adult patients (n = 14) aged 32–49 (9 men and 5 women) with PsA, active Ps and early stages of aseptic necrosis of the femoral head took part. Ps in all patients has been diagnosed since childhood; PsA is diagnosed on average 8.2 years after the onset of Ps. All patients were given methotrexate as a baseline before enrollment. Evaluation of the effectiveness of treatment for PsA was performed in accordance with the criteria of the American College of Rheumatology (ACR), assessment of the prevalence of Ps in patients was carried out in accordance with the PASI75. **Results and discussion**. Evaluation of the results of golimumab therapy was performed at 12, 24 and 48 weeks. At week 12, ACR20 was achieved in 64 % of patients, ACR50 and ACR70 in 29 and 7 % of patients, respectively. By week 24 (after 6 injections), the response according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR20/50/70) was 86, 71 and 57 %, respectively. By the end of the 48th week the positive dynamics persisted: ACR 20/50/70 – 93, 86 and 79 %, respectively. The number of patients reached by the 12th week of PASI75 was 14 %. In 7 patients (50 %), aseptic necrosis in the stage of recovery, and a decrease in the degree of ANFH were observed by week 48 with MRI. **Conclusion**. Our experience has demonstrated the clinical effectiveness of golimumab therapy in all patients. In the majority (85.7 %) patients with psoriasis and psoriatic arthritis, a significant positive dynamics was achieved already 24 weeks after the start of therapy. It has been shown that treatment with golimumab is compatible with the courses of intraarticular injections of a drug mixture of perftoran and dimexide in the hip joint in patients with early stages of aseptic necrosis; positive dynamics is expressed in the inhibition of destructive changes in bone tissue and removal of edema of the bone marrow.

Key words: psoriatic arthritis, psoriasis, golimumab, aseptic necrosis of the femoral head, intra-articular injections under ultrasound control, perftoran, dimexide.

Shusharin A.G. *– candidate of medical sciences, head of the laboratory of regenerative medicine, assistant professor, e-mail: shurin54@yandex.ru*
Polovinka M.P. *– candidate of chemical sciences, associate professor of the department of organic chemistry, e-mail: marinapolovinka@yandex.ru*
Prokhorenko V.M. *– doctor of medical sciences, deputy director for research and clinical work, scientific director of the clinic of arthroplasty and endoscopic, professor, e-mail: vprohorenko@niito.ru*

УДК 616.833-002-031.14

ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ И НИЗКОЧАСТОТНАЯ ТРАНСКОЖНАЯ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Мустафа АЛЬ ЗАМИЛ[1], Инесса Анатольевна МИНЕНКО[2]

[1] *Клиника мозга и позвоночника*
142100, г. Подольск, Революционный просп., 18

[2] *Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России*
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8

До настоящего времени не установлены определенные критерии и алгоритмы для применения транскожной электронейростимуляции (ТЭНС) в зависимости от частоты применяемого тока при лечении дистальной полинейропатии нижних конечностей (ДПНК) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Цель настоящего исследования – провести сравнительный анализ высокочастотной (ВЧ) и низкочастотной транскожной электронейростимуляции (НЧ ТЭНС) при лечении ДПНК. **Материал и методы.** Обследованы 187 пациентов (97 мужчин и 90 женщин) с подтвержденным диагнозом ДПНК при СД2. Пациенты контрольной группы прошли курс стандартной медикаментозной терапии, пациенты основной группы дополнительно получали курсы НЧ ТЭНС и ВЧ ТЭНС. **Результаты.** При лечении сенсорного и моторного дефицита у пациентов с ДПНК при СД2 более эффективно применение НЧ ТЭНС, чем ВЧ ТЭНС, в то время как при лечении нейропатического болевого синдрома ВЧ ТЭНС обладает более выраженным анальгезирующим эффектом, чем НЧ ТЭНС.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, транскожная электронейростимуляция, акупунктура, нейропатический болевой синдром, негативные сенсорные симптомы.

Особое место среди немедикаментозных методов лечения занимает транскожная электронейростимуляция (ТЭНС). Эффективность данного метода при лечении дистальной полиневропатии нижних конечностей (ДПНК) при сахарном диабете 2 типа (СД2) подтверждена многочисленными клиническими и научными исследованиями [4–6]. Тем не менее до настоящего времени динамика сенсорных и моторных проявлений ДПНК в зависимости от характеристики применяемого тока при проведении ТЭНС изучена недостаточно. В связи с этим до сих пор не разработаны патогенетически обоснованные методы комбинированного применения различных модальностей ТЭНС при лечении клинических проявлений ДПНК в сочетании со стандартной медикаментозной терапией.

Цель исследования – научное обоснование, разработка и оценка клинической эффективности комплексного индивидуально ориентированного метода лечения ДПНК при СД2 с включением транскожной электронейростимуляции различной модальности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением с 2010 по 2016 г. в городских поликлиниках № 11 и № 158, Эндокринологическом центре Управления здравоохранения Юго-Западного административного округа г. Москвы и в Клинике мозга и позвоночника г. Подольска находилось 187 пациентов (97 женщин и 90 мужчин) с диагнозом СД2, страдающих клиническими проявлениями ДПНК с выраженным нейропатическим болевым синдромом. Возраст пациентов варьировал от 25 до 55 лет (48 ± 5,6 года). У всех пациентов признаки ДПНК развивались после манифестации СД2. В исследование вошли только пациенты с отсутствием отличных от СД2 этиологических фак-

Аль Замил М. *– к.м.н., врач-невролог, врач функциональной диагностики, рефлексотерапевт, e-mail: alzamil@mail.ru*
Миненко И.А. *– д.м.н., проф. кафедры нелекарственных методов лечения и клинической физиологии, e-mail: kuz-inna@mail.ru*

торов, которые могли быть причиной развития ДПНК. Диагноз СД2 установлен врачами-эндокринологами на основании лабораторных данных в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД. В исследование были включены только пациенты с компенсированной формой СД2 с уровнем гликозилированного гемоглобина, не превышающим 7 % [1]. В исследование вошли только лица с подтвержденным диагнозом ДПНК и при наличии подтвержденного выраженного нейропатического болевого синдрома [3]. Были исключены пациенты с нервными и соматическими заболеваниями, которые могли повлиять на клинический и нейрофизиологический статус исследованных конечностей, и при наличии противопоказаний к проводимым процедурам.

В зависимости от формы лечения больные были разделены на две группы: контрольная группа и основная группа (ОГ). Пациенты контрольной группы прошли исключительно стандартную медикаментозную терапию с применением сосудистой (трентал по 100 мг 3 раза в день), антиоксидантной (берлитион 600 мг утром) и анальгезирующей (дулоксетин 60 мг в день) терапии. Медикаментозная терапия проводилась в течение двух месяцев. Пациенты ОГ дополнительно к стандартной медикаментозной терапии прошли курс ТЭНС. В зависимости от вида применяемого ТЭНС ОГ была разделена на четыре подгруппы: 1-я подгруппа (37 человек) прошла курс стабильной низкочастотной ТЭНС (НЧ ТЭНС), 2-я подгруппа (38 пациентов) – курс лабильной НЧ ТЭНС, 3-я подгруппа (36 больных) – курс стабильной высокочастотной ТЭНС (ВЧ ТЭНЧ), 4-я подгруппа ОГ (39 пациентов) – курс лабильной ВЧ ТЭНС.

При исследовании сенсорной системы была изучена выраженность вибрационной, тактильной, температурной и болевой чувствительности по 5-балльной шкале: снижение чувствительности на уровне пальцев соответствует одному баллу, на уровне средней линии стопы – двум баллам, на уровне голеностопного сустава – трем баллам, на уровне средней голени – четырем баллам и на уровне коленного сустава – пяти баллам. Тактильная и протективная чувствительность тестировалась с помощью монофиламентов Семмз – Вайнштейна 10 г серии 5,07 («NCM», США), температурная – с помощью теотерма «Thio-Therm» («NeueMedizintechnic GMBH», Германия), болевая – с помощью специальной ручки Нейропен «Neuropen» и стерильных игл «Neurotips» («OwenMuford», США). Вибрационная чувствительность была изучена с помощью градуированного камертона «Riedel-Siefert» («Kicher & Wilhelm», Германия) 128 Гц, который прикладывали к костным выступам концевой фаланги большого пальца стопы и медиальной поверхности пяточных костей при исследовании нижних конечностей. Моторную сферу тестировали путем определения силы стопы при сгибании и разгибании по 5-балльной шкале (табл. 1). Выраженность нейропатического болевого синдрома была изучена с помощью нейропатического болевого диагностического опросника (neuropathic pain diagnostic questionnaire, DN4) (табл. 2) и 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [8]. При этом у всех пациентов выраженность нейропатического болевого синдрома по шкале DN4 была более 4, а по шкале ВАШ – более 5 баллов (7,4 ± 0,15 и 6,7 ± 0,24 балла соответственно).

ТЭНС проводилась на аппарате «СТИМУЛ» научно-медицинской фирмы МБН (регистрационное удостоверение № ТУ 9441-016-42882497-2004) с помощью четырех методов.

Стабильная НЧ ТЭНС. Катод площадью 1 $см^2$ фиксировался над проксимальным, анод площадью 1 $см^2$ – над дистальным отделом не-

Таблица 1

Оценка мышечной силы по 5-балльной шкале

Критерий	Количество баллов
Движение в полном объеме под действием силы тяжести с максимальным внешним противодействием	5
Движение в полном объеме под действием силы тяжести при небольшом внешнем противодействии	4
Движение в полном объеме под действием только силы тяжести	3
Движение в полном объеме в плоскости, параллельной по отношению к Земле (движение без преодоления силы тяжести), при удобном расположении с упором на скользкую поверхность	2
Ощущение напряжения при попытке произвольного движения	1
Отсутствие признаков напряжения при попытке произвольного движения	0

Таблица 2

Опросник DN4 для диагностики вида боли

Вопрос 1: соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?		
	Да	Нет
1. Ощущение жжения		
2. Болезненное ощущение холода		
3. Ощущение как от ударов током		
Вопрос 2: Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?		
	Да	Нет
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек		
5. Покалыванием		
6. Онемением		
7. Зудом		
ОСМОТР ПАЦИЕНТА		
Вопрос 3: Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:		
	Да	Нет
8. Пониженная чувствительность к прикосновению		
9. Пониженная чувствительность к покалыванию		
Вопрос 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации?		
	Да	Нет
10. Проведя в этой области кисточкой		

Примечание. Если сумма баллов (количество ответов «Да») составляет 4 и более, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической, или имеется нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).

рва. Стимуляция одного нерва выполнялась непрерывно в течение 2 мин и повторялась 3 раза с 30-секундными паузами между периодами стимуляции. Проводилась стимуляция малоберцовых и большеберцовых нервов под контролем регистрированного М-ответа в активной точке короткого разгибателя пальцев (m. extensor digitorum brevis) при стимуляции малоберцового нерва и в активной точке мышцы, отводящей большой палец стопы (m. abductor hallucis), при стимуляции большеберцового нерва. Экспозиция процедур стимуляции четырех нервов составляла 30 мин. Процедуру проводили в положении на спине при стимуляции малоберцовых нервов и в положении на животе при стимуляции большеберцовых нервов. Курс составлял 15 процедур, проводимых через день. Характеристика тока: монофазный, прямоугольный с частотой 1 Гц и длительностью 0,2 мс, амплитуда регулируется индивидуально от 5 до 50 мА до достижения безболезненного мышечного сокращения.

Лабильная НЧ ТЭНС. Катод площадью 1 см^2 фиксировался над проксимальным отделом нерва. Анод формой, напоминающей ручку, площадью 1 см^2 оставляли нефиксированным и перемещали по ходу стимулируемого нерва от проксимального отдела в дистальное направление каждые 10 см. В каждой точке стимуляцию проводили в течение 20 с и повторяли 3 раза с 30-секундными паузами между периодами стимуляции. Точки стимуляции нервов, экспозиция, процедура стимуляции, курс и характеристика тока аналогичны описанным выше.

Стабильная ВЧ ТЭНС. Анод площадью 1 см^2 фиксировался над проксимальным, катод площадью 1 см^2 – над дистальным отделом нерва. Стимуляция одного нерва проводилась в течение 2 мин и повторялась 3 раза с 30-секундными паузами между периодами стимуляции. Проводилась стимуляция малоберцовых и большеберцовых нервов, процедура начиналась, как при проведении НЧ ТЭНС, и после регистрации М-ответа происходила смена полярности стимулирующих электродов для дальнейшего проведении ВЧ ТЭНС. Экспозиция, процедура стимуляции и курс аналогичны описанным выше. Характеристика тока: монофазный, прямоугольный с частотой 100 Гц и длительностью 100 мкс. Стимуляция имела прерывистый характер с длительностью цикла стимуляции 300 мс, частота циклов 1 Гц. Амплитуда регулируется индивидуально от 5 до 50 мА до достижения безболезненных сенсорных ощущений.

Лабильная ВЧ ТЭНС. Анод площадью 1 см^2 фиксировался над проксимальным отделом нерва. Катод формой, напоминающей ручку, площадью 1 см^2 оставляли нефиксированным и перемещали по ходу стимулируемого нерва от проксимального отдела в дистальное направление каждые 5 см в зонах локализации болевого синдрома. В каждой точке стимуляцию проводили в течение 20 с и повторяли 3 раза с 30-секундными паузами между периодами стимуляции. Выполнялась стимуляция малоберцовых и большеберцовых нервов, процедура начиналась, как при проведении НЧ ТЭНС, и после регистрации М-ответа происходила смена полярности стимулирующих электродов для дальнейшего проведении ВЧ ТЭНС. Экспозиция, процедура стимуляции и курс аналогичны описанным выше; характеристика тока, характер стимуляции и регулировка амплитуды – как при стабильной ВЧ ТЭНС.

При статистической обработке результатов исследования определялись средние величины вариационного ряда: среднее арифметическое значение (M) и стандартная ошибка среднего (m), данные представлены в виде $M \pm m$. Применялся разностный метод с вычислением t-критерия достоверности различия результатов по Стьюденту.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения выраженность негативных сенсорных симптомов в контрольной группе и всех подгруппах ОГ статистически значимо не различалась (табл. 3). После лечения достигнуто статистически значимое снижение выраженности температурной, тактильной и болевой гипестезии в контрольной группе и во всех подгруппах ОГ. В то же время значимое уменьшение вибрационной гипестезии было отмечено только на фоне применения НЧ ТЭНС. При проведении сравнительного анализа между различными подгруппами ОГ обнаружено, что снижение температурной, тактильной и болевой гипестезии непосредствен-

Таблица 3

Динамика негативных сенсорных симптомов при лечении ДПНК в зависимости от характеристики применяемого тока (баллы)

Группа	До лечения	После лечения
Вибрационная гипестезия		
Контрольная группа	3,2 ± 0,15	3,2 ± 0,15"
НЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	3,1 ± 0,14	2,9 ± 0,12#,"
НЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	3,2 ± 0,13	2,5 ± 0,12*,#
ВЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	3,2 ± 0,12	3,2 ± 0,13"
ВЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	3,2 ± 0,15	3,2 ± 0,14"
Температурная гипестезия		
Контрольная группа	2,5 ± 0,16	2,0 ± 0,14*,
НЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	2,6 ± 0,15	1,5 ± 0,09*,#,"
НЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	2,6 ± 0,14	1,0 ± 0,09*,#
ВЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	2,6 ± 0,16	1,8 ± 0,12*,"
ВЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	2,5 ± 0,14	1,9 ± 0,11*,"
Тактильная гипестезия		
Контрольная группа	2,3 ± 0,16	1,8 ± 0,13*,"
НЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	2,4 ± 0,13	1,5 ± 0,08*,#,"
НЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	2,4 ± 0,12	1,2 ± 0,07*,#
ВЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	2,3 ± 0,13	1,8 ± 0,08*,"
ВЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	2,2 ± 0,12	1,9 ± 0,09*,"
Болевая гипестезия		
Контрольная группа	2,2 ± 0,13	1,7 ± 0,11*,"
НЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	2,1 ± 0,13	1,4 ± 0,08*,#,"
НЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	2,2 ± 0,11	1,0 ± 0,07*,#
ВЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	2,1 ± 0,12	1,8 ± 0,09*,"
ВЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	2,1 ± 0,12	1,7 ± 0,09*,"

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5 обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – до лечения, # – пациентов контрольной группы, " – пациентов группы «лабильная НЧ ТЭНС».

Таблица 4

Динамика пареза стопы при лечении ДПНК в зависимости от характеристики применяемого тока (баллы)

Группа	До лечения			После лечения		
	Сила	%	*n*	Сила	%	*n*
При разгибании стопы						
Контрольная группа	3,6 ± 0,17	16,1	10	3,7 ± 0,17	16,1	10
НЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	3,5 ± 0,20	16,1	10	3,9 ± 0,20	14,5	9
НЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	3,4 ± 0,26	14,1	9	4,6 ± 0,32*,#	10,9	7
ВЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	3,6 ± 0,28	15,6	10	3,7 ± 0,25	15,6	10
ВЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	3,5 ± 0,26	15,2	10	3,7 ± 0,22	15,2	10
При сгибании стопы						
Контрольная группа	3,8 ± 0,2	12,9	8	3,9 ± 0,12	12,9	8
НЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	3,8 ± 0,22	12,9	8	4,2 ± 0,11	11,3	7
НЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	3,9 ± 0,22	14,1	9	4,6 ± 0,54*,#	9,40	6
ВЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	3,9 ± 0,21	12,5	8	4 ± 0,3	12,5	8
ВЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	3,9 ± 0,19	12,1	8	3,9 ± 0,23	12,1	8

Таблица 5

Динамика болевого синдрома при лечении ДПНК в зависимости от характеристики применяемого тока (баллы)

Группа	До лечения	После лечения
Контрольная группа	6,5 ± 0,17	4,7 ± 0,17*,"
НЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	6,8 ± 0,2	3,4 ± 0,2*,#,"
НЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	6,5 ± 0,26	3,6 ± 0,32*,#,"
ВЧ ТЭНС, стабильная стимуляция	7,2 ± 0,28	4,3 ± 0,29*,#,"
ВЧ ТЭНС, лабильная стимуляция	6,5 ± 0,26	1,7 ± 0,22*,#

но после проведения курса лабильной НЧ ТЭНС оказалось существенно более выраженным по сравнению с применением стабильной НЧ ТЭНС (на 33,3, 20,0 и 28,6 % соответственно, $p < 0,05$), стабильной ВЧ ТЭНС (на 44,4, 33,3 и 44,4 % соответственно, $p < 0,05$) и лабильной ВЧ ТЭНС (на 47,3, 36,8 и 41,2 % соответственно, $p < 0,05$). Показатели температурной, тактильной и болевой гипестезии после применения стабильной НЧ ТЭНС также снизились в большей мере, чем при назначении стабильной ВЧ ТЭНС (на 16,7, 16,7 и 22,2 % соответственно) и лабильной ВЧ ТЭНС (на 21,1, 21,1 и 17,6 % соответственно). Исходя из полученных данных, можно прийти к заключению, что на фоне применения НЧ ТЭНС негативные сенсорные симптомы регрессировали в большей степени, чем при назначении ВЧ ТЭНС. При этом лабильная форма НЧ ТЭНС оказалась более эффективной в регрессии сенсорных нарушений, чем стабильная НЧ ТЭНС.

Моторный дефицит при разгибании в контрольной группе и подгруппах ОГ был выявлен в среднем в 13,1 % ($n = 49$) конечностей при разгибании и в 10,9 % ($n = 41$) конечностей при сгибании. При изучении динамики пареза стопы (табл. 4) установлено статистически значимое улучшение моторной силы при ее разгибании после проведения курса лабильной НЧ ТЭНС с улучшением значения этого показателя на 31,4 % ($p < 0,05$). Важно отметить, что повышение силы мышц стопы при сгибании составило 17,9 % ($p > 0,05$). Удалось также выявить тенденцию улучшения силы стопы при разгибании и сгибании на 11,4 и 10,5 % соответственно ($p > 0,05$) на фоне применения стабильной НЧ ТЭНС. Из вышеуказанного можно констатировать, что восстановлению моторного дефицита в большей мере способствует применение НЧ ТЭНС, чем ВЧ ТЭНС. При этом статистически значимое улучшение показателей моторной сферы было выявлено только при применении лабильной НЧ ТЭНС.

Снижение выраженности болевого синдрома на фоне лечения имело достоверный характер в контрольной группе и во всех подгруппах ОГ (табл. 5). При сравнении подгрупп основной группы установлено, что уменьшение интенсив-

ности болевого синдрома на фоне применения лабильной ВЧ ТЭНС достоверно превосходит анальгезирующий эффект НЧ ТЭНС (на 51,4 %). При этом лабильная ВЧ ТЭНС оказывает на 60,5 % более выраженный анальгезирующий эффект, чем стабильная ВЧ ТЭНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам данного исследования можно констатировать, что при лечении сенсорного и моторного дефицита у пациентов с ДПНК более эффективно применение НЧ ТЭНС, чем ВЧ ТЭНС, в то время как лабильная ВЧ ТЭНС обладает более выраженным анальгезирующим эффектом, чем НЧ ТЭНС, при лечении нейропатического болевого синдрома у пациентов с СД2. При этом новая модификация лабильной стимуляции нервов с перемещением анода с проксимального направления в дистальное [2] оказывает больший лечебный эффект, чем стабильная стимуляция.

По нашему мнению, высокая эффективность НЧ монофазной ТЭНС [2] в восстановлении сенсорного и моторного дефицита у пациентов с ДПНК обусловлена улучшением проводимости по нерву за счет разблокировки натрий-калиевых каналов, находящихся в состоянии торможения, и возбуждением спящих нейронов за счет высокой амплитуды тока. Важно отметить, что НЧ высокоамплитудная электронейростимуляция вызывает активацию сенсорной коры с повышением ее порога чувствительности и расширяет зону ее восприятия к поступающим слабым импульсам. Кроме того, моторный дефицит больше регрессирует за счет гипертрофии мышечных волокон в сохранившихся двигательных единицах [6]. Преимущество ВЧ ТЭНС перед НЧ ТЭНС заключается в возбуждении клеток желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга, обладающих тормозящим эффектом на поступающие импульсы по ноцицептивным афферентам, с достижением более выраженного анальгезирующего эффекта при лечении выраженного нейропатического болевого синдрома [5, 7].

Лабильная стимуляция имеет более выраженный терапевтический эффект, чем стабильная, за счет предупреждения развития привыкания нервных структур к электростимуляции, расширения зоны электрического поля между проксимальными и дистальными точками пораженного нерва, что приводит к усилению интрааксонального транспорта и увеличению притока крови по артериям и венам над всей поверхностью измененного нерва, способствуя большему регенерирующему и противовоспалительному эффектам.

Результаты данной работы позволяют предложить применение лабильной НЧ ТЭНС при наличии сенсорного и моторного дефицита и лабильной ВЧ ТЭНС при наличии выраженного нейропатического болевого синдрома у пациентов с ДПНК при СД2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова. М.: Информполиграф, 2013. 120 с.

2. Патент 2596714 РФ. Способ лечения диабетических дистальных сенсомоторных полиневропатий / Аль Замил М.К.М.Д. Опубл. 09.10.2016.

3. *Шнайдер Н.А., Петрова М.М*. Диагностика диабетической нейропатии. М.: Медика, 2014. 88 с.

4. *Kılınç M., Livanelioğlu A., Yıldırım S.A., Tan E*. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain // J. Rehabil. Med. 2014. 46. (5). 454-460.

5. *Melzack R., Wall P*. Pain mechanism: A new theory // Science. 2005. 150. (1965). 971–981.

6. *Moharić M., Burger H*. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on sensation thresholds in patients with painful diabetic neuropathy: an observational study // Int. J. Rehabil. Res. 2010. 33. (3). 211–219.

7. *Ratajczak B*. Effectiveness of diadynamic currents and transcutaneous electrical nerve stimulation in disc disease lumbar part of spine // J. Back Musculoskelet. Rehabil. 2011. 24. (3). 155–159.

8. *Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al*. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // Pain. 2005. 114. 29–36.

HIGH AND LOW FREQUENCY TRANSCUTANEOUS ELECTRONEUROSTIMULATION IN THE TREATMENT OF DIABETIC DISTAL POLYNEUROPATHY OF LOWER EXTREMITIES

Mustafa AL ZAMIL[1], Inessa Anatolevna MINENKO[2]

[1] *Clinic of Brain and Vertebral Diseases*
142100, Podolsk, Revolutsionny av., 18

[2] *First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov of Minzdrav of Russia*
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8

Up to the present day there are no specific criteria and algorithms to apply high (HF) and low frequency transcutaneous electroneurostimulaion (LF TENS) to the treatment of distal polyneuropathy of the lower limbs (DPLL) in patients with type 2 diabetes. The aim of the study was to compare the efficacy of HF TENS and LF TENS in treatment of DPLL in type 2 diabetes. **Material and methods.** 187 patients (F: 97, M: 90) with a confirmed diagnosis DPLL with type 2 diabetes were examined. Patients of the control group underwent standard course of drug therapy. Patients of the main group underwent the course of high-frequency (HF) and low-frequency (LF) TENS. **Results.** Application of LF TENS was more effective than HF TENS under the treatment of sensory and motor deficits in patients with DPLL in type 2 diabetes, while the use of HF TENS has a more pronounced analgesic effect than LF frequency TENS under the treatment of neuropathic pain.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, transcutaneous electroneurostimulation, acupuncture, neuropathic pain syndrome, negative sensory symptoms.

Al Zamil M. *– candidate of medical sciences, doctor of functional diagnostics and reflexologist, e-mail: alzamil@mail.ru*
Minenko I.A. *– doctor of medical sciences, professor of department of non-pharmaceutical treatment and clinical physiology, e-mail: kuz-inna@mail.ru*

УДК: 616.12-008.334.576.2

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПОПЛАЗИИ ДИСТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ДУГИ АОРТЫ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Илья Александрович СОЙНОВ, Алексей Викторович ВОЙТОВ, Юрий Юрьевич КУЛЯБИН, Александр Юрьевич ОМЕЛЬЧЕНКО, Наталья Романовна НИЧАЙ, Артем Викторович ГОРБАТЫХ, Алексей Викторович ЗУБРИЦКИЙ, Юрий Николаевич ГОРБАТЫХ

Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина Минздрава России 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Цель исследования – сравнить результаты различных тактических подходов при хирургическом лечении коарктации аорты в сочетании с гипоплазией дистального отдела дуги. **Материал и методы.** В данном пилотном рандомизированном исследовании приняли участие 54 пациента, которые перенесли оперативное лечение по поводу коарктации аорты. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от метода коррекции порока: реконструкция с использованием модифицированной реверсивной пластики левой подключичной артерии (I группа, 27 человек) или с помощью «extended» анастомоза (II группа, 27 пациентов). **Результаты.** Госпитальная летальность составила 3,7 % в каждой группе. Рекоарктация аорты в отдаленном периоде наблюдалась в группе модифицированной реверсивной пластики у одного (3,8 %) пациента, в группе «extended» анастомоза – у двоих (7,7 %, $p = 0,5$). У двоих пациентов (7,7 %) из группы модифицированной реверсивной пластики были зафиксированы аневризмы дистальной части дуги аорты ($p = 0,15$). Артериальную гипертензию в группе модифицированной реверсивной пластики имели 2 (7,7 %) пациента, в группе «extended» анастомоза – 8 (30,8 %, $p = 0,03$). Фактором риска развития артериальной гипертензии являлись фиброэластоз эндокарда и жесткость прекоарктационного участка аорты. **Заключение.** Группы пациентов с модифицированной реверсивной пластикой и «extended» анастомозом сопоставимы по летальности и ранним послеоперационным осложнениям. Тем не менее модифицированная реверсивная пластика снижает частоту резидуальной артериальной гипертензии в средне-отдаленном периоде, однако потенциальный риск развития аневризм дистальной дуги аорты требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: коарктация аорты, гипоплазия дуги аорты, артериальная гипертензия.

Сойнов И.А. *– врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий, e-mail: i_soynov@mail.ru*
Войтов А.В. *– врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий*
Кулябин Ю.Ю. *– врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий*
Омельченко А.Ю. *– к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, научный сотрудник центра новых хирургических технологий*
Ничай Н.Р. *– к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий*
Горбатых А.В. *– к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий*
Зубрицкий А.В. *– врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий*
Горбатых Ю.Н. *– д.м.н., проф., врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, ведущий научный сотрудник центра новых хирургических технологий*

Коарктация аорты составляет от 5 до 8 % от всех врожденных пороков сердца и часто ассоциируется с другими врожденными аномалиями, такими как гипоплазия дуги аорты [1–3]. С первых операций по устранению коарктации аорты, выполненных Crafoord более 70 лет назад, непосредственные результаты лечения были значительно улучшены [3]. Однако отдаленные результаты нельзя назвать удовлетворительными, клинические проблемы, которые могут сохраняться после коррекции коарктации аорты, включают рекоарктацию, персистирующую артериальную гипертензию, аневризмы аорты и цереброваскулярных сосудов, а также раннюю ишемическую болезнь сердца [4, 5]. Существует мнение, что высокая распространенность осложнений связана с выбранной методикой коррекции и вариантом формирования анастомоза [1, 14]. Предпочтение отдается вариантам аортопластики, исключающим применение чужеродных материалов для сохранения потенциала роста нативной аорты и снижения частоты отдаленных осложнений. Однако даже среди методик реконструкции дуги собственными тканями частота осложнений остается высокой [3, 14]. В настоящее время нет проспективных рандомизированных исследований, однозначно доказывающих преимущество того или иного способа коррекции коарктации аорты с гипоплазией дистальной части дуги аорты. Целью нашего проспективного исследования явилось сравнение двух методов: модифицированной реверсивной пластики и «extended» анастомоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В представленном пилотном рандомизированном исследовании выполнена оценка результатов хирургического лечения 54 пациентов первого года жизни с коарктацией и гипоплазией дистальной части дуги аорты, которые перенесли оперативное лечение в клинике Сибирского федерального биомедицинского исследовательского центра им. академика Е.Н. Мешалкина за период с 2013 по 2014 г. Коррекция коарктации с гипоплазией дуги аорты выполнялась двумя методами: с использованием модифицированной реверсивной пластики лоскутом левой подключичной артерии (27 пациентов) и с помощью «extended» анастомоза (27 пациентов); группы были сопоставимы по возрасту, полу, массе и площади поверхности тела, количеству пациентов, имевших фиброэластоз эндокарда (табл. 1). Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Письменное информированное согласие получено от всех родителей, все данные обработаны в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г.

Критерии включения: наличие коарктации аорты в сочетании с гипоплазией дистальной части дуги аорты, коррекция которой возможна без искусственного кровообращения. Критерии исключения: отказ больного от участия в исследовании; выраженная гипоплазия проксимальной дуги аорты; универтрикулярная гемодинамика; возраст на момент операции старше 12 месяцев; гемодинамический значимый порок аортального клапана; коарктация аорты в сочетании с други-

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов

Характеристика	Модифицированная реверсивная пластика, *n* = 27	«Extended» анастомоз, *n* = 27	*p*
Возраст, дней	63,6 (9,0; 96,0)	67,5 (21,0; 94,0)	0,85
Рост, см	55,6 (50,0; 58,0)	56,3 (51,0; 59,0)	0,91
Вес, кг	3,9 (3,2;4,2)	4,5 (3,2; 5,1)	0,11
Площадь поверхности тела, м^2	0,24 (0,21; 0,26)	0,25 (0,21; 0,29)	0,35
Количество мальчиков, *n* (%)	15 (57,7 %)	20 (76,9 %)	0,08
Количество девочек, *n* (%)	11 (42,3 %)	6 (23,1 %)	0,08
Фиброэластоз эндокарда, *n* (%)	4 (14,8 %)	7 (25,9 %)	0,31
Количество новорожденных, *n* (%)	18 (66,7 %)	15 (55,6 %)	0,41
Индекс массы левого желудочка, г/м^2	39,7 (31,0; 44,0)	42,0 (33,0; 47,0)	0,41
Z score проксимальной части дуги аорты	−1,66 (−1,81; −1,26)	−1,71 (−1,90; −1,33)	0,82
Z score дистальной части дуги аорты	−2,95 (−3,42; −2,61)	−2,85 (−3,35; −2,46)	0,67
Z score перешейка аорты	−5,35 (−6,70; −4,33)	−4,9 (−5,79; −4,75)	0,07

ми врожденными пороками сердца, требующими коррекции в условиях искусственного кровообращения; дооперационная патология почек и надпочечников. Первичная конечная точка – персистирующая артериальная гипертензия, вторичные конечные точки – реоперация, эластические свойства аорты, геометрия дуги.

Артериальная гипертензия устанавливалась после трехкратного измерения артериального давления на приеме у детского кардиолога и подтверждалась с помощью суточного мониторирования артериального давления. Критерием диагностики артериальной гипертензии являлось увеличение средних значений систолического или диастолического артериального давления выше 95-го процентиля распределений этих параметров для соответствующих ростовых показателей в соответствии со всемирными рекомендациями National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents [24].

Лечение артериальной гипертензии в отдаленном периоде основывалось на рекомендациях NHBPEP Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents [9]. Модифицированный образ жизни (lifestyle) рекомендовали пациентам со скрытой артериальной гипертензией, которые имели гипертонический ответ во время физического обследования. Пациентам со скрытой артериальной гипертензией, у которых отсутствовала реакция на модифицированный образ жизни, и пациентам с персистирующей артериальной гипертензией назначали антигипертензивные препараты. Целью терапии было достижение величины артериального давления менее 95-го процентиля. Во всех случаях мы использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в качестве терапии первой линии.

Все пациенты проходили стандартное эхокардиографическое исследование. Диагноз «коарктация и гипоплазия дистальной части дуги аорты» устанавливался в том случае, если отклонение Z score перешейка или дистальной дуги аорты составляло ≤ -2. Эластические свойства аорты оценивали с помощью трансторакальной эхокардиографии с использованием сканера Vivid 7 (GE Medical, США) в М-режиме на двух уровнях: 1 – проксимальный отдел восходящей аорты, на 5 мм выше синотубулярного гребня, 2 – нисходящая брюшная аорта, проксимальнее чревного ствола; определяли два показателя: растяжимость (D) и индекс ригидности стенки аорты (SI) [16, 27]. Измерения проводили два опытных специалиста по эхокардиографии. Параллельно измеряли артериальное давление на правой руке и правой ноге с помощью автоматизированного осциллометрического устройства MP90 (Philips Medical Systems, Нидерланды) с педиатрической манжетой с радиусом 7,1–13,1 см и 14–21 см, трижды после небольшого отдыха, следуя международным рекомендациям [24]; для расчетов использовали среднюю величину. С помощью эхокардиографии также определяли массу миокарда левого желудочка согласно рекомендациям Американской национальной образовательной программы по изучению повышенного АД по формуле R.B. Devereux и соавт. [10]. Индекс массы миокарда рассчитывали путем деления массы миокарда левого желудочка на площадь поверхности тела.

В до- и послеоперационном периоде выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с использованием сканера Aquilion ONE (Toshiba Medical System, Япония), в дооперационном периоде – для подтверждения диагноза коарктации и гипоплазии дистальной части дуги аорты, в послеоперационном периоде – для исключения рекоарктации и аневризм аорты. Диагноз аневризмы аорты устанавливался, если диаметр аневризмы превышал диаметр нисходящей аорты на уровне диафрагмы в 1,5 раза. Ремоделирование дуги аорты оценивалось по методу P. Ou и соавт. [21]. Конфигурации дуги аорты оценивались в левой передней косой проекции; готическая дуга характеризовалась острым углом между восходящей и нисходящей аортами, амбразурная дуга – прямоугольной формой дуги, романическая дуга оценивалась как обычная конфигурация дуги с гладкими округлыми контурами.

Оперативное лечение выполнялось двумя опытными хирургами. После катетеризации с целью мониторинга артериального давления правых лучевой и бедренной артерий пациента укладывали на правый бок. Выполнялась заднебоковая торакотомия по 3-му межреберью. Осуществлялась мобилизация нисходящей аорты, дуги аорты до брахиоцефального ствола, а также на протяжении 3–4 см выделялась левая подключичная артерия. Открытый артериальный проток лигировался у аортального и легочного конца, после чего проток пересекался. Аортальные зажимы накладывались следующим образом: проксимальный – сразу после отхождения брахиоцефального ствола, дистальный – на нисходящую аорту на 2–3 см ниже суженного участка аорты. У 27 пациентов выполнялся «extended» анастомоз [11], и у 27 пациентов формирование расширенного косого анастомоза под дугу было дополнено реверсивной пластикой дистальной дуги лоскутом левой подключичной артерии [23].

Количественные переменные представлены в виде медианы (25; 75 процентиль), если не указано другое, качественные переменные – в виде чисел (%). Для межгрупповых сравнений использовали тест Манна – Уитни, критерий χ^2, точный критерий Фишера. Сравнение трех и более независимых групп по одному количественному признаку выполняли с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису. При выявлении статистически значимых различий проводили парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для преодоления проблем множественных сравнений. Анализ выживаемости в отношении свободы от возврата артериальной гипертензии и рекоарктации аорты выполняли с применением метода Каплана – Майера, кривые выживаемости сравнивали с помощью логрангового теста. Предикторные переменные в отношении бинарных исходов выявляли с использованием простой и множественной логистической регрессии. Регрессия пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки связи между одной и более непрерывными или категориальными переменными и временем до наступления неблагоприятного события. Уровень значимости для всех использующихся методов установлен как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Госпитальная летальность составила 2 (3,7 %) случая, по одному в каждой группе ($p > 0,99$). Основные показатели эластических свойств аорты в различные сроки наблюдения представлены в табл. 2, из которой видно, что группы достоверно различались по показателям ригидности и эластичности в прекоарктационном участке аорты через 6, 12, 24 мес. после операции. В посткоарктационном участке аорты обнаружены различия между группами по ригидности и растяжимости через 12 мес. после операции, а также по растяжимости через 6 мес., и не было различий через 24 мес.

Послеоперационный период наблюдения составил 25 (21; 30) мес. При оценке эхокардиографических параметров через 12 мес. индекс массы миокарда в группе модифицированной реверсивной пластики составил 49,3 (44; 59,5) г/м^2, в группе «extended» анастомоза – 62,8 (52; 73) г/м^2

Таблица 2

Эластические свойства восходящей и нисходящей аорты пациентов

Характеристика		Модифицированная реверсивная пластика, $n = 26$	«Extended» анастомоз, $n = 26$	p
Восходящая аорта				
До операции	Ригидность	4,5 (3,9; 4,9)	4,5 (3,7; 5,0)	0,91
	Растяжимость	47,9 (43,0; 54,0)	47,0 (40,0; 54,0)	0,76
После операции	Ригидность	2,5 (2,3; 2,9)	2,6 (2,3; 31,0)	0,38
	Растяжимость	87,5 (70,0; 97,0)	82,4 (66,0; 97,0)	0,42
6 мес.	Ригидность	2,7 (2,2; 3,3)	3,3 (2,8; 3,7)	< 0,01
	Растяжимость	82,4 (62,0; 100,0)	61,7 (54,5; 73,0)	< 0,01
12 мес.	Ригидность	3,3 (3,0; 3,9)	3,9 (3,1; 4,3)	< 0,01
	Растяжимость	66,2 (55,0; 76,0)	53,7 (45,0; 64,0)	< 0,01
24 мес.	Ригидность	3,5 (3,0; 4,3)	4,0 (3,5; 4,4)	0,04
	Растяжимость	59,3 (46,0; 68,0)	49,2 (42,0; 57,0)	< 0,01
Нисходящая аорта				
До операции	Ригидность	2,0 (1,6; 2,3)	1,9 (1,6; 2,2)	0,22
	Растяжимость	151,0 (131,0; 165,0)	148,0 (138,0; 159,0)	0,54
После операции	Ригидность	1,9 (1,5; 2,1)	1,8 (1,6; 2,0)	0,22
	Растяжимость	118,5 (96,0; 136,0)	125,9 (109,0; 147,0)	0,32
6 мес.	Ригидность	2,1 (1,9; 2,4)	2,2 (2,0; 2,4)	0,19
	Растяжимость	108,86 (85; 126)	91,34 (82,5; 99,5)	0,02
12 мес.	Ригидность	2,3 (2,0; 2,6)	2,5 (2,3; 2,7)	0,02
	Растяжимость	94,5 (85,0; 102,0)	83,5 (71,0; 95,0)	0,03
24 мес.	Ригидность	2,4 (2,2; 2,6)	2,5 (2,2; 2,6)	0,95
	Растяжимость	88,0 (80,0; 96,0)	83,7 (73,0; 88,0)	0,41

(p = 0,006). Ремоделирование дуги аорты оценивали с помощью МСКТ исследования через 23 (20; 27) мес. после операции. Готическую дугу имели 4 (15,3 %) пациента с «extended» анастомозом, в то время как в группе модифицированной реверсивной пластики случаев готической дуги не отмечено (p = 0,01). Амбразурная дуга была у 9 (34,6 %) пациентов с модифицированной реверсивной пластикой и у 8 (30,7 %) пациентов с «extended» анастомозом (p = 0,7), романическая – соответственно у 17 (65,4 %) и 14 (53,8 %) (p = 0,2).

Осложнения в отдаленном периоде имелись у 15 пациентов (28,8 %). Стеноз устья сонной артерии и окклюзия подключичной артерии встречались у одного (3,8 %) маловесного (1,8 кг) пациента в группе модифицированной реверсивной пластики (p = 0,3). В этом случае стеноз сонной артерии был успешно устранен путем баллонной дилатации, реканализация подключичной артерии не выполнялась, отклонений в росте и функции левой верхней конечности не выявлено. Аневризма аорты возникла у двух (7,7 %) детей, оба случая приходились на группу пациентов с реверсивной пластикой. При анализе аневризм аорты не выявлено достоверной разницы между группами (p = 0,15) (рис. 1). Рекоарктация аорты в отдаленном периоде наблюдалась у трех (5,7 %) пациентов: у одного (3,8 %) – после модифицированной реверсивной пластики и у двоих (7,7 %) – после «extended» анастомоза (p = 0,5). Единственным фактором риска рекоарктации аорты был малый вес пациента, отношение шансов 0,016 (95%-й доверительный интервал ДИ 0,001–

Рис. 1. *Аневризма аорты после модифицированной реверсивной пластики левой подключичной артерии*

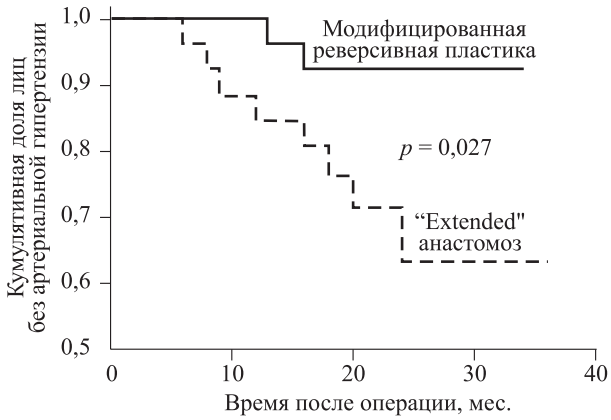

Рис. 2. *Свобода от артериальной гипертензии после модифицированной реверсивной пластики и «extended» анастомоза*

0,510), p = 0,047. Все случаи рекоарктации были устранены путем баллонной ангиопластики.

Самым частым осложнением отдаленного периода явилась артериальная гипертензия, которая имелась у 19,2 % пациентов. В группе модифицированной реверсивной пластики артериальная гипертензия выявлена у двух (7,7 %) пациентов, в группе «extended» анастомоза – у восьми (30,8 %) (p = 0,03), при этом артериальная гипертензия, требующая приема лекарственных препаратов, диагностирована у четырех (15,4 %) больных только в группе «extended» анастомоза (p = 0,02). Остальные пациенты имели скрытую артериальную гипертензию: в группе модифицированной реверсивной пластики – два (7,7 %) человека, в группе «extended» анастомоза – четыре (15,4 %) (p = 0,2). Оценка свободы от артериальной гипертензии представлена на рис. 2, факторы риска артериальной гипертензии – в табл. 3. Одним из факторов риска, который влиял на персистенцию артериальной гипертензии, являлся фиброэластоз: каждый случай фиброэластоза повышал риск ее возникновения в 211,8 раза. Вторым фактором риска служила ригидность стенки восходящей аорты в период наблюдения 12 мес.: на каждую единицу индекса ригидности стенки восходящей аорты шанс развития артериальной гипертензии увеличивался в 28,5 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Достижения в области интенсивной терапии, анестезиологического обеспечения у новорожденных пациентов и младенцев с коарктацией аорты позволяют выполнить любой метод ее хирургической коррекции с минимальной летальностью [14]. Тем не менее по-прежнему остается много споров о выборе метода хирургической коррекции коарктации аорты, где учитывается не

Таблица 3

Однофакторный и многофакторный анализ Кокса для артериальной гипертензии

Признак	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Относительный риск (95%-й ДИ)	*p*	Относительный риск (95%-й ДИ)	*p*
Группа с «extended» анастомозом по отношению к группе с модифицированной реверсивной пластикой	4,8 (1,0; 22,7)	0,047		
Фиброэластоз	25,4 (4,8; 135,0)	0,0001	211,8 (4,4; 1013,0)	0,007
Ригидность восходящей аорты через 24 мес. после операции	12,5 (3,8; 40,9)	0,0001	28,5 (2,3; 342,0)	0,032
Растяжимость восходящей аорты через 24 мес. после операции	0,86 (0,81; 0,92)	0,0001		
Готическая дуга	24,0 (6,2; 92,9)	0,0001		
Индекс массы миокарда	1,4 (1,2; 1,7)	0,0001		

только летальность, но и отдаленные осложнения, такие как артериальная гипертензия, рекоарктация и аневризмы аорты [1–3, 9, 14].

В своем пилотном рандомизированном исследовании мы впервые сравниваем две хирургические техники коррекции коарктации и гипоплазии дистальной дуги аорты: модифицированную реверсивную пластику и «extended» анастомоз. Госпитальная летальность составила 3,7 % в каждой группе, что сопоставимо с данными других исследований [3, 14]. Основной причиной летального исхода послужил некротический энтероколит у маловесных детей, который развился на 3 сутки после операции у пациента с модифицированной реверсивной пластикой и на 5 день у пациента с «extended» анастомозом. На аутопсии у обоих больных выявлен тотальный некроз тонкого и толстого кишечника.

Резидуальная артериальная гипертензия в отдаленном периоде после 24-часового мониторинга имелась у 19,2 % пациентов. Высокая частота (18–50 %) артериальной гипертензии отмечена во многих исследованиях [1–3], в том числе и J.J. O'Sullivan и соавт. [20], которые, как и мы, анализировали результаты хирургического лечения коарктации аорты у пациентов, оперированных в возрасте до 12 мес. [20]. Мы установили, что 11,5 % пациентов от общей когорты больных имели скрытую артериальную гипертензию и лишь 7,7 % – стойкую гипертензию, требующую приема гипотензивных препаратов. A. Hager и соавт. [12] продемонстрировали несколько иные результаты (25 % случаев стойкой гипертензии и 10 % – скрытой), однако их когорта больных включала как детей раннего возраста, так и взрослых пациентов. Мы считаем, что данный факт можно связать с ростом ребенка, когда скрытая артериальная гипертензия может переходить в стойкую форму. Этому может способствовать ремоделирование дуги аорты или прогрессирующее снижение упругоэластических свойств стенки аорты [4, 5, 16, 18, 22, 27].

Ряд авторов отмечает, что риск развития резидуальной артериальной гипертензии в отдаленном периоде зависит от техники формирования анастомоза [1, 2, 9, 17]. В нашем исследовании пациенты с «extended» анастомозом имели более высокую частоту развития резидуальной артериальной гипертензии в отдаленном периоде, в сравнении с группой реверсивной пластики. Высокая частота артериальной гипертензии (21–35 %) после «extended» анастомоза продемонстрирована во многих исследованиях [2, 3, 20, 26, 29], в то время как таких данных для реверсивной пластики в мировой литературе не представлено. Комплекс факторов, таких как дисфункция левого желудочка и жесткость восходящей дуги аорты, напрямую влияет на развитие артериальной гипертензии.

Предикторами артериальной гипертензии в нашем исследовании были жесткость стенки прекоарктационного участка аорты и фиброэластоз эндокарда. Фиброэластоз эндокарда часто ассоциируется с коарктацией аорты и в той или иной степени приводит к дисфункции левого желудочка [13]. Существует ряд исследований, которые показывают влияние дисфункции и гипертрофии левого желудочка на артериальную гипертензию [7, 18]. Возможно, такие пациенты в связи с высоким сопротивлением левого желудочка имеют концентрическую гипертрофию, которая часто коррелирует с артериальной гипертензией [8]. Изменения эластично-коллагенового каркаса у пациентов с коарктацией аорты впервые были описаны в 1989 г., что явилось прорывом в понимании патологического процесса артериальной

гипертензии [2]. Как правило, у подобных пациентов наблюдаются морфофункциональные нарушения со стороны крупных артерий: патология гладких миоцитов, коллагена и эластина, что влияет на растяжимость и ригидность стенки аорты [4, 5, 16, 18, 22, 27].

По мнению ряда авторов, высокая жесткость и низкая эластичность аорты у данной когорты пациентов имеются уже с рождения [16, 27]. M. Vogt и соавт. в своем исследовании предполагают, что такие дети имеют генетический дефект, который приводит как к возникновению коарктации, так и к нарушению эластических свойств аорты [27]. Кроме того, генетическая теория находит объяснение и у морфологов, которые выявили высокое содержание волокон коллагена и низкое – эластина и гладких миоцитов у новорожденных с коарктацией аорты, в отличие от детей, не имеющих врожденную патологию аорты [18].

В настоящее время остается неясным, влияет ли метод коррекции коарктации аорты на упругоэластические свойства стенки аорты в послеоперационном периоде. Проведенные ранее исследования показывают противоречивые результаты, что может быть связано с типом коррекции порока. Так, M. de Divitiis и соавт. показали, что эластические свойства артерий после ранней операции улучшаются, но с пониженной реакционной способностью [9]. В то же время A. Kuhn и соавт. продемонстрировали, что эластические свойства после операции восстанавливаются за счет устранения механического препятствия, и в течение трех лет упругоэластические свойства становятся такими же, как были до операции [16].

В нашем исследовании пациенты после реверсивной пластики имели более высокие показатели упругоэластических свойств аорты, чем пациенты после «extended» анастомоза. Снижение упругоэластических свойств аорты в различные сроки наблюдения после коррекции коарктации аорты мы связываем с послеоперационным ремоделированием дуги аорты. Проведя МСКТ исследование через 12 мес. после операции, мы выявили, что готическая дуга наблюдалась у 15 % пациентов с «extended» анастомозом, в то время как у пациентов с реверсивной пластикой она отсутствовала. P. Ou и соавт. отметили [22], что больные с готической дугой имеют худшие показатели упругоэластических свойств аорты и более толстую стенку прекоарктационного участка аорты по сравнению с пациентами, имеющими романическую дугу.

В нашем исследовании группы не различались по частоте развития рекоарктации. Существуют предположения, что ее предикторами служат остаточная дуктальная ткань [6], низкая масса тела (менее 3 кг) [19], остаточная гипоплазия дуги [15]; единственным выявленным нами фактором риска являлась низкая масса тела. Находкой в нашем исследовании явилось развитие двух случаев аневризм в дистальной части дуги аорты у пациентов с реверсивной пластикой, при их повторном оперировании установлено, что в обоих случаях зоной локализации был подключичный лоскут. Подобные случаи уже были описаны, однако причина образований аневризмы аорты при пластике подключичным лоскутом не ясна, возможно, это остаточная дуктальная ткань или слабость стенки подключичной артерии [25, 28]; собственные результаты дают нам основание поддерживать вторую точку зрения [25, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с модифицированной реверсивной пластикой и «extended» анастомозом сопоставимы в летальности и ранних послеоперационных осложнениях. Модифицированная реверсивная пластика снижает частоту резидуальной артериальной гипертензии в среднеотдаленном периоде, однако потенциальный риск развития аневризм дистальной дуги аорты требует дальнейшего изучения.

ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее проспективное рандомизированное исследование выполнено на базе одного центра. Мы осознаем, что период наблюдения 24 мес. невелик, для полноты исследования не хватает отдаленных результатов на контрольной точке в 5 лет.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Сергея Михайловича Иванцова и Эльяра Бахрам Оглы за помощь в подготовке и написании статьи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Горбатых Ю.Н., Синельников Ю.С., Сойнов И.А. и др*. Хирургическая коррекция аномалий дуги аорты у младенцев в условиях искусственного кровообращения // Хирургия. 2015. (8). 18–21.

2. *Сойнов И.А., Синельников Ю.С., Горбатых А.В. и др*. Артериальная гипертензия у пациен-

тов после коррекции коарктации и гипоплазии дуги аорты // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. (2). 102–113.

3. *Сойнов И.А., Синельников Ю.С., Корнилов И.А. и др*. Хирургическая коррекция коарктации аорты с гипоплазией дистальной дуги у пациентов раннего возраста // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016. (2). 66–73.

4. *Сойнов И.А., Синельников Ю.С., Ничай Н.Р. и др*. Жесткость и эластичность восходящей и нисходящей аорты после хирургической коррекции коарктации аорты // Сиб. науч. мед. журн. 2016. 36. (6). 53–59.

5. *Сойнов И.А., Синельников Ю.С., Омельченко А.Ю. и др*. Эластические свойства аорты у пациентов после различных вариантов коррекции коарктации аорты: результаты проспективного когортного исследования // Артериал. гипертензия. 2016. 22. (5). 466–475.

6. *Cobanoglu A., Teply J.F., Grunkemeier G.L. et al*. Coarctation of the aorta in patients younger than three months: a critique of the subclavian flap operation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg 1985. 89. 128–135.

7. *Crepaz R., Cemin R., Romeo C. et al*. Factors affecting left ventricular re-modelling and mechanics in the long term follow-up after successful repair of coarctation of the aorta // Cardiol. Young. 2005. 15. 160–167.

8. *De Divitiis M., Pilla C., Kattenhorn M. et al.* Ambulatory blood pressure, left ventricular mass, and conduit artery function late after successful repair of coarctation of the aorta // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. 41. 2259–2265.

9. *De Divitiis M., Pilla C., Kattenhorn M. et al.* Vascular dysfunction after repair of coarctation of the aorta: impact of early surgery // Circulation. 2001. 104. 165–170.

10. *Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al*. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Am. J. Cardiol. 1986. 57. 450–458.

11. *Gargiulo G., Pace Napoleone C., Angeli E. et al*. Neonatal coarctation repair using extended end-to-end anastomosis // Multimed. Man Cardiothorac. Surg. 2008. 328. ID mmcts. 2007.002691.

12. *Hager A., Kanz S., Kaemmerer H. et al.* Coarctation long term follow up: significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical resection of isolated coarctationevenin the absence of recordation and prosthetic material // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007. 134. 738–45.

13. *Kaplinski M., Cohen M.S.* Characterising adequacy or inadequacy of the borderline left ventricle: what tools can we use? // Cardiol. Young. 2015. 25. (8). 1482–1488.

14. *Kaushal S., Backer C.L., Patel J.N. et al*. Coarctation of the aorta: midterm outcomes of resection with extended end-to-end anastomosis // Ann. Thorac. Surg. 2009. 88. (6). 1932–1938.

15. *Kubota H., Camilleri L., Legault B. et al.* Surgical correction of the hypoplastic aortic arch by the subclavian free flap method in the neonate // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1998. 116. 519–521.

16. *Kuhn A., Baumgartner C., Horer J. et al.* Impaired elastic properties of the ascending aorta persist within the first three years of neonatal coarctation repair // Pediatr. Cardiol. 2009. 30. 46–51.

17. *Luijendijk P., Bouma B.J., Vriend J.W. et al*. Usefulness of exercise-induced hypertension as predictor of chronic hypertension in adults after operative therapy for aortic isthmic coarctation in childhood // Am. J. Cardiol. 2011. 108. (3). 435–439.

18. *Machii M., Becket A*. Hypoplastic aortic arch morphology pertinent to growth after surgical correction of aortic coarctation // Ann. Thorac. Surg. 1997. 64. 516–520.

19. *McElhinney D.B., Yang S., Hogarty A., Rychik J. et al*. Recurrent arch obstruction after repair of isolated coarctation of the aorta in neonates and young infants: Is low weight a risk factor? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001. 122. 883–890.

20. *O'Sullivan J.J., Derrick G., Darnell R*. Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement // Heart. 2002. 88. 163–166.

21. *Ou P., Bonnet D., Auriacombe L. et al*. Late systemic hypertension and aortic arch geometry after successful repair of coarctation of the aorta // Eur. Heart J. 2004. 25. 1853–1859.

22. *Ou P., Celermajer D.S., Mousseaux E. et al*. Vascular remodeling after «successful» repair of coarctation: impact of aortic arch geometry // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. 49. 883–890.

23. *Sinelnikov Y.S., Gorbatyh A.V., Ivantsov S.M. et al*. Reverse subclavian flap repair and maintenance of antegrade blood flow within the left subclavian artery in neonates with aortic coarctation and distal arch hypoplasia // Heart Surg. Forum. 2013. 16. (1). 52–56.

24. The fourth on the diagnosis and treatment of the high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents // Pediatrics. 2004. 114. (2). 555–576.

25. *Theodore S., Varma P.K., Neema P.K. et al*. Late aneurysm formation with destruction of the left lung after subclavian flap angioplasty for coarctation of aorta // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005. 129. 468–469.

26. *Toro-Salazar O.H., Steinberger J., Thomas W. et al*. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair // Am. J. Cardiol. 2002. 89. (5). 541–547.

27. *Vogt M., Kühn A., Baumgartner D. et al.* Impaired elastic properties of the ascending aorta in newborns before and early after successful coarctation repair: proof of a systemic vascular disease of the prestenotic arteries? // Circulation. 2005. 111. 3269–3273.

28. *Walhout R.J., Lekkerkerker J.C., Oron G.H. et al*. Comparison of polytetrafluoroethylene patch aortoplasty and end-to-end anastomosis for coarctation of the aorta // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. 126. (2). 521–528.

29. *Wright G.E., Nowak C.A., Goldberg C.S. et al.* Extended resection and end-to-end anastomosis for aortic coarctation in infants: results of a tailored surgical approach // Ann. Thorac. Surg. 2005. 80. (4). 1453–1459.

LATE OUTCOMES OF SURGICAL REPAIR OF DISTAL AORTIC ARCH HYPOPLASIA: PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY

Ilya Alexandrovich SOYNOV, Alexey Viktorovich VOYTOV, Yuriy Yuryevich KULYABIN, Alexandr Yuryevich OMEL'CHENKO, Nataliya Romanovna NICHAY, Artem Viktorovich GORBATYKH, Alexey Viktorovich ZUBRITSKIY, Yuriy Nikolaevich GORBATYKH

Siberian Federal Biomedical Research Center n.a. academician E.N. Meshalkin of Minzdrav of Russia 630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15

Aim of the study – to compare the results of different surgical approaches through repair of the aorta coarctation with distal aortic arch hypoplasia. **Material and methods.** 54 patients underwent surgical treatment of the aorta coarctation took part in this pilot randomized study. Patients were divided in two groups: modified reverse subclavian flap aortoplasty (I group, 27 pts) and extended «end-to-end» anastomosis technique (II group, 27 pts). **Results**. In-hospital mortality was 3.7 % in each group. Recoarctation of the aorta in the late follow-up period was developed in 1 patient from group I (3.84 %) and in 2 patients from group II (7.7 %) (p = 0.5). Two patients from group I had aneurysms of the distal aortic arch (p = 0.15). Arterial hypertension was developed in 2 patients underwent modified reverse aortoplasty (7.7 %) and in 8 patients underwent extended anastomosis (30.8 %) (p = 0.03). **Conclusions.** Modified reverse subclavian flap aortoplasty and extended «end-to-end» anastomosis have no significant differences in morbidity and rate of early postoperative complications. Nevertheless, using of modified reverse aortoplasty allows reducing the rate of arterial hypertension development in midterm period, however there is a potential risk of development of the aneurysm of distal aortic arch, which may require further study.

Key words: coarctation of the aorta, aortic arch hypoplasia, arterial hypertension.

Soynov I.A. *– cardiothoracic surgeon of department of congenital cardiac surgery, researcher of center of new surgical technologies, e-mail: i_soynov@mail.ru*
Voytov A.V. *– cardiothoracic surgeon of department of congenital cardiac surgery, junior researcher of center of new surgical technologies*
Kulyabin Yu.Yu. *– cardiothoracic surgeon of department of congenital cardiac surgery, junior researcher of center of new surgical technologies*
Omel'chenko A.Yu. *– candidate of medical sciences, cardiothoracic surgeon of department of congenital cardiac surgery, researcher of center of new surgical technologies*
Nichay N.R. *– candidate of medical sciences, cardiothoracic surgeon of department of congenital cardiac surgery, junior researcher of center of new surgical technologies*
Gorbatykh A.V. *– candidate of medical sciences, cardiothoracic surgeon of department of congenital cardiac surgery, junior researcher of center of new surgical technologies*
Zubritskiy A.V. *–cardiothoracic surgeon of department of congenital cardiac surgery, junior researcher of center of new surgical technologies*
Gorbatykh Yu.N. *– doctor of medical sciences, cardiothoracic surgeon of department of congenital cardiac surgery, leading researcher of center of new surgical technologies*

УДК 616.832-004.2

ВЛИЯНИЕ ОПТИЧЕСКОГО НЕВРИТА НА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПРОЦЕСС В КОМПЛЕКСЕ ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ ГЛАЗА У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Денис Викторович САЗОНОВ[1], Лариса Александровна БАБЕНКО[1], Ася Валерьевна ЯРМОЩУК[1], Елена Михайловна ДИДРИХ[2]

[1] *Сибирский окружной медицинский центр ФМБА России*
630007, г. Новосибирск, ул. Каинская, 13

[2] *Медицинский центр «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя»*
630099, г. Новосибирск, Красный просп., 35

Цель исследования – определить влияние перенесенного оптического неврита на выраженность изменений показателей оптической когерентной томографии сетчатки глаза у больных рассеянным склерозом. **Материал и методы.** Проведен анализ 73 клинических наблюдений больных с достоверным ремиттирующим и вторично прогрессирующим с обострениями рассеянным склерозом согласно критериям McDonald 2010 (145 глаз всего, 130 глаз после исключения контралатеральных глаз в группе пациентов с перенесенным оптическим невритом). **Результаты и их обсуждение.** Полученные в работе данные демонстрируют, что перенесенный оптический неврит у пациентов с рассеянным склерозом (в дебюте заболевания или как одно из последующих обострений) оказывает выраженное влияние на развитие нейродегенеративного процесса в комплексе ганглиозных клеток сетчатки глаза (ganglion cell layer). У пациентов, перенесших оптический неврит, выявлено значительное снижение величин показателей, характеризующих толщину как сетчатки в целом (average macula retinal thickness), так и слоя нервных волокон (retinal neuronal fiber layer) и слоя тел нервных клеток (ganglion cell layer).

Ключевые слова: рассеянный склероз, оптический неврит, оптическая когерентная томография сетчатки глаза, нейродегенерация, перипапиллярные волокна, ганглиозный слой.

Рассеянный склероз (РС) – прогрессирующее аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), в основе патогенеза которого лежат хронические процессы воспалительной демиелинизации и нейродегенерации в ЦНС [4]. Для РС характерно развитие вариабельной неврологической симптоматики, приводящее в отсутствии адекватного лечения к накоплению неврологического дефицита и, как следствие, инвалидизации больного вплоть до полной потери функций самообслуживания. Среди социально и экономически значимых заболеваний РС занимает одно из ведущих мест, поскольку пик заболеваемости падает на наиболее активный возраст (30–40 лет). Сюда же необходимо отнести и значительные затраты на диагностику, лечение, реабилитацию и социальную помощь больным РС. На сегодняшний день в диагностике и курации РС продолжает возрастать значение инструментальных исследований. Широко используется магнитно-резонансная томография (МРТ), значительную роль в диагностике имеет исследование вызванных потенциалов и ликвородиагностика [7].

В последние годы активно изучается роль в патогенезе РС нейродегенеративного процесса, долгое время остававшегося «в тени» иммуноопосредованного воспаления в ЦНС. В ряде исследований показано, что признаки нейродегенерации можно обнаружить уже на самых ранних стадиях развития РС, таких как радиологически изолированный синдром [3] и клинически изолированный синдром [11]. Тем не менее количественная оценка нейродегенеративного процесса и, как следствие, возможности ее применения в реальной практике остаются достаточно сложной задачей. Традиционно для этого используются специальные протоколы МРТ-исследований, основанные на измерении общего объема мозгового вещества и его изменении во времени, ко-

Сазонов Д.В. *– врач-невролог, зав. отделением клинических исследований, e-mail: d.sazonov_ocrs@mail.ru*
Бабенко Л.А. *– врач-невролог отделения клинических исследований, e-mail: larisab _ocrs@mail.ru*
Ярмощук А.В. *– врач-невролог отделения клинических исследований, e-mail: yarmas@list.ru*
Дидрих Е.М. *– врач-офтальмолог поликлиники, e-mail: elena280465@mail.ru*

торые, однако, не только требуют специального программного обеспечения для МРТ-аппарата и времени на проведение дополнительных последовательностей, но и довольно дорогостоящи. Как следствие, возникла потребность в новых методах изучения нейродегенеративного процесса в ЦНС. Основываясь на данных патоморфологии, наиболее доступными структурами для оценки вовлеченности нервной ткани в нейродегенерацию являются нейроны и их аксоны, составляющие переднюю часть зрительного пути (сетчатка и начальные отделы зрительного нерва) [13]. Доступность исследования этих отделов позволяет рассматривать изменения нейронального слоя сетчатки глаза как удобный маркер нейродегенеративного процесса при РС.

Сравнительно новым методом оценки состояния нервных клеток и нервных волокон переднего отрезка зрительного пути является оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки глаза [15] – неинвазивный метод исследования сетчатки глаза, при котором путем послойных измерений спектральным оптическим когерентным томографом создается трехмерное изображение комплекса ганглиозных клеток и нервных волокон сетчатки, формирующих ее нейрональный слой. Комплекс ганглиозных клеток сетчатки морфологически представлен слоем тел ганглиозных клеток (ganglion cell layer, GCL) и начальными отрезками их аксонов и внутренним плексиформным слоем, состоящим преимущественно из дендритов ганглиозных клеток (inner plexiform layer, IPL) [16]. Нервные волокна в сетчатке представлены аксонами ганглиозных клеток и морфологически аналогичны другим нервным проводникам, однако на этом уровне они не покрыты миелиновой оболочкой, что позволяет без дополнительных методик оценить состояние «обнаженных» нервных волокон [1].

Применительно к РС эти данные указывают на то, что процессы нейродегенерации развиваются в нервных клетках сетчатки глаза и их отростках так же, как и в головном мозге [5, 10]. При этом динамическое наблюдение за изменениями в сетчатке у пациентов с РС демонстрируют значительные изменения выраженности нейродегенеративного процесса во времени [6]. При анализе результатов ОКТ у пациентов с РС обнаружено, что на выраженность изменений в нейрональном слое сетчатки глаза большое влияние оказывает перенесенный в данном глазу оптический неврит (ОН) [9]. Образование в оптическом нерве очага демиелинизации, локальное накопление провоспалительных цитокинов и медиаторов, обладающих прямым повреждающем действием на аксоны, несомненно, сказываются на состоянии клеток ганглиозного слоя. Были показаны различия в результатах ОКТ-обследования у пациентов, перенесших ОН в дебюте РС и не имеющих ОН в анамнезе [8]. Как известно, в новых критериях МРТ-диагностики РС, опубликованных в 2016 году группой MAGNIMS [14], зрительный нерв выделен как одна из типичных локализаций очагов демиелинизации наряду с их расположением перивентрикулярно, юкстакортикально, субтенториально и в спинном мозге. Некоторые исследователи, отмечая этот факт, указывают на потенциальную возможность использования ОКТ в качестве способа доказательства диссеминации процесса во времени и пространстве и времени [2].

Тем не менее вопрос о соотношении вклада перенесенного ОН и течения патологического процесса, связанного непосредственно с РС, в выраженность процесса нейродегенерации в сетчатке остается открытым [12]. В связи с этим нами проведена работа по сравнительному анализу состояния нервных клеток и нервных волокон сетчатки глаза в группе больных РС, находящихся на учете в Сибирском окружном медицинском центре ФМБА России с целью выявления различий между подгруппами пациентов, перенесших ОН в дебюте заболевания или как одно из предшествующих обострений, по сравнению с пациентами, у которых в анамнезе не было каких-либо нарушений со стороны сетчатки и зрительных нервов.

Цель исследования – определить влияние перенесенного оптического неврита на выраженность нейродегенеративного процесса в сетчатке глаза у больных рассеянным склерозом, сравнив основные показатели оптической когерентной томографии сетчатки глаза в группе пациентов с рассеянным склерозом с историей перенесенного оптического неврита с аналогичными показателями в группе больных без оптического неврита в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 73 клинических наблюдений больных с достоверным ремиттирующим и вторично прогрессирующим с обострениями РС согласно критериям McDonald 2010 (145 глаз всего, 130 глаз после исключения контралатеральных глаз в группе пациентов с перенесенным ОН), состоящих в регистре больных РС Отделения клинических исследований Сибирского окружного медицинского центра ФМБА России. В исследование включались пациенты с выраженностью инвалидизации по расширенной шкале Куртцке (EDSS) от 0 до 6 баллов. Критерии исключения –

Таблица 1

Демографические и клинические характеристика пациентов с ОН и без ОН в анамнезе

Показатель	Пациенты без ОН в анамнезе	Пациенты с ОН	Все пациенты
Количество пациентов, *n*	53	20	73
Число глаз, *n*	105	25	130
Женщины, *n* (%)	37 (70)	15 (75)	52 (71)
Возраст, лет	33,6 ± 7,2	32,9 ± 7,1	33,4 ± 7,2
Длительность заболевания, лет	7,9 ± 5,4	9,4 ± 6,6	8,3 ± 5,8
EDSS на момент включения, баллов	2,9 ± 1,4	2,5 ± 1,5	2,8 ± 1,4

перенесенный за последние шесть месяцев ОН, а также любое заболевание глаз, характеризующееся двусторонним поражением, приводящим к значимым морфологическим изменениям в сетчатке (сахарный диабет, артериальная гипертензия, миопия высокой степени, глаукома, двусторонние отслойки и разрывы сетчатки). У пациентов с односторонними разрывами сетчатки и травмой одного глаза в анамнезе учитывались только результаты обследования непораженного глаза.

Большая часть больных (57 человек, 78 %) имела ремиттирующее течение, остальные 16 пациентов (22 %) – вторично прогрессирующее; среди обследованных преобладали женщины (табл. 1). Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы по признаку наличия или отсутствия ОН в анамнезе, причем ОН мог быть как симптомом дебюта заболевания, так и одним из последующих обострений. В группе пациентов с ОН в анамнезе в анализ были включены только вовлеченные глаза (в том числе у пяти пациентов с рецидивирующими двусторонними ОН – оба глаза). Среди пациентов без ОН в анамнезе у одной женщины не был включен в анализ глаз, по результатам обследования которого выявлены разрывы сетчатки. Основные демографические и клинические характеристики групп представлены в табл. 1.

Всем пациентам была проведена оптическая когерентная томография на спектральном оптическом когерентном томографе Cirrus HD OCT 500 («Carl Zeiss Meditec Inc»; программное обеспечение версии 4.5.1.11). Сканирование области диска зрительного нерва осуществлялось по протоколу Optic Disc Cube 200 × 200, а макулярной области каждого глаза – по протоколу Macular Cube 512/128. Толщину слоя нервных волокон сетчатки анализировали с помощью протокола «ONH and RNFL OU Analysis», а комплекса ганглиозных клеток – с помощью протокола «Ganglion Cell OU Analysis». Окружность центрировалась относительно диска зрительно нерва автоматически, при необходимости ее положение корректировалось в ручном режиме. Толщина слоя нервных волокон сетчатки определялась в четырех секторах: верхнем, нижнем, височном и носовом, исходя из чего рассчитывалось среднее значение, с последующей оценкой средней толщины нейроретинального пояска.

Сравнительная оценка результатов ОКТ в указанных группах пациентов проводилась по выбранным показателям:

– средняя толщина сетчатки в области макулы (average macula retinal thickness); норма 257,1–295,0 мкм (здесь и далее нормативные значения приведены в соответствии с указанными в технической документации томографа Cirrus HD OCT 500 и заложенными в его программное обеспечение);

– средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (retinal neuronal fiber layer); норма 75,0–107,2 мкм;

– средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки (average GCL + IPL thickness); норма 72,9–92,5 мкм;

– минимальная толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки (minimum GCL + IPL thickness); норма 70,6–90,3 мкм.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), и представляли в виде $M \pm \sigma$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистически значимых различий по демографическим и клиническим характеристикам между двумя группами и между каждой из групп и общей выборкой пациентов не было выявлено.

Средняя толщина макулярной сетчатки в группе пациентов без перенесенного ОН находилась в области установленных для используе-

Таблица 2

Значения параметров ОКТ пациентов с ОН и без ОН в анамнезе

Показатель, мкм	Пациенты без ОН в анамнезе	Пациенты с ОН	Норма
Средняя толщина макулярной сетчатки	271,59 ± 14,42	253,64 ± 16,64**	257,1–295,0
Средняя толщина слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки	85,10 ± 11,29	72,16 ± 10,86***	75,0–107,2
Средняя толщина слоя ганглиозного слоя сетчатки	73,10 ± 9,34	63,44 ± 11,03*	72,9–92,5
Минимальная толщина ганглиозного слоя сетчатки	68,59 ± 11,66	58,24 ± 12,53*	70,6–90,3

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей пациентов без ОН в анамнезе: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,001$, *** – при $p < 0,0001$).

мого томографа нормальных значений, тогда как величина данного показателя у больных с ОН в анамнезе была статистически значимо ниже (см. табл. 1). Средняя толщина слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки у пациентов, составивших группу без ОН, также попадает в диапазон нормальных значений, а у больных, перенесших ОН, – существенно снижена (см. табл. 1), что указывает на выраженное истончение слоя нервных волокон сетчатки. При сравнении показателей измерений толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки выявлены аналогичные различия между двумя группами: как средняя, так и минимальная толщина у пациентов с перенесенным ОН была статистически значимо меньше, чем у больных без ОН в анамнезе, при этом будучи ниже показателей нормы (табл. 2).

Таким образом, убедительно продемонстрированы значительные различия между исследуемыми группами по всем выбранным показателям. В группе пациентов, перенесших ОН, выявлено значительное уменьшение показателей, характеризующих как толщину сетчатки в целом, так и составляющих ее нейронального слоя – нервных волокон и тел нервных клеток. На основании полученных данных можно сделать вывод о значительном влиянии ОН на развитие нейродегенеративного процесса в сетчатке глаз у больных РС.

Как уже упоминалось выше, контралатеральные (не пораженные) глаза пациентов, составивших группу с ОН в анамнезе, исключались из работы. Тем не менее, поскольку показатели по этим глазам также были оценены при проведении ОКТ данной группе пациентов, мы провели пилотное исследование полученных результатов. В анализ вошли 15 контралатеральных глаз пациентов с перенесенным односторонним ОН. Показатели для этой исследуемой группы отличались от показателей больных без ОН в анамнезе и находились в диапазоне между значениями двух исследуемых в работе групп. Полученные различия не показали статистической значимости ($p > 0,05$) ввиду малочисленности группы контралатеральных глаз, тем не менее обнаруженная тенденция по всем показателям предполагает проведение дальнейшего исследования с большей группой пациентов с односторонним ОН в анамнезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в работе данные демонстрируют, что перенесенный ОН у пациентов с РС (в дебюте заболевания или как одно из последующих обострений) оказывает выраженное влияние на все выбранные для анализа показатели ОКТ сетчатки. Учитывая возрастающую роль оценки нейродегенерации при РС, на данный факт следует обращать особое внимание при анализе результатов ОКТ, особенно если оно единственное и нет возможности провести сравнение показателей в динамике. В том случае, когда целью проведения ОКТ является оценка выраженности нейродегенеративного процесса у больного с РС, перенесшего односторонний ОН, следует делать выводы на основании показателей здорового глаза. В то же время полученные нами предварительные данные о различиях показателей ОКТ здоровых глаз пациентов с наличием и отсутствием ОН в анамнезе указывают на необходимость дальнейшего изучения этого вопроса на большем количестве пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Акопян В.С., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. и др.* Нейроархитектоника сетчатки при рассеянном склерозе: диагностические возможности оптической когерентной томографии (предварительные результаты) // Офтальмология. 2011. 8. (1). 32–36.

2. *Брюхов В.В., Кротенкова И.А., Морозова С.Н., Кротенкова М.В.* Современный взгляд на МРТ-диагностику рассеянного склероза: обновленные МРТ-критерии 2016 г. // Журн. неврологии и психиатрии. 2017. 117. (2-2). 66–73.

3. *Брюхов В.В., Попова Е.В., Кротенкова М.В., Бойко А.Н.* Радиологически изолированный синдром (МРТ-критерии и тактика ведения больного) // Журн. неврологии и психиатрии. 2016. 116. (10-2). 47–52.

4. *Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз: клиническое руководство. М.: Реал Тайм, 2011. 520 с.

5. *Давыдовская М.В., Цысарь М.А., Бойко А.Н. и др.* Повреждение комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки при рассеянном склерозе // Журн. неврологии и психиатрии. 2012. 112. (2-2). 47–51.

6. *Жосткова М.А., Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Акопян В.С.* Изменения сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом в течение 3-летнего периода // Журн. неврологии и психиатрии. 2016. 116. (10-2). 35–41.

7. *Завалишин И.А., Пирадов М.А., Бойко А.Н. и др.* Аутоиммунные заболевания в неврологии: клиническое руководство. М.: Здоровье человека, 2014. 392 с.

8. *Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., Смирнова М.А.* Результаты обследования пациентов с оптическим невритом в дебюте рассеянного склероза // Вестн. ОГУ. 2014. (12). 143–146.

9. *Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др.* Нейродегенеративные изменения в сетчатке у больных ремиттирующим рассеянным склерозом и ретробульбарным невритом: морфофункциональные параллели // Рос. офтальмол. журн. 2012. (4). 63–68.

10. *Синеок Е.В., Малов И.В., Власов Я.В.* Оптическая когерентная томография сетчатки у больных рассеянным склерозом // Изв. Самар. науч. центра РАН. 2012. 14. (5). 494–497.

11. *Шмидт Т.Е.* Нейродегенерация при рассеянном склерозе и нейропротективное действие глатирамера ацетата (обзор литературы) // Журн. неврологии и психиатрии. 2012. 112. (9-2). 123–128.

12. *Burkholder B.M., Osborne B., Loguidice M.J. et al.* Macular volume by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis // Arch. Neurol. 2009. 66. 1366–1372.

13. *Evangelou N., Konz D., Esiri M.M. et al.* Size-selective neuronal changes in the anterior optic pathways suggest a differential susceptibility to injury in multiple sclerosis // Brain. 2001. 124. 1813– 1820.

14. *Filippi M., Rocca M., Ciccarelli O. et al.* MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines // Lancet Neurol. 2016. 15. (3). 292–303.

15. *Frohman E.M., Fujimoto J.G., Frohman T.C. et al.* Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis // Nat. Clin. Pract. Neurol. 2008. 4. 664–675.

16. *Tan O., Li G., Lu A.T. et al.* Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis // Ophthalmology. 2008. 115. 949–956.

INFLUENCE OF OPTICAL NEURITIS ON NEURO DEGENERATIVE PROCESS IN RETINA GANGLIA CELLS COMPLEX IN PATIENTS WITH RECIDIVATING DISSEMINATED SCLEROSIS

Denis Viktorovich SAZONOV[1], Larisa Aleksandrovna BABENKO[1], Asya Valerevna YARMOSHCHUK[1], Elena Mikhaylovna DIDRIKH[2]

[1] *Siberian District Medical Center of Federal Medical-Biological Agency of Russia 630007, Novosibirsk, Kainskaya str., 13*

2 *Medical Center «Avitsena» of group of companies «Mother and Child» 63099, Novosibirsk, Krasny av., 35*

Aim of the research: to determine the role of underwent optical neuritis in the intensity of changes of optical coherent tomography data of retina in patients with multiple sclerosis. **Material and methods.** The analysis of 73 clinical observations of patients with evidential remittent and secondary progressive with aggravations multiple sclerosis has been carried out according to McDonald 2010 criteria (145 eyes altogether, 130 eyes after illumination of contralateral eyes in the group of patients underwent optical neuritis). **Results and discussion.** The obtained data demonstrate that the underwent optical neuritis in patients with multiple sclerosis (in the disease debut or as one of following aggravations) shows pronounced influence on neurodegenerative process development in retina ganglion cell layer complex. The marked decrease both in average macula retinal thickness parameters and retinal neuronal fiber layer as well as ganglion cell layer indexes has been determined in group of patients underwent optical neuritis.

Key words: multiple sclerosis, optic neuritis, optical coherent tomography of retina, neurodegeneration, peripapillary fibers, ganglion cell layer.

Sazonov D.V. *– head of department of clinical trials, neurologist, e-mail: d.sazonov_ocrs@mail.ru*
Babenko L.A. *– neurologist of department of clinical trials, e-mail: larisab _ocrs@mail.ru*
Yarmoshchuk A.V. *– neurologist of department of clinical trials, e-mail: yarmas@list.ru*
Didrikh E.M. *– ophthalmologist of out-patient department, e-mail: elena280465@mail.ru*

УДК 616.72-007.248-053.9-06:[616.34-008.1+616.379-008.64+615.276-015.5/.6]

КЛИНИЧЕСКИЕ, ФОНОЭНТЕРОГРАФИЧЕСКИЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ГОНАРТРОЗАМИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Галина Геннадьевна СИРОТА[1], Светлана Ивановна КИРИЛИНА[1], Вадим Сергеевич СИРОТА[1], Дмитрий Викторович ЖУКОВ[2], Владимир Карпович МАКУХА[3], Ринат Кенжеевич КУСАИНОВ[3]

[1] *Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

[2] *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

[3] *Новосибирский государственный технический университет 630073, г. Новосибирск, просп. Карла Маркса, 20*

Цель исследования – проанализировать и оценить клинические, фоноэнтерографические, эндоскопические, морфологические особенности проявления дисфункции ЖКТ у пациентов старческого возраста с гонартрозами на фоне СД 2 типа и длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). **Материал и методы.** Проведено обсервационное исследование, основанное на клинических, эндоскопических, фоноэнтерографических, морфологических данных, полученных при обследовании 120 пациентов, которым выполнено тотальное протезирование коленного сустава по поводу артроза. Проведена оценка моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) компьютеризированными методами на основе фоноэнтерографии. Пациенты геронтологического возраста длительно принимали НПВП, у 60 из них диагностирован сахарный диабет 2 типа. **Результаты и их обсуждение.** При оценке моторно-эвакуаторной функции ЖКТ выявлено, что частота, величина, длительность перистальтических шумов значительно снижена у пациентов с артрозами на фоне сахарного диабета 2 типа. Состояние больных данной категории отягощается наличием сахарного диабета, при котором отмечена более высокая частота клинических, фоноэнтерографических проявлений и эндоскопических и морфологических изменений слизистой оболочки пищеварительного тракта. Анализ структурно-функционального состояния ЖКТ у больных с гонартрозами на фоне сахарного диабета 2 типа определяет тактику проведения рациональной комплексной терапии в периоперационном периоде с позиций программы ускоренного восстановления.

Ключевые слова: геронтологические пациенты, артрозы, нестероидные противовоспалительные препараты, сахарный диабет, дисфункция ЖКТ, фоноэнтерография, кишечные шумы.

Особое место в геронтологической патологии занимает сочетание остеоартрозов и сахарного диабета (СД) [2]. СД характеризуется полиорганностью поражений и такими осложнениями, как диабетическая нейропатия, ретинопатия, нефропатия, диабетическая автономная нейропатия и др. Основной причиной этих патологических проявлений служит гипергликемия, при которой отмечена более высокая частота клинических проявлений, эндоскопических и морфологических изменений слизистой пищеварительного тракта [3].

Сирота Г.Г. *– младший научный сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии*
Кирилина С.И. *– д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель группы нутритивной поддержки критических состояний отделения анестезиологии и реаниматологии, e-mail: ksi-kln@ngs.ru*
Сирота В.С. *– к.м.н., научный сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии*
Жуков Д.В. *– к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии*
Макуха В.К. *– д.т.н., проф., зав. кафедрой электронных приборов*
Кусаинов Р.К. *– аспирант кафедры электронных приборов*

Известно, что пожилые пациенты с дегенеративными поражениями коленных суставов, имеющие коморбидную патологию, длительно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1, 7, 10]. К их действию особенно уязвима пищеварительная система, так как НПВП обладают способностью оказывать специфическое негативное действие на метаболизм слизистой оболочки пищеварительного тракта, существенно снижая ее защитный потенциал и устойчивость к повреждающему действию экзо- и эндогенных факторов агрессии. Поэтому влияние этих препаратов закономерно сказывается на всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызывая широкий спектр патологических изменений [5]. Наиболее известной патологией, ассоциированной с приемом НПВП, являются НПВП-индуцированные гастроэнтероколонопатии; установлено, что они являются факторами риска при ортопедических операциях высокой степени риска [4, 6, 7].

В основе поражения различных отделов ЖКТ при СД 2 типа лежат три основных компонента: дисфункция автономной нервной системы, дизрегуляция секреции и действия гормонов, инкретинов и электролитные нарушения, связанные с уремическим и кетоацидотическим состоянием. Хроническая гипергликемия является основным патогенетическим фактором развития диабетической автономной нейропатии. В основе лежит сложный многофакторный процесс, который включает метаболический инсульт нервных волокон, нервно-сосудистую недостаточность, аутоиммунное поражение и дефицит нейрогуморального фактора роста. Наиболее частым проявлением диабетической автономной нейропатии служит замедление желудочной эвакуации, уменьшение постпрандиальной антральной сократимости и нарушение проксимальной желудочной чувствительности [6, 11].

Моторно-эвакуаторная функция ЖКТ при СД 2 типа остается малоизученной. Однако есть все основания предполагать, что это многофакторный процесс, в основе которого лежат нарушения как центрального, так и периферического отдела вегетативной нервной системы, приводящие к замедлению и ослаблению силы перистальтических волн. Исследование моторно-эвакуаторной функции ЖКТ при помощи фоноэнтерографии применяются в абдоминальной хирургии, так как аускультация брюшной полости является весьма информативным средством диагностики заболеваний ЖКТ [12]. Для объективизации оценки аускультационного звука, количественного и частотного анализа целесообразно использование компьютерных программ с записью фоноэнтерограмм в режиме реального времени [11]. По современным представлениям, всем функциональным нарушениям должен соответствовать определенный патологический морфологический субстрат. Для понимания сущности нарушений функции ЖКТ необходимо, кроме клинических и биохимических показателей, знать характер функциональных изменений ЖКТ [8, 9]. Нам не встретилось исследований, в которых оценивали бы состояние моторно-эвакуаторной функции ЖКТ у пациентов геронтологического возраста с гонартрозами на фоне длительной терапии НПВП и СД 2 типа.

Цель настоящего исследования – проанализировать и оценить клинические, фоноэнтерографические, эндоскопические особенности проявления дисфункции желудочно-кишечного тракта у пациентов старческого возраста с гонартрозами на фоне сахарного диабета 2 типа и длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обсервационное исследование включены данные о 120 пациентах, которым предстояло эндопротезирование коленных суставов. Средний возраст больных 79 ± 2 года. Показаниями для оперативного вмешательства послужили деформирующие остеоартрозы III–IV стадии по Kellgren, гонартрозы III–IV стадии различной этиологии. Длительность заболевания суставов составила от 10 до 25 лет. Исследование выполнено с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», одобрено этическим комитетом Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна; все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты были распределены на две группы. Первую группу (n = 60) составили больные, которые имели дисфункцию ЖКТ на фоне длительного приема НПВП. Во вторую группу (n = 60) вошли пациенты с дисфункцией ЖКТ на фоне СД 2 типа и длительного приема НПВП. Констатировано, что пациенты принимали НПВП различных классов. Выяснить дозы и сочетания приема препаратов в данном исследовании не удалось из-за возраста больных, а также из-за того, что они лечились в различных медицинских учреждениях РФ.

Критерием для определения дисфункции ЖКТ является используемая в клинике специальная шкала, включающая ее клинические сим-

Таблица 1

Шкала выраженности желудочно-кишечных нарушений

Оцениваемый признак	Число баллов
Диспепсия (тошнота, отрыжка, изжога, болевые ощущения в животе, вздутие живота)	2
Нарушения дефекации (учащение более 2 раз в сут, урежение – через 2–3 сут и реже, чередование запоров и поносов)	3
Эрозивные и атрофические гастродуоденопатии при ФГДС	3
Эрозивные и атрофические колонопатии при ФКС	3
Возраст 70 лет и старше	4
Дисбиоз кишечника при микробиологическом исследовании фекалий	2
Железодефицитная анемия	3
Гипоальбуминемия	3
Всего	23

птомы, данные биохимических, эндоскопических исследований. Всем больным проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), а фиброколоноскопия (ФКС) и ректороманоскопия выполнены по абсолютным показаниям (анемия неясного генеза, исключение опухолевого процесса, поиск источника скрытого кишечного кровотечения, выраженная кишечная аритмия). В зависимости от частоты регистрации признака в сплошной выборке (120 пациентов) и необходимости его терапевтической коррекции дана оценка от 1 до 4 баллов (табл. 1). При анализе клинико-лабораторной информации из историй болезни пациентов было установлено, что расчетная величина 12 баллов и более позволяет утверждать о проявлении фонового, клинически значимого патологического состояния – исходной дисфункции ЖКТ, что следует учитывать в процессе лечения больных.

Всем пациентам выполнена фоноэнтерография. Для записи кишечных шумов использовался электронный фонендоскоп, разработанный на кафедре электронных приборов Новосибирского государственного технического университета. Факторы, влияющие на моторику ЖКТ (прием медикаментов, операции на органах брюшной полости в анамнезе), отсутствовали. Исследуемые были извещены о необходимости голодания в течение 6 ч до теста. Тестирование проводилось в положении лежа. Электронный стетоскоп (головка стетоскопа) устанавливался выше пупка на 7–8 см, в эпигастральной области под мечевидным отростком. Запись производилась в течение 20 мин на голодный желудок и через 30 и 70 мин после приема 250 мл жидкой пищи (Нутрикомп Дринк Плюс, 200 мл) в течение 20 мин.

При анализе лабораторных данных особое внимание обращалось на показатели содержания глюкозы в плазме крови натощак, глюкозы в капиллярной крови натощак, глюкозы в плазме крови через два часа после еды.

Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий номинальных данных применяли точный критерий Фишера, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов в группах составил 79 ± 2 года, длительность применения НПВП – от 15 до 20 лет в обеих группах. У 60 пациентов был СД 2 типа с длительностью заболевания 14,5 ± 2,4 года, в 100 % случаев диагностированный на догоспитальном этапе. Степень компенсации СД оценивали по уровню гликозилированного гемоглобина, содержание которого в дооперационном периоде составляло 6,6 ± 0,4 %; концентрация глюкозы в плазме крови натощак равнялась 5,8 ± 0,3 ммоль/л, через два часа после еды – 7,4 ± 0,6 ммоль/л.

При проведении стандартного комплексного обследования по протоколу установлено, что частота дисфункции ЖКТ у пациентов, нуждающихся в тотальном эндопротезировании коленных суставов, составляла 100 % в обеих группах. Оценивались такие клинические симптомы, как изжога, отрыжка, вздутие живота, боли в кишечнике, чувство «кома» за грудиной, боль за грудиной, боль в эпигастрии, слюнотечение. Полученные данные свидетельствуют о том, что отрыжка, изжога, чувство тяжести наблюдались гораздо чаще всех остальных жалоб, при этом жалобы у больных в группе с дисфункцией ЖКТ на фоне приема НПВП носили менее выраженный характер, чем у пациентов, принимающих НПВП и страдающих СД 2 типа (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика клинических проявлений в группах до операции

Жалобы	1-я группа, $n = 60$		2-я группа, $n = 60$	
	n	%	*n*	%
Отрыжка	21	35,5	34*	57,0
Изжога	23	39,0	32	53,6
Чувство тяжести в эпигастрии	10	16,2	21*	36,0
Чувство «кома» за грудиной	1	0,9	3	5,6
Вздутие живота	8	11,2	10	16,4
Боли в кишечнике	6	10,0	10	16,0
Слюнотечение	4	6,0	0*	0

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя группы 1 статистически значимо при $p < 0,05$.

У пациентов обеих групп обнаружены изменения при хронографическом исследовании. В первой группе исследования запоры были диагностированы в 61 % случаев, поносы – в 5 % случаев, чередование поносов и запоров – в 4 % случаев, в 30 % случаев регистрировался вариант нормы. Во второй группе исследования вариант нормы диагностировали только в 18 % случаев, у 74 % больных возникали запоры, поносы отмечены в 6 % случаев, в 2 % случаев имелось чередование поносов и запоров. При этом длительность запоров у пациентов второй группы была больше, чем у больных первой группы (соответственно 3,9 ± 0,7 и 2,5 ± 0,3 дня).

По данным ФГДС, которая проводилась всем пациентам на догоспитальном этапе, у всех больных наблюдались патологические изменения в слизистой оболочке ЖКТ разной степени тяжести. При ФГДС в обеих группах наблюдались гастроэзофагеальные рефлюксы. Особенностью эндоскопической картины явились частые геморрагические элементы и эрозии слизистой оболочки пищевода, особенно выраженные во второй группе (язвенные проявления до 5 мм, каждый дефект до двух складок слизистой оболочки). Особенности гастроэзофагальных рефлюксных проявлений в первой группе соответствовали степени А, а во второй группе – степени В, по Лос-Анджелесской классификации, что свидетельствует о существовании разных патогенетических факторов их развития. Дисфункция ЖКТ в первой группе оценена в 12–17 баллов, во второй группе – в 18–21 балл. Обнаруженные различия свидетельствуют о существовании разных патогенетических факторов развития нарушений у пациентов исследованных групп.

В эндоскопической картине при ФГДС в обеих группах зарегистрированы и явления атрофической гастродуоденопатии. В 67 % случаев состояние слизистой оболочки оценено как геморрагическая гастродуоденопатия на фоне очаговой атрофии и уменьшения складчатости слизистой оболочки. Рубцово-язвенные деформации луковицы 12-перстной кишки выявлены у 12,2 % больных, эндоскопически многократно регистрировались сочетанные изменения в слизистой оболочке ЖКТ. Однако во второй группе отчетливо прослеживается тенденция к замедлению перистальтических волн, в 96 % случаев констатирован рефлюкс-эзофагит. При эндоскопическом исследовании толстой кишки в 88 % случаев выявлена бледность и атрофия слизистой оболочки, в 75 % случаев отмечались плохо выраженная складчатость и единичные дивертикулы. При осмотре терминального отдела толстой кишки отмечены эрозии различной степени выраженности и распространенности.

Следует отметить нарушение перистальтики в виде замедления моторики в первой группе в 60 % случаев, во второй группе в 74 % случаев, ускорение перистальтики наблюдалось у 7 и 11 % человек в первой и второй группе соответственно. При анализе фоноэнтерограмм в голодном состоянии нет значительной разницы между звуком в первой и во второй группах, разница только в количестве сокращений (пиков). После записи фоноэнторограмм и анализа мощности звука через 30 мин после еды в первой группе отмечается усиление мощности от 8000 до 14000 усл. ед. (рис. 1).

Во второй группе исследования (сахарный диабет) при анализе фоноэнтерограмм и мощности звука усиление незначительное – от 5000 до 7500 усл. ед. Через час после еды активные перистальтические шумы сохраняются в первой группе, изменения средней мощности моторно-эвакуаторной функции ЖКТ очевидны. Мощность перистальтических шумов уменьшается постепенно и плавно в первой группе. Для второй группы исследования характерно более быстрое

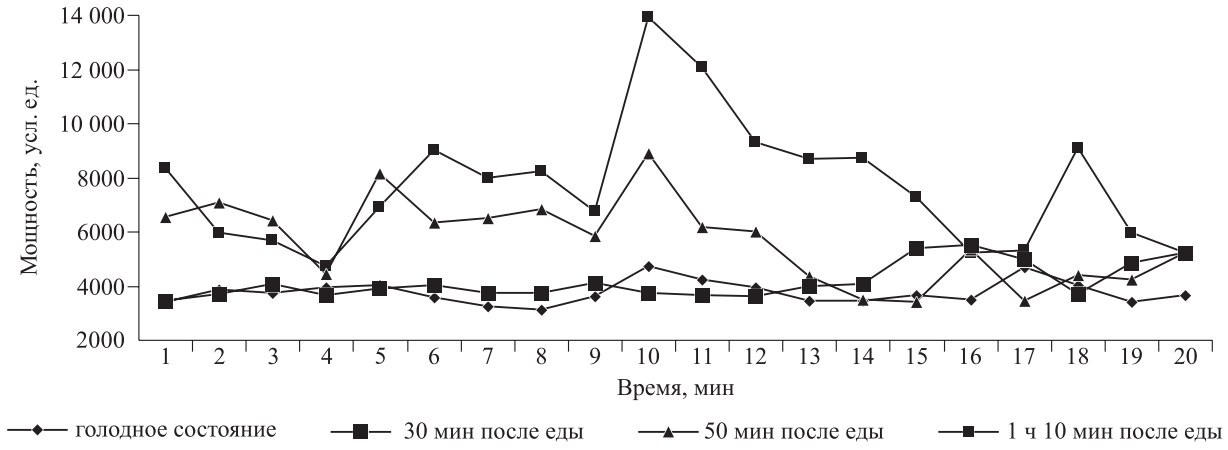

Рис. 1. *График изменения мощности моторики у исследуемого первой группы*

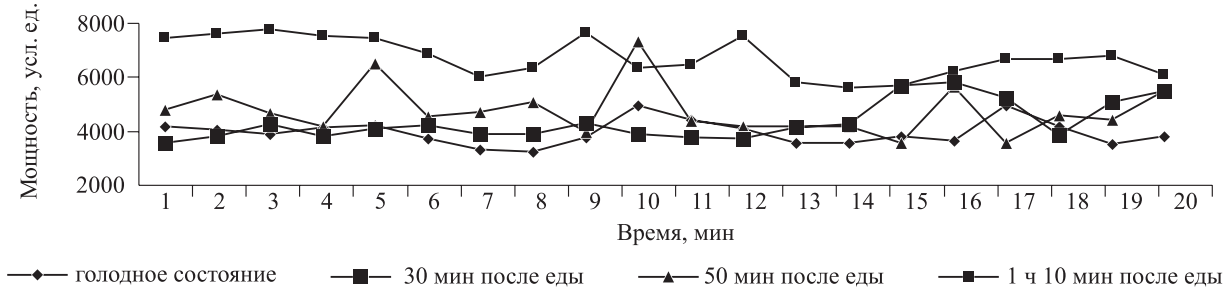

Рис. 2. *График изменения мощности моторики у исследуемого второй группы*

затухание перистальтических шумов. Кривая изменения средней мощности характеризуется резким спадом (рис. 2).

При морфологическом исследовании биоптатов, полученных при ФГДС и ФКС, в структурах слизистых оболочек ЖКТ наблюдалась атрофия слизистой оболочки, десквамация эпителия. В собственно слизистой оболочке прослеживались фиброз, застойное кровообращение. В слизистой оболочке тонкой кишки в уплощенных ворсинах отмечена также воспалительная инфильтрация.

При анализе данных, полученных при эндоскопических и морфологических исследованиях, более выраженная эндоскопическая картина отмечалась у пациентов с СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты геронтологического возраста с гонартрозами, длительно принимающие НПВП, на фоне инволютивных изменений имеют индуцированные гастроэнтероколонопатии. Тяжесть состояния данной категории больных обусловлена также наличием сахарного диабета, при котором отмечена более высокая частота клинических, фоноэнтерографических проявлений и эндоскопических изменений слизистой оболочки пищеварительного тракта. Проведенные исследования говорят о целесообразности изучения структурно-функционального состояния ЖКТ у больных с гонартрозами на фоне СД 2 типа и длительного приема НПВП для определения тактики проведения рациональной комплексной терапии в периоперационном периоде.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликта интересов нет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание / Ред. В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

2. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др*. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сах. диабет. 2015. 18. (1S). 1–112.

3. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др*. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сах. диабет. 2011. (4). 6–17.

4. *Кирилина С.И*. Хроническая кишечная недостаточность как самостоятельный фактор риска хирургического лечения дегенеративных заболеваний позвоночника и крупных суставов // Хирургия позвоночника. 2009. (3). 71–75.

5. *Кирилина С.И., Сирота В.С., Прохоренко В.М*. Энтеральное питание как метод коррекции кишечной недостаточности при эндопротезировании крупных суставов // Бюл. СО РАМН. 2014. 34. (5). 53–57.

6. *Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р*. Гастроэнтерологические осложнения СД // Consil. Med. 2007. (2). 25–32.

7. *Насонов Е.Л., Каратеев А.Е.* Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть II) // Клин. медицина. 2002. (3). 4–10.

8. Осадчук М.А., Осадчук А.М., Николенко С.Н. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта в контексте морфофункционального единства // Клин. медицина. 2014. (7). 29–34.

9. *Панфилова Е.В., Ложкина Т.Ю*. Старение населения в отражении теоретического анализа: закономерности развития процесса // Клин. геронтология. 2007. 13. (3). 63–66.

10. *Тихилов Р.М., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. и др*. Сравнительный анализ регистров эндопротезирования коленного сустава (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2014. (2). 112–121.

11. *Lanas A*. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective // Rheumatology (Oxford). 2010. 49. 3–10.

12. *Sobotka Z*. Basics in clinical nutrition. Prague: GALÉN, 2011.

CLINICAL, PHONOENTEROGRAPHIC, ENDOSCOPIC FEATURES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT DYSFUNCTION IN GERIATRIC PATIENTS WITH GONARTHROSIS ON THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND PROLONGED INTAKE OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Galina Gennadyevna SIROTA[1], Svetlana Ivanovna KIRILINA[1], Vadim Sergeevich SIROTA[1], Dmitriy Viktorovich ZHUKOV[2], Vladimir Karpovich MAKUKHA[3], Rinat Kenzheevich KUSAINOV[3]

[1] *Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17

[2] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

[3] *Novosibirsk State Technical University*
630073, Novosibirsk, Karl Marks av., 20

Objective of the study was to analyze and evaluate the clinical, phonoenterographic, endoscopic, and morphological features of the manifestation of gastrointestinal dysfunction in geriatric patients with gonarthrosis on the background of type 2 diabetes mellitus and prolonged intake of NSAIDs. **Material and Methods**. An observational study was performed based on clinical, endoscopic, phonoenterographic, and morphological data of 120 patients who underwent total knee replacement for arthritis. The functional state of the gastrointestinal tract was assessed on the basis of clinical, endoscopic, and morphological data. Geriatric patients have taken NSAIDs for long periods of time, and 60 of them had type 2 diabetes mellitus. **Results**. The estimation of the motor-evacuator function of the gastrointestinal tract was computerized based on phonoenterography findings. It revealed that the frequency, magnitude, and duration of peristaltic sounds were significantly reduced in patients with arthrosis on the background of type 2 diabetes mellitus. **Conclusions.** The status of patients in this population is aggravated by the presence of diabetes mellitus, which indicates a higher incidence of clinical and phonoenterographic manifestations and endoscopic and morphological changes in the mucosa of the digestive tract. It is necessary to continue the study of the structural and functional state of the gastrointestinal tract in patients with gonarthrosis on the background of type 2 diabetes mellitus to determine the tactics of rational complex therapy in the perioperative period from a perspective of the accelerated recovery program.

Key words: geriatric patients, arthrosis, NSAIDs, diabetes mellitus, gastrointestinal dysfunction, phonoenterography, peristaltic sounds.

Sirota G.G. *– junior researcher of the department for anesthesiology and intensive care medicine*
Kirilina S.I. *– doctor of medical sciences, chief researcher of the department for anesthesiology and intensive care medicine, e-mail: ksi-kln@ngs.ru*
Sirota V.S. *– candidate of medical sciences, researcher of the department for anesthesiology and intensive care medicine, email: ksi-kln@ngs.ru*
Zhukov D.V. *– candidate of medical sciences, associate professor of the chair for traumatology and orthopaedics*
Makukha V.K. *– doctor of technical science, professor, head of the chair for electronic devices*
Kusainov R.K. *– postgraduate student of the chair for electronic devices*

УДК 616.379-008.64:616.833:615.84

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ НЕЙРОПАТИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКУТАННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ И АКУПУНКТУРЫ

Инесса Анатольевна МИНЕНКО[1], Мустафа АЛЬ ЗАМИЛ[2]

[1] *Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России*
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8

[2] *Клиника мозга и позвоночника*
142100, г. Подольск, Революционный просп., 18

Выраженный нейропатический болевой синдром является основной причиной снижения качества жизни пациентов с сахарным диабетом второго типа. Цель настоящего исследования – изучить динамику качества жизни пациентов с нейропатическим болевым синдромом на фоне применения транскутанной электрической нервной стимуляции (ТЭНС) и акупунктуры. **Материал и методы**. Исследованы 158 пациентов с дистальной полиневропатией нижних конечностей, страдающих выраженным нейропатическим болевым синдромом и распределенных на группы в зависимости от метода лечения с определением качества жизни до и после лечения с помощью опросника SF-36. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что дополнительное применение курсов ТЭНС с частотой 1 и 100 Гц и акупунктуры приводит к улучшению показателей SF-36 по сравнению с назначением только медикаментозной терапии. При сочетании ТЭНС различной модальности и акупунктуры достигаемый результат превышает применение этих методов лечения по отдельности.

Ключевые слова: дистальная полиневропатия, сахарный диабет, SF-36, транскутанная электрическая нервная стимуляция, акупунктура.

Нейропатический болевой синдром развивается у 15–20 % пациентов с сахарным диабетом в результате дегенеративных изменений, возникающих в сенсорных волокнах периферических нервов нижних конечностей [7]. Хронический болевой синдром становится причиной нарушения сна, нервных расстройств и ограничения повседневной активности, что приводит к ухудшению качества жизни пациентов [2, 3]. Улучшение качества жизни на фоне применения транскутанной электрической нервной стимуляции (ТЭНС) описано в литературе при лечении пациентов с ноцицептивным [6] и нейропатическим болевыми синдромами [4]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные эффективности применения ТЭНС различных модальностей и акупунктуры при лечении пациентов с выраженным нейропатическим болевым синдромом, сравнительный анализ улучшения качества жизни с помощью данных методов не проводился [5].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 158 пациентов с дистальной полиневропатией нижних конечностей (ДПНК) с выраженным нейропатическим болевым синдромом (рис. 1). Выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале превосходила пять баллов, длительность превышала шесть месяцев. У всех пациентов выраженность шкалы нейропатического болевого синдрома превышала 4 балла (ND4).

Контрольная группа прошла двухмесячный курс стандартной медикаментозной терапии на фоне применения адекватной пероральной сахароснижающей терапии. Основная группа, дополнительно к медикаментозной терапии, проведенной в контрольной группе, получила курс немедикаментозной терапии, который начинался на втором месяце медикаментозного лечения. В зависимости от формы немедикаментозной

Миненко И.А. *– д.м.н., проф. кафедры интегративной медицины, e-mail: kuz-inna@mail.ru*
Аль Замил М. *– к.м.н., врач-невролог, врач функциональной диагностики, рефлексотерапевт, физиотерапевт, e-mail: alzamil@mail.ru*

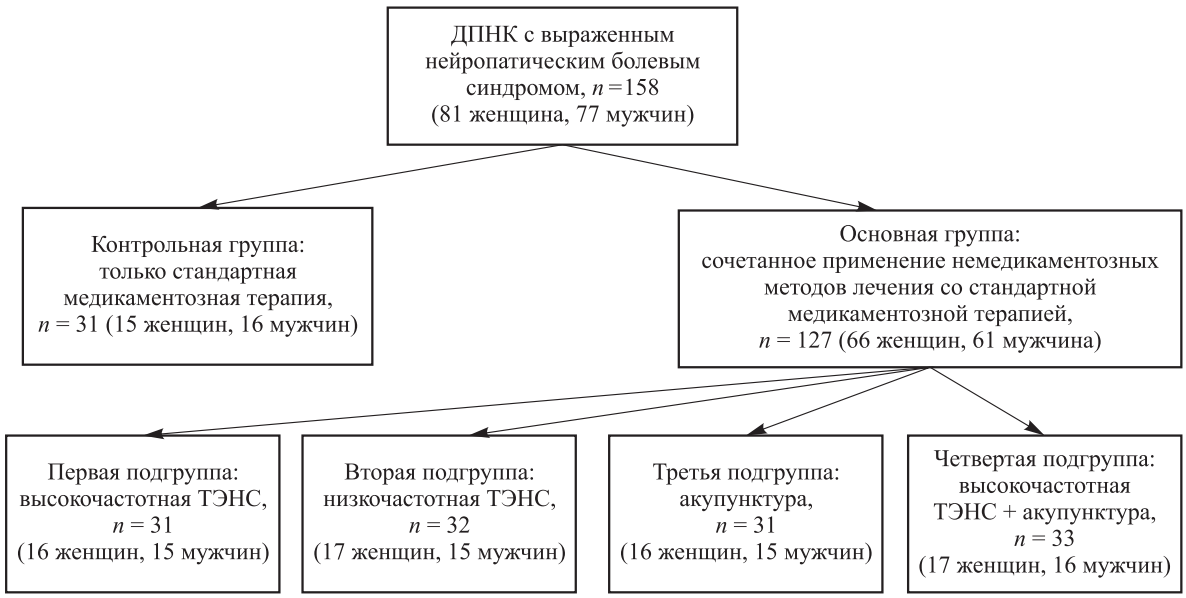

Рис. 1. *Дизайн исследования*

терапии пациенты были разделены на четыре подгруппы: первая подгруппа прошла курс высокочастотной низкоамплитудной ТЭНС (100 Гц, 200 мкс), вторая – курс низкочастотной высокоамплитудной ТЭНС (1 Гц, 200 мкс), третья – курс акупунктуры, четвертая – курс комплексной терапии с сочетанием высокочастотной низкоамплитудной ТЭНС, низкочастотной высокоамплитудной ТЭНС и акупунктуры.

Точки акупунктуры были выбраны по рекомендациям ведущих рефлексотерапевтов для лечения патологий периферической нервной системы. Использовались точки меридианов мочевого пузыря, перикарда, желудка, печени, тонкой кишки, трех обогревателей, сердца, желчного пузыря и почек. Акупунктура проводилась через день, общее количество сеансов 15, длительность каждого сеанса от 20 до 40 мин, количество точек в каждом сеансе от 8 до 20.

Для определения динамики качества жизни пациентов с ДПНК на фоне применяемого лечения был использован инструмент изучения качества жизни SF-36.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования качества жизни пациентов с помощью шкалы SF-36 в различные периоды наблюдения представлены в табл. 1 и 2; проводилось их сравнение с результатами, полученными при исследовании общей популяции [1]. До лечения изменения в физическом компоненте здоровья были распределены следующим образом. Физическое функционирование составило 51,3 ± 0,64 %, будучи меньше, чем в общей популяции, на 35,5 % ($p < 0,05$). Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием организма, составило 48,6 ± 1,95 % и оказалось ниже на 25,1 % ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции. Интенсивность боли находилась на уровне 42,5 ± 0,52 % ($p < 0,05$), что по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции оказалось меньше на 36,1 % ($p < 0,05$). Уровень общего состояния здоровья составлял в среднем 39,9 ± 0,64 % ($p < 0,05$), по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции эта цифра оказалась ниже на 26,3 % ($p < 0,05$).

Таким образом, пациенты испытывали сильное ограничение при выполнении всех видов физической активности из-за состояния здоровья в целом, особенно в результате выраженного болевого синдрома. Эти сложности оказывали сильное ограничение при выполнении трудовых обязательств на работе и ежедневных обязанностей в домашних условиях. В результате снижения физической активности из-за СД-2, ДПНК и выраженного нейропатического болевого синдрома пациенты оценили собственное здоровье как очень слабое и выразили сомнение в его улучшении в будущем.

На фоне лечения в контрольной группе показатели физического функционирования, ролевого

Таблица 1

Динамика физического компонента SF-36 при лечении пациентов с ДПНК с нейропатическим болевым синдромом в различные периоды наблюдения

Группа/подгруппа	Пациенты с ДПНК			Здоровые лица, n = 2114 [1]
	До лечения	После лечения	Отдаленный период	
Физическое функционирование				
Контрольная группа	51,2 ± 1,45	52,4 ± 1,41	52,3 ± 1,48	79,6 ± 0,47
Высокочастотная ТЭНС	50,6 ± 1,52	57,5 ± 1,51*	53,6 ± 1,45	
Низкочастотная ТЭНС	51,3 ± 1,51	54,9 ± 1,50	54,2 ± 1,50	
Акупунктура	51,4 ± 1,63	54,5 ± 1,48	54,2 ± 1,55	
ТЭНС + акупунктура	52,1 ± 1,44	62,2 ± 1,57*	57,1 ± 1,47*	
Ролевое физическое функционирование				
Контрольная группа	48,6 ± 3,44	49,6 ± 3,48	47,6 ± 3,54	64,9 ± 0,80
Высокочастотная ТЭНС	47,6 ± 3,42	51,3 ± 3,44	49,3 ± 3,43	
Низкочастотная ТЭНС	48,8 ± 3,41	52,8 ± 3,44	49,8 ± 3,48	
Акупунктура	49,3 ± 3,39	52,3 ± 3,42	50,4 ± 3,59	
ТЭНС + акупунктура	48,6 ± 3,46	55,8 ± 3,48	52,6 ± 3,49	
Боль				
Контрольная группа	41,4 ± 1,15	43,4 ± 1,12	42,1 ± 1,23	66,4 ± 0,54
Высокочастотная ТЭНС	43,9 ± 1,14	48,8 ± 0,98*	45,6 ± 1,15	
Низкочастотная ТЭНС	42,9 ± 1,01	46,8 ± 0,90*	45,4 ± 1,16	
Акупунктура	42,3 ± 0,95	46,9 ± 1,15*	45,7 ± 1,20	
ТЭНС + акупунктура	41,8 ± 1,12	52,8 ± 1,05*	49,5 ± 0,90*	
Общее здоровье				
Контрольная группа	39,6 ± 1,35	41,2 ± 1,17	38,7 ± 1,42	54,1 ± 0,42
Высокочастотная ТЭНС	38,6 ± 1,53	46,4 ± 1,13*	43,2 ± 1,35*	
Низкочастотная ТЭНС	39,8 ± 1,46	46,5 ± 1,26*	42,5 ± 1,39	
Акупунктура	40,2 ± 1,50	46,9 ± 1,20*	41,2 ± 1,50	
ТЭНС + акупунктура	41,1 ± 1,30	48,5 ± 1,15*	45,8 ± 1,30*	

Примечание. Здесь, в табл. 2 и на рис. 2 * – отличие от величины соответствующего показателя до лечения статистически значимо при $p < 0,05$.

физического функционирования, боли и общего здоровья сохранились без достоверной динамики. В подгруппах основной группы улучшились показатели физического функционирования при комплексном применении ТЭНС и акупунктуры на 19,4 % непосредственно после лечения ($p < 0,05$) и на 9,6 % в конце отдаленного периода ($p < 0,05$). Отмечалось также улучшение данного показателя на фоне применения курса высокочастотной ТЭНС на 13,6 % непосредственно после лечения ($p < 0,05$) и на 5,9 % в отдаленном периоде ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие достоверной динамики показателя физического функционирования на фоне применения отдельных курсов низкочастотной ТЭНС и акупунктуры, прослеживалась тенденция к его улучшению непосредственно после лечения в среднем на 5,03 % ($p > 0,05$) и в конце отдаленного периода на 5,55 % ($p > 0,05$).

Улучшение показателя ролевого физического функционирования при комплексном применении ТЭНС и акупунктуры составило 14,8 % непосредственно после лечения ($p > 0,05$) и 8,2 % в отдаленном периоде ($p > 0,05$); на фоне применения отдельных курсов высокочастотной ТЭНС, низкочастотной ТЭНС и акупунктуры он увеличился в среднем на 7,35 % ($p > 0,05$) после лечения и на 2,61 % в отдаленном периоде ($p > 0,05$). Полученные результаты указывают на тенденцию к улучшению данного показателя качества жизни, особенно на фоне прохождения комплексного применения ТЭНС и акупунктуры.

Улучшение показателя боли в подгруппе, прошедшей комплексное применение ТЭНС и акупунктуры, составило непосредственно после лечения 26,3 % ($p < 0,05$), что в 1,5 раза больше, чем после применения отдельных курсов высокочастотной ТЭНС, низкочастотной ТЭНС и

Таблица 2

Динамика психического компонента SF-36 при лечении пациентов с ДПНК с нейропатическим болевым синдромом в различные периоды наблюдения

Группа/подгруппа	Пациенты с ДПНК			Здоровые лица, n = 2114 [1]
	До лечения	После лечения	Отдаленный период	
Энергичность				
Контрольная группа	45,5 ± 2,20	46,5 ± 1,95	45,5 ± 1,90	56,2 ± 0,39
Высокочастотная ТЭНС	45,4 ± 2,14	49,5 ± 1,92	45,4 ± 2,10	
Низкочастотная ТЭНС	45,3 ± 2,10	50,2 ± 1,96	45,3 ± 2,05	
Акупунктура	45,6 ± 2,18	49,8 ± 1,89	45,6 ± 1,98	
ТЭНС + акупунктура	46,1 ± 2,11	53,4 ± 2,10*	49,1 ± 1,95	
Социальное функционирование				
Контрольная группа	59,4 ± 2,49	60,2 ± 2,49	59,4 ± 2,49	68,0 ± 0,47
Высокочастотная ТЭНС	59,8 ± 2,51	63,5 ± 2,50	59,8 ± 2,51	
Низкочастотная ТЭНС	59,5 ± 2,45	64,1 ± 2,47	59,5 ± 2,45	
Акупунктура	58,6 ± 2,48	63,9 ± 2,51	58,6 ± 2,48	
ТЭНС + акупунктура	58,1 ± 2,46	66,9 ± 2,52*	63,1 ± 2,46	
Ролевое эмоциональное функционирование				
Контрольная группа	50,3 ± 2,50	52,1 ± 2,16	50,3 ± 2,11	66,5 ± 0,79
Высокочастотная ТЭНС	49,8 ± 2,39	57,2 ± 2,18*	49,8 ± 2,30	
Низкочастотная ТЭНС	49,2 ± 2,41	55,2 ± 2,19*	49,2 ± 2,14	
Акупунктура	48,2 ± 2,20	56,1 ± 2,22*	48,2 ± 2,05	
ТЭНС + акупунктура	49,3 ± 2,28	59,4 ± 2,02*	54,3 ± 1,95	
Психическое здоровье				
Контрольная группа	45,6 ± 1,43	47,1 ± 1,64	45,6 ± 1,43	58 ± 0,36
Высокочастотная ТЭНС	45,1 ± 1,41	49,3 ± 1,55	45,1 ± 1,41	
Низкочастотная ТЭНС	45,3 ± 1,46	48,8 ± 1,61	45,3 ± 1,46	
Акупунктура	44,9 ± 1,49	49,1 ± 1,66	44,9 ± 1,49	
ТЭНС + акупунктура	45,7 ± 1,50	52,1 ± 1,54*	49,7 ± 1,50	

акупунктуры. В отдаленном периоде показатель боли улучшился по сравнению с исходными значениями до лечения на фоне комплексного применения ТЭНС и акупунктуры (10,38 %, $p < 0,05$) и не изменился при применении отдельных курсов ТЭНС и акупунктуры ($p > 0,05$).

На фоне назначения отдельных курсов высокочастотной ТЭНС, низкочастотной ТЭНС и акупунктуры и комплексного применения ТЭНС и акупунктуры улучшение в показателе общего здоровья составило в среднем 16,7 % ($p < 0,05$) с отсутствием достоверного различия между значениями данного показателя в указанных подгруппах ($p > 0,05$). В отдаленном периоде достоверное улучшение сохранилось в подгруппах, прошедших курс высокочастотной ТЭНС и курс комплексного применения ТЭНС и акупунктуры, на 11,9 % ($p < 0,05$) и 11,4 % ($p < 0,05$) соответственно. При применении низкочастотной ТЭНС и акупунктуры улучшение данного показателя в отдаленном периоде составило 4,63 % ($p > 0,05$).

При изучении данных, полученных в шкалах психологического составляющего опросника SF-36, установлено следующее: по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции энергичность снижена на 18,9 % ($p < 0,05$), социальное функционирование – на 13,1 % ($p < 0,05$), ролевое эмоциональное функционирование – на 49,4 %, психическое здоровье – на 21,9 % ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов развились серьезные затруднения при выполнении своих социальных функций и обязанностей в обществе из-за физической недостаточности и эмоциональных нарушений в результате СД-2, осложненного ДПНК с выраженным нейропатическим болевым синдромом, с появлением проблем на работе и при выполнении ежедневной деятельности из-за развившихся психологических нарушений, связанных с ощущением усталости, измотанности и отсутствия надежды.

После лечения можно заметить, что в контрольной группе достоверная динамика показа-

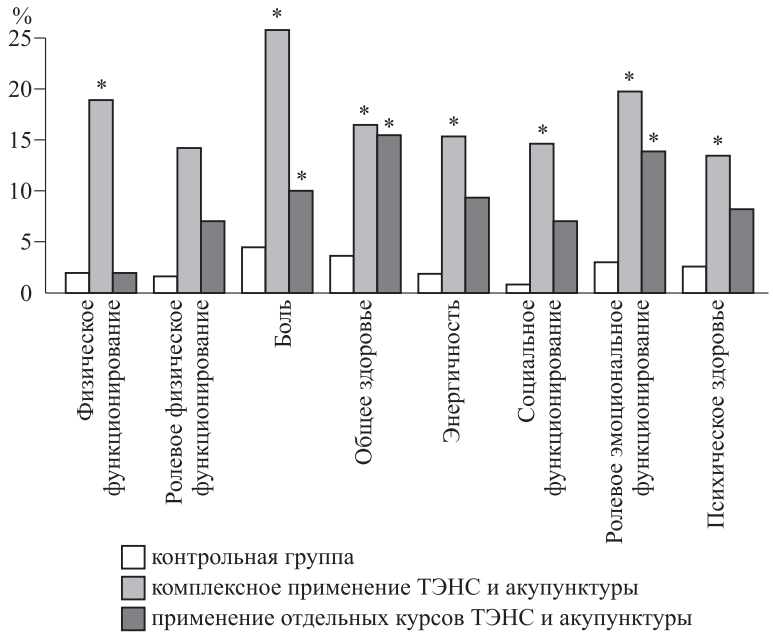

Рис. 2. *Динамика показателей опросника качества жизни SF-36 непосредственно после проведения лечения по сравнению с показателями до лечения*

телей энергичности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья отсутствовала. На фоне применения ТЭНС и акупунктуры динамика показателей психического компонента была следующей.

Улучшение показателя энергичности было отмечено при комплексном применении ТЭНС и акупунктуры, оно составило непосредственно после лечения 15,8 % и было на 62,8 % ($p < 0,05$) больше, чем полученное улучшение в подгруппах, прошедших курсы высокочастотной ТЭНС, низкочастотной ТЭНС и акупунктуры ($p > 0,05$). В отдаленном периоде не удалось выявить достоверного улучшения показателя энергичности ни в одной из исследованных подгрупп, однако можно заметить тенденцию к его увеличению на фоне комплексного применения ТЭНС и акупунктуры (на 6,5 %, $p > 0,05$). На фоне комплексного применения ТЭНС и акупунктуры отмечалось улучшение показателя социального функционирования на 15,2 % ($p < 0,05$), в то время как улучшение данного показателя после назначения отдельных курсов высокочастотной ТЭНС, низкочастотной ТЭНС и акупунктуры составило 7,65 % ($p > 0,05$), что на 49,5 % меньше ($p < 0,05$). В отдаленном периоде улучшение данного показателя регистрировалось только после комплексного применения ТЭНС и акупунктуры и составило 8,6 % ($p > 0,05$).

На фоне комплексного применения ТЭНС и акупунктуры показатель ролевого эмоционального функционирования улучшился на 20,5 % непосредственно после лечения ($p < 0,05$) и на 10,1 % в отдаленном периоде ($p > 0,05$), в результате применения отдельных курсов высокочастотной ТЭНС, низкочастотной ТЭНС и акупунктуры – в среднем на 14,5 % ($p < 0,05$) с отсутствием достоверного различия между подгруппами. Важно отметить, что эти результаты оказались меньше полученных после комплексного применения ТЭНС и акупунктуры на 29,2 % ($p < 0,05$). После комплексного применения ТЭНС и акупунктуры показатель психического здоровья достоверно улучшился непосредственно после лечения (на 14 %, $p < 0,05$). Улучшение данного показателя после применения отдельных курсов высокочастотной ТЭНС, низкочастотной ТЭНС и акупунктуры не имело достоверного характера и составило в среднем 8,76 % ($p > 0,05$); тем не менее данную динамику нельзя не оценить как тенденцию к улучшению. В отдаленном периоде показатель психического здоровья несколько увеличился только после комплексного применения ТЭНС и акупунктуры (на 8,75 %, $p > 0,05$).

Таким образом, улучшение качества жизни на фоне комплексного применения ТЭНС и акупунктуры было отмечено почти во всех шкалах SF-36 (рис. 2). По результатам нашей работы нет сомнений в эффективности различных модальностей ТЭНС и акупунктуры в улучшении качества жизни пациентов с ДПНК с выраженным нейропатическим болевым синдромом при их применении отдельными курсами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опросник SF-36 рекомендован к использованию для оценки качества жизни пациентов с нейропатическим болевым синдромом при СД-2. Применение отдельных курсов ТЭНС различной модальности приводит к улучшению качества жизни пациентов с выраженным нейропатическим болевым синдромом. Акупунктура улучшает качество жизни пациентов с выраженным нейропатическим болевым синдромом и не отступает по эффективности ТЭНС. Улучшение качества жизни пациентов с диабетическим нейропатическим болевым синдромом на фоне комплексного применения ТЭНС и акупунктуры имеет более выраженный характер, чем при применении отдельных курсов ТЭНС и акупунктуры.

БЛАГОДАРНОСТИ

Публикуется при поддержке РФФИ (РГНФ), проект № 17-01-00434-а «Проблемы интеграции медицинских систем, практик и методов в контексте медицинской антропологии».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Пикалова Н.Н., Мовчан Е.А*. Общий опросник SF-36 в изучении физического и психологического состояния людей на программном гемодиализе // Вестн. НГПУ. 2012. 7. (3) 86–96.

2. *Desantana J.M., Santana-Filho V.J., Sluka K.A*. Modulation between high- and low-frequency transcutaneous electric nerve stimulation delays the development of analgesic tolerance in arthritic rats // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2008. 89. (4). 754–760.

3. *Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P*. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life // Diabetes Res. Clin. Pract. 2000. 47. (2). 123–128.

4. *Noehren B., Dailey D.L., Rakel B.A. et al*. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, function, and quality of life in fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial // Phys. Ther. 2015. 95. (1). 129–140.

5. *Vinik A*. The approach to the management of the patient with neuropathic pain // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. 95. (11). 4802–4811.

6. *Wang R., Wu C., Zhao Y. et al*. Health related quality of life measured by SF-36: a population-based study in Shanghai, China // BMC Public Health. 2008. 8. 292.

7. *Xu G., Feng Y., Tang W.Z., Lv Z.W*. Transcutaneous electrical nerve stimulation in combination with cobalamin injection for postherpetic neuralgia: a single-center randomized controlled trial // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2014. 93. (4). 287–298.

DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH DIABETIC NEUROPATHIC PAIN ON THE BACKGROUND OF COMPLEX APPLICATION OF TRANSCUTANEOUS ELECTRONEUROSTIMULATION AND ACUPUNCTURE

Inessa Anatolevna MINENKO[1], Mustafa AL ZAMIL[2]

[1] *First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov of Minzdrav of Russia*
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8

[2] *Clinic of Brain and Vertebral Diseases*
142100, Podolsk, Revolutsionny av., 18

Expressed neuropathic pain syndrome is the main reason for the decline in the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2). The research aim was to study the dynamics of the quality of life of patients with neuropathic pain syndrome in the context of transcutaneous electroneurostimulation (TENS) and acupuncture. **Material and methods.** 158 patients with distal lower extremity polyneuropathy (DPNK) with severe neuropathic pain syndrome were examined. They were divided into groups depending on the method of treatment with the determination of the quality of life of patients before and after treatment with the SF-36 questionnaire. **Results and discussion.** It was found that the use of individual courses of transcutaneous electroneurostimulation (TENS) at a frequency of 1 Hz and 100 Hz and acupuncture significantly improve the SF-36 values compared with the exclusive use of drug therapy. When combined with the different modalities of TENS and acupuncture, the result achieved exceeds the application of these treatments separately.

Key words: distal polyneuropathy, diabetes mellitus, SF-36, transcutaneous electroneurostimlation, acupuncture.

Minenko I.A. *– doctor of medical sciences, professor of the chair for integrative medicine, e-mail: kuz-inna@mail.ru*
Al Zamil M. *– candidate of medical sciences, neurologist, doctor of functional diagnostics, e-mail: alzamil@mail.ru*

УДК 612.824:616.831-006.328-089-06

ЭЭГ-ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗГОВОЙ КРОВОТОК В ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ РЕЗЕКЦИЮ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕНИНГИОМ

Вячеслав Владимирович СТУПАК[1], Алексей Владимирович БУЗУНОВ[1], Сергей Борисович ЦВЕТОВСКИЙ[1], Елена Самуиловна РАБИНОВИЧ[1], Самуил Семенович РАБИНОВИЧ[1,2], Валерий Яковлевич БЕЛЕНЬКИЙ[3], Сергей Григорьевич СТРУЦ[4], Иван Викторович ПЕНДЮРИН[1], Сергей Валерьевич МИШИНОВ[1], Игорь Анатольевич ВАСИЛЬЕВ[1], Евгений Вячеславович СТУПАК[1], Иван Сергеевич КОПЫЛОВ[1], Николай Александрович КОПОРУШКО[1], Дмитрий Андреевич ДОЛЖЕНКО[1]

[1] *Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

[2] *Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

[3] *ООО «Хелс-Сервис» 630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова 1/1*

[4] *Институт лазерной физики СО РАН 630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 15Б*

Цель исследования – оценить в отдаленном послеоперационном периоде эффективность разработанных лазерных технологий у пациентов с резецированными церебральными менингиомами. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов (функционального состояния головного мозга по данным ЭЭГ и показателям церебрального кровотока транскраниальной допплерографии) хирургического лечения 389 больных со сложной локализацией менингиом головного мозга. **Результаты и их обсуждение.** Результаты свидетельствуют об эффективности разработанных лазерных технологий и отсутствии нежелательного термического воздействия на магистральные артериальные сосуды головного мозга при резекции базальных и парасагиттальных менингиом.

Ключевые слова: неодимовый лазер, парасагиттальная менингиома, базальная менингиома, электроэнцефалография, транскраниальная допплерография.

Ступак В.В. *– д.м.н., проф., главный научный сотрудник отделения нейрохирургии, e-mail: VStupak@niito.ru*
Бузунов А.В. *– врач-нейрохирург, e-mail: ABuzunov@niito.ru*
Цветовский С.Б. *– врач функциональной диагностики, e-mail: STsvetovsky@niito.ru*
Рабинович Е.С. *– врач функциональной диагностики, e-mail: ERabinovich@niito.ru*
Рабинович С.С. *– д.м.н., проф., преподаватель учебного отдела, проф. кафедры неврологии и нейрохирургии, e-mail: srab09@rambler.ru*
Беленький В.Я. *– директор, e-mail: t3361740@yandex.ru*
Струц С.Г. *– ведущий инженер, e-mail: sgs@laser.nsc.ru*
Пендюрин И.В. *– к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: IPendurin@niito.ru*
Мишинов С.В. *– научный сотрудник, e-mail: SMishinov@niito.ru*
Васильев И.А. *– научный сотрудник, e-mail: IVasilev@niito.ru*
Ступак Е.В. *– младший научный сотрудник, e-mail: EStupak@niito.ru*
Копылов И.С. *– врач-нейрохирург, e-mail: IKopylov@niito.ru*
Копорушко Н.А. *– аспирант, e-mail: NKoporushko@niito.ru*
Долженко Д.А. *– д.м.н., проф.*

Менингиомы, опухоли оболочечно-сосудистого ряда, составляют от 18 до 35,8 % общего количества первичных опухолей головного мозга у взрослых, по частоте встречаемости (в среднем 7,44 случаев на 100 000 человек) они уступают лишь опухолям нейроэктодермального ряда [8–10, 12]. Женщины страдают менингиомами в 2,2 раза чаще, чем мужчины, в среднем в 10,02 и в 4,44 случаях на 100 000 населения соответственно [8, 9, 12, 14].

Наиболее сложны для удаления в связи с анатомическими особенностями роста парасагиттальные и базальные менингиомы. Частота встречаемости парасагиттальных менингиом (ПСМ) колеблется от 20,5 до 40,0 % среди всех менингиом больших полушарий. На основании черепа они диагностируются в 45 % случаев [3, 5, 10, 12]. В настоящее время литературные данные свидетельствуют об отсутствии хирургического стандарта лечения ПСМ с поражением верхнего сагиттального синуса (ВСС). Эти менингиомы, расположенные в средней трети синуса, являются наиболее трудными для удаления за счет обилия афферентных вен, частого возникновения после операции серьезного неврологического дефицита и высокого риска развития рецидива [7, 10]. В 28,8–47,5 % случаев больные после операции имеют грубый неврологический дефицит, а 18,6 % пациентов от общего числа прооперированных остаются глубокими инвалидами [3, 6]. Сегодня не существует четкой хирургической стратегии при инвазии менингиом в ВСС. Радикально выполнить операцию при ПСМ можно лишь в случаях небольшого краевого поражения ВСС [3, 11]. В связи с этим отмечается большее число их продолженного роста и рецидивов по сравнению с менингиомами любой другой локализации, достигающих в зависимости от сроков наблюдения 50 % [9, 11].

Проблема оперативного лечения базальных менингиом также далека от кардинального разрешения. Это обусловлено медленным ростом менингиом, длительным, порой бессимптомным течением заболевания, из-за чего пациенты поступают в стационар с новообразованиями больших, а иногда и гигантских размеров. Базальные менингиомы нередко возникают в анатомически труднодоступных областях головного мозга и тесно контактируют с артериальными магистральными сосудами, черепно-мозговыми нервами и функционально важными структурами. Эти обстоятельства и предопределяют сложности при их тотальном удалении [6, 8, 11]. При резекции данных новообразований не всегда возможно радикально удалить их матрикс и подлежащий гиперостоз в связи с его труднодоступностью, а также с высоким риском вскрытия воздухоносных пазух и с дальнейшими технически сложными реконструктивными операциями. В итоге имеет место снижение степени радикальности удаления опухоли, что нередко приводит к прогрессированию заболевания. Частота рецидивов зависит от многих факторов, главным образом от радикальности удаления менингиом, их гистологической структуры, и достигает 40 % при сроках наблюдения не менее 10 лет с момента проведения операции [6, 12, 13].

Таким образом, проблемы хирургического лечения этих опухолей далеки от своего разрешения и вплоть до настоящего времени остаются актуальными во всем мире. Эти обстоятельства стимулируют разработку новых концепций и технологий резекции церебральных менингиом, обеспечивающих улучшение клинических результатов лечения, сохранение высокого качества жизни оперированных и снижение числа случаев патологических реакций функционального состояния головного мозга.

В Новосибирском НИИ травматологии и ортопедии на протяжении последних полутора десятилетий при удалении церебральных менингиом используется излучение неодимового лазера с длиной волны 1,064 мкм, позволяющее снизить травматизацию мозга, уменьшить в раннем послеоперационном периоде выраженность очаговой и общемозговой симптоматики и увеличить радикальность удаления менингиом [5] – именно здесь мы видим один из возможных путей решения вышеописанных задач. Подчеркнем, что при рассмотрении клинических проявлений у исследуемых больных в отдаленном послеоперационном периоде мы учитывали, что большинство из этих проявлений развивается за счет нарушений мозгового кровотока, а также грубых рубцовых и кистозно-дегенеративных процессов в зоне оперативного вмешательства [1, 4]. Мы не встретили случаев подобных исследований и наблюдений больных в отдаленном послеоперационном периоде, особенно прооперированных с использованием хирургического лазера. Для восполнения данного пробела нам представлялся целесообразным провести у таких пациентов в отдаленном периоде анализ функционального состояния мозга, основанный на использовании результатов объективного инструментального исследования. Одним из доступных методов, позволяющих сопоставлять полученные данные, является запись и изучение электроэнцефалограмм, а также исследование мозгового кровотока методом транскраниальной допплерографии.

В связи с этим сформулирована цель исследования – оценить эффективность разработанных

лазерных технологий при удалении церебральных менингиом у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде путем сопоставления случаев нарушений церебральной гемодинамики, а также полученных с помощью ЭЭГ-исследования проявлений патологических изменений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами осуществлен анализ отдаленных результатов хирургического лечения (более 5 лет с момента проведения операции) 389 пациентов, имевших базальные (175 случаев) и парасагиттальные (214 случаев) менингиомы головного мозга сложной локализации и оперированных в Новосибирском НИИ травматологии и ортопедии с 1995 по 2009 г. Все они были оперированы с применением современных методик микрохирургии и, в зависимости от техники удаления опухоли, были разделены на две группы. Пациенты группы сравнения оперированы стандартными методами микрохирургии (с применением увеличительной оптики, микрохирургической техники, биполярной коагуляции, ультразвукового дезинтегратора – аспиратора). В группе исследования наряду со стандартными методами удаления менингиомы на определенных этапах ее резекции использовались оригинальные лазерные технологии, основанные на применении неодимового лазера.

Группы были сопоставимы по полу, среднему возрасту пациентов, патоморфологии, локализации матрикса менингиом на основании черепа, среднему сроку наблюдения и расположению ПСМ по протяженности ВСС (табл. 1). По локализации матрикса опухоли группы также достоверно не различались. Так, ПСМ в передней трети ВСС в группе исследования было 20 (17,9 %), в группе сравнения – 17, (16,7 %), в средней трети ВСС – соответственно 62 (55,4 %) и 58 (56,9 %), в задней трети ВСС – 30 (26,7 %) и 27 (26,4 %) соответственно. Матрикс базальных менингиом в передней черепной ямке диагностирован в группе исследования у 31 (31 %), в группе сравнения – у 16 (21,3 %) человек, в средней черепной ямке соответственно у 48 (48 %) и 35 (46,7 %), в задней черепной ямке – у 21 (21 %) и 24 (32 %) оперированных соответственно.

Среди удаленных ПСМ типических новообразований в группе исследования было 82,14 %, атипических – 14,29 % и анапластических – 3,57 %. В группе сравнения аналогичные гистологические варианты диагностированы в 79,41, 17,65 и 2,94 % случаев соответственно. Морфологическая структура базальных менингиом в группе исследования была следующей: типических менингиом было 90 %, атипических – 8 %, анапластических – 2 %; в группе сравнения – соответственно 90,7, 8 и 1,3 %. Технологические приемы использования неодимового лазера при удалении парасагиттальных и базальных менингиом подробно описаны В.В. Ступаком и соавт. [5].

В отдаленном послеоперационном периоде был проведен анализ функционального состояния головного мозга всех 389 прооперированных больных по показателям ЭЭГ на энцефалографе Neurofax (Nihon Kohden, Япония). Сопоставлялась частота патологических изменений электрической активности головного мозга согласно классификации Л.Р. Зенкова [2]. Анализу подвергались следующие проявления патологических изменений ЭЭГ: 1) диффузные изменения (легкие, умеренные, выраженные), 2) очаговые изменения, 3) наличие эпилептиформной активности, 4) признаки дисфункции срединных структур.

Показатели мозгового кровотока оценивались по данным транскраниальной допплерографии с использованием аппарата MultiDop-T DWL (Electronische Systeme GmbH, Германия), исследовалась линейная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии (СМА) с обеих сторон. Для определения периферического сопротивления сосудистой стенки СМА у опе-

Таблица 1

Общая характеристика оперированных больных

Показатель	Базальные менингиомы			ПСМ		
	Группа сравнения	Группа исследования	Всего	Группа сравнения	Группа исследования	Всего
Общее число пациентов, *n*	75	100	175	102	112	214
Возраст, лет	61,6 ± 1,9	59,0 ± 1,2	62,9 ± 1,1	60,1 ± 2,4	62,8 ± 1,1	62,8 ± 1,1
Число мужчин, *n* (%)	17 (22,7)	24 (24)	41 (23,43)	25 (24,5)	18 (16,1)	43 (20,1)
Число женщин, *n* (%)	58 (77,3)	76 (76)	134 (76,57)	77 (75,5)	94 (83,9)	171 (79,9)
Сроки наблюдения после операции, мес.	134 ± 9,4	113,4 ± 4,8	122,5 ± 5,0	134 ± 10,4	115,4 ± 3,7	130 ± 9,4

рированных с базальными менингиомами и для косвенной оценки внутричерепного давления использовали пульсативный индекс Pi. За возрастную норму брались данные максимальной систолической линейной скорости кровотока в СМА от 78,1 до 91,0 см/с и Pi = 0,86 ± 0,14 в возрастной группе от 40 до 60 лет [7].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (*M*), ошибку среднего арифметического значения (*m*), и представляли в виде *M* ± *m*. Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (*n*, %). Для оценки различий количественных данных использовали критерий Манна – Уитни, для номинальных данных – точный критерий Фишера. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанные нами оригинальные технологии резекции церебральных менингиом у подавляющего большинства больных позволяют достичь максимально возможной степени радикальности оперативных вмешательств и уменьшать количество пациентов с частичным удалением опухолей. Максимально возможное полное удаление базальных менингиом по шкале D. Simpson достигнуто в 89,8 % случаев, частичная резекция выполнена у 10,2 % пациентов. В группе сравнения тотальное удаление опухолевого узла осуществлено в 63,75 %, частичное – в 36,25 % случаев. При ПСМ использование лазера вне зависимости от степени инвазии ВСС у подавляющего большинства больных (99 %) достигнута максимальная степень удаления менингиом. Наряду с этим снижение травматизации мозга, степени выраженности послеоперационного отека мозга и сосудистых нарушений ведет к снижению послеоперационной летальности. В группе с использованием лазера она составила 3,0 %, у больных, прооперированных традиционными методами, была равна 5,0 %.

В отдаленном послеоперационном периоде при анализе ЭЭГ всех пациентов, имевших менингиомы в передней черепной ямке, выявлены умеренно выраженные почти в одинаковом соотношении диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга (табл. 2). В группе исследования они диагностированы у 27 (87,1 %), а в группе сравнения – у 14 (87,5 %) пациентов. Очаговые проявления в виде устойчивых медленных волн отчетливо выражены в группе сравнения на стороне первоначального роста опухоли и регистрировались у 11 (68,75 %) человек. В группе исследования этот вид патологической ЭЭГ-активности был представлен в меньшей степени – у 16 (51,6 %) оперированных и в основном представлял собой единичные группы медленных волн. Таким образом, признаки дисфункции срединных структур небольшой выраженности и наличие эпилептиформной активности регистрируются у оперированных с использованием лазера больных несколько реже, хотя различия между группами не являются достоверными.

У пациентов с наличием матрикса менингиом в средней черепной ямке также отмечались умеренные диффузные ирритативные изменения биоэлектрической активности головного мозга. В группе исследования они выявлены у 40 (83,3 %), в группе сравнения – у 31 (88,6 %) оперированного. В равном соотношении регистрировались очаговая медленноволновая активность и редкие короткие генерализованные эпилептиформные разряды. Признаки дисфункции срединных структур, отражавшиеся в наличии низкоамплитудных единичных медленных тета-волн, встречались у 30 (62,5 %) пациентов группы исследования и у 29 (82,9 %) больных группы сравнения. Похожие данные получены при оцен-

Таблица 2

Частота патологических изменений ЭЭГ в отдаленном послеоперационном периоде у больных, оперированных с применением лазера и без него

Характер патологических изменений	Базальные менингиомы, *n* (%)		ПСМ, *n* (%)	
	Группа сравнения	Группа исследования	Группа сравнения	Группа исследования
Диффузные изменения	65 (86,7)	83 (83)	83 (81,4)	83 (74,1)
Очаговые изменения	37 (49,3)	45 (45)	42 (41,2)	41 (36,6)
Дисфункция срединных структур	54 (72)	49 (49)	49 (48)	47 (42)
Наличие эпилептиформной активности	30 (40)	41 (41)	69 (62)	57* (56)

Примечание. Здесь и в табл. 3 * – отличие от величины соответствующего показателя группы сравнения статистически значимо при $p < 0,05$.

ке характера патологических изменений электрической активности мозга у оперированных с локализацией матрикса менингиом в задней черепной ямке. Умеренно выраженные диффузные изменения ирритативного характера зарегистрированы у 16 (76 %) больных группы исследования и у 20 (83,3 %) человек группы сравнения. Наличие очаговых изменений и эпилептиформной активности встречалось у небольшого числа обследованных в обеих группах. Часто регистрировалась дисфункция срединных структур (у 18 (75 %), оперированных стандартными технологиями, и у 7 (62,5 %) человек группы исследования). То есть в отдаленном периоде просматривается отчетливая тенденция к лучшим результатам оперативного лечения с использованием лазерных технологий.

При оценке ЭЭГ в отдаленном послеоперационном периоде у оперированных с ПСМ передней, средней и задней трети ВСС легкие и умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга регистрировались у исследуемых, которым менингиомы удалялись с использованием лазерных технологий. В группе сравнения диффузные изменения носили чаще умеренный характер с акцентом на одну из гемисфер головного мозга. В небольшом числе случаев регистрировались очаговые изменения у больных обеих групп в примерно равном соотношении, они проявлялись наличием двухсторонних медленных волн. Также в почти одинаковом соотношении наблюдались признаки дисфункции срединных структур мозга. У оперированных с применением лазера локально в парасагиттальных отделах регистрировались медленные тета-волны, реже дельта-волны без отчетливой латерализации, а в группе сравнения чаще отмечалась четкая латерализация области мозга, в которой имела место медленноволновая тета-активность. Часто улавливались различные проявления эпилептиформной активности у всех оперированных независимо от локализации матрикса менингиом относительно протяженности ВСС, но все же они были более отчетливо выражены в группе сравнения и представляли собой короткие генерализованные эпилептиформные разряды.

У оперированных, которым были выполнены резекции ПСМ с применением лазера, на фоне проводимой восстановительной терапии в отдаленном послеоперационном периоде достоверно реже (p = 0,02) наблюдалась эпилептиформная активность. Данный факт может быть объяснен бесконтактным и значительно менее травматичным воздействием хирургических манипуляций на окружающие ткани мозга в момент удаления менингиом и сохранением важных путей венозного оттока. Остальные патологические изменения несколько чаще регистрировались в группе сравнения, хотя различия не достигали уровня статистической значимости.

У лиц с менингиомами, локализованными на основании черепа, оперированных с использованием неодимового лазера, в отдаленные сроки достоверно реже (p = 0,003) регистрировались ЭЭГ-признаки дисфункции срединных структур. Этот вид отклонений от нормы ЭЭГ-активности связан с патологическими изменениями на уровне базальных структур, поэтому меньшее число их проявлений у пациентов группы исследования, как нам представляется, также обусловлено меньшей операционной травмой функционально значимых отделов головного мозга при удалении менингиом и менее выраженным отеком головного мозга в зоне оперативного вмешательства. В результате уменьшается вероятность усугубления венозного стаза, отека мозга и снижается патологическое воздействие на функциональное состояние базальных структур головного мозга.

Сопоставление значений систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии у оперированных по поводу базальных менингиом в отдаленном послеоперационном периоде выявило, что в группе исследования на стороне удаленной опухоли она оставалась в пределах возрастной нормы и была выше, чем в группе сравнения (табл. 3). Выявленное снижение си-

Таблица 3

Систолическая скорость кровотока в СМА и значение Pi в отдаленном послеоперационном периоде у больных с базальными менингиомами

Показатель кровообращения	Группа сравнения	Группа исследования
Систолическая скорость кровотока в СМА на гомолатеральной стороне, см/с	67,96 ± 1,18	92,44 ± 0,83*
Систолическая скорость кровотока в СМА на контрлатеральной стороне, см/с	89,31 ± 0,72	90,63 ± 0,53
Pi в СМА на гомолатеральной стороне	1,06 ± 0,03	0,81 ± 0,01*
Pi в СМА на контрлатеральной стороне	1,04 ± 0,03	0,79 ± 0,01*

столической скорости кровотока у оперированных традиционными технологиями чрезвычайно важно и прогностически значимо, оно может быть причиной локальной ишемии и сохранения признаков локального отека головного мозга, что подтверждается изучением пульсативного индекса. При оценке систолической скорости в СМА на контралатеральной стороне статистически значимых различий между группами не установлено (p = 0,304). У больных, оперированных традиционными методиками резекции базальных менингиом, пульсативный индекс в отдаленном послеоперационном периоде был статистически значимо выше по сравнению с группой исследования (см. табл. 3), что, скорее всего, связано с повышением периферического сопротивления при увеличении внутричерепного давления [1] и свидетельствует о наличии у пациентов группы сравнения клинических признаков синдрома внутричерепной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований убеждают в эффективности разработанных лазерных технологий, исключающих нежелательное термическое воздействие на магистральные артериальные сосуды головного мозга при резекции базальных и парасагиттальных менингиом. У пациентов с базальными менингиомами, оперированных без использования лазера, систолическая скорость кровотока в СМА на гомолатеральной стороне в отдаленном послеоперационном периоде была статистически значимо меньше, чем в группе исследования. У оперированных с ПСМ отмечалась лишь тенденция к снижению систолической скорости кровотока в СМА в группе сравнения. Пульсативный индекс в большинстве случаев в отдаленном послеоперационном периоде после удаления как базальных, так и парасагиттальных менингиом у пациентов, оперированных стандартными технологиями, достоверно повышался, что может подтверждать наличие у данных больных внутричерепной гипертензии. Об этом же свидетельствуют и результаты исследований функционального состояния головного мозга пациентов, оперированных с использованием лазерных технологий, у которых в отдаленном послеоперационном периоде обнаруживается выраженная тенденция к меньшим патологическим изменениям ЭЭГ-активности. Различия между группами по частоте проявлений признаков дисфункции срединных структур у больных, имевших базальные менингиомы, и по наличию очагов эпилептиформной активности у пациентов с ПСМ достоверны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В.* Допплерографическая оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга при нейрохирургической патологии // Вопр. нейрохирургии. 1998. (3). 31–34.

2. *Зенков Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). М.: МЕДпресс-информ, 2002. 368 с.

3. *Можаев С.В.* Хирургия менингиом верхнего сагиттального синуса (реконструктивные и реваскуляризующие операции): автореф. дис. … д-ра мед. наук. СПб., 1993.

4. *Парфенов В.Е.* Транскраниальная допплерография в нейрохирургии: автореф. дис. … д-ра мед. наук. СПб., 1996.

5. *Ступак В.В., Струц С.Г., Садовой М.А., Майоров А.П.* Неодимовый лазер в хирургии церебральных менингиом. Новосибирск: Наука, 2013. 267 с.

6. *Тиглиев Г.С., Олюшин В.Е., Кондратьев А.Н.* Внутричерепные менингиомы. СПб., 2001. 560 с.

7. *Шахнович А.Р., Шахнович В.А.* Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная допплерография. М., 1996. 446 с.

8. *Al-Mefty O.* Clinoidal meningiomas // J. Neurosurg. 1990. 73. 840–849.

9. *Black P.M., Zauberman S.* Parasagittal and falx meningiomas // Meningiomas: a comprehensive text / Eds. M.N. Palmir, P.M. Black, R. Fallbusch. China: Saunders, 2010. 349–354.

10. *Caroli E., Orlando E.R., Mastronardi L., Ferrante L.* Meningiomas infiltrating the superior sagittal sinus: surgical considerations of 328 cases // Neurosurg. Rev. 2006. 29. (3). 236–241.

11. *Heros R.C.* Meningiomas involving the sinus // J. Neurosurg. 2006. 105. (4). 511–513.

12. Meningiomas. Diagnosis, treatment and outcome / Ed. J.H. Lee. Springer, 2008. 639 p.

13. *Nowak A., Marchel A.* Surgical treatment of parasagittal and falx meningiomas // Neurol. Neurochir. Pol. 2007. 41. (4). 306–314.

14. *Ostrom Q.T., Gittleman H., Xu J. et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009–2013 // Neuro Oncol. 2016. 18. (Suppl. 5). v1–v75.

EEG INDICES OF BRAIN FUNCTIONAL STATE AND BRAIN BLOOD FLOW IN PATIENTS UNDERWENT CEREBRAL MENINGIOMAS RESECTION IN LONG-TERM POSTOPERATIVE PERIOD

Vyacheslav Vladimirovich STUPAK[1], Alexey Vladimirovich BUZUNOV[1], Sergey Borisovich TSVETOVSKIY[1], Elena Samuilovna RABINOVICH[1], Samuil Semenovich RABINOVICH[1,2], Valeriy Yakovlevich BELENKIY[3], Sergey Grigorievich STRUTS[4], Ivan Victorovich PENDYURIN[1], Sergey Valerievich MISHINOV[1], Igor Anatolievich VASILIEV[1], Evgeniy Vyacheslavovich STUPAK[1], Ivan Sergeevich KOPYLOV[1], Nikolay Alexandrovich KOPORUSHKO[1], Dmitriy Andreevich DOLZHENKO[1]

[1] *Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics n.a. Ya.L. Tsivyan of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17

[2] *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia*
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

[3] *«Health-Service» LLC.*
630117, Novosibirsk, Arbuzov str., 1/1

[4] *Institute of Laser Physics of SB RAS*
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentiev av., 15B

The aim of research was to study the efficiency of developed laser technologies in patients with resected cerebral meningiomas in long-term postoperative period by comparing EEG pathological changes and brain blood flow disorders. **Material and methods**. The retrospective analysis of removed results of surgery of 389 patients with complex localization of brain meningiomas (basal and parasagittal) has been conducted. All patients were subjected to retrospective analysis of brain functional state by EEG and cerebral blood flow indicators using transcranial Doppler in removed postoperative period. **Results and discussion**. The results of the study testify to efficiency of the developed laser technologies and absence of unfavorable thermal effect on magistral brain arterial vessels at resection of basal and parasagittal meningiomas.

Key words: neodymium laser, parasagittal meningioma, basal meningioma, electroencephalography, transcranial Doppler.

Stupak V.V. *– doctor of medical sciences, professor, chief researcher of neurosurgery clinic, e-mail: VStupak@niito.ru*
Buzunov A.V. *– neurosurgeon, e-mail: ABuzunov@niito.ru*
Tsvetovskiy S.B. *– doctor of functional diagnostics, e-mail: STsvetovsky@niito.ru*
Rabinovich E.S. *– doctor of functional diagnostics, e-mail: ERabinovich@niito.ru*
Rabinovich S.S. *– doctor of medical sciences, professor, teacher, professor of department of neurology and neurosurgery, e-mail: srab09@rambler.ru*
Belenkiy V.Ya. *– director, e-mail: t3361740@yandex.ru*
Struts S.G. *– leading engineer, e-mail: sgs@laser.nsc.ru*
Pendyurin I.V. *– senior researcher, e-mail: IPendyurin@niito.ru*
Mishinov S.V. *– research fellow, e-mail: SMishinov@niito.ru*
Vasiliev I.A. *– research fellow, e-mail: IVasilev@niito.ru*
Stupak E.V. *– junior researcher, e-mail: EStupak@niito.ru*
Kopylov I.S. *– neurosurgeon, e-mail: IKopylov@niito.ru*
Koporushko N.A. *– postgraduate student, e-mail: NKoporushko@niito.ru*
Dolzhenko D.A. *– doctor of medical sciences, professor, head of the neurosurgery department*

УДК 616-053.4+373.2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКТИВНЫХ ФОРМ ОЗДОРОВЛЕНИЯ ДЕТЕЙ В ДОШКОЛЬНЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ НА СЕВЕРЕ

Виталий Витальевич МЕЩЕРЯКОВ, Кристина Анатольевна БУХАРИНА

Сургутский государственный университет
628412, г. Сургут, просп. Ленина, 1

Целью работы явилось научное обоснование эффективности активных форм здоровьесберегающих технологий в дошкольных образовательных учреждениях для повышения уровня здоровья детей, проживающих на Севере. **Материал и методы.** Осуществлено исследование трех групп детей в течение 12 мес. от начала посещения детского коллектива: получающих дополнительно к стандартным активные формы оздоровления (упражнения в бассейне, инфракрасная сауна, спелеотерапия) в условиях детской поликлиники (группа 1; $n = 60$), получающих аналогичные формы оздоровления на территории дошкольного образовательного учреждения (группа 2; $n = 98$) и получающих только стандартные формы оздоровления (группа 3; $n = 211$). Анализировались показатели респираторной заболеваемости, физического развития, качества жизни (опросник PedsQL 4.0) и уровня адаптации методом математического анализа ритма сердца. **Результаты и их обсуждение.** Установлены снижение уровня респираторной заболеваемости, лучшие показатели физического развития и уровня адаптации, более высокий уровень качества жизни при использовании активных форм оздоровления с лучшим результатом при их осуществлении в дошкольном образовательном учреждении.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, технологии оздоровления, адаптация, качество жизни, физическое развитие.

Здоровье детей отнесено к приоритетным направлениям государственной политики РФ [3]. По определению экспертов ВОЗ, демографический потенциал страны определяют дети в возрасте до 5 лет включительно, проблема сохранения жизни и здоровья которых является важнейшей стратегической задачей сохранения жизни и здоровья населения. Актуальность проблемы сохранения и укрепления здоровья дошкольников обусловлена еще и тем, что это период постепенной подготовки ребенка к систематическому обучению, к восприятию учебных нагрузок в школе. От состояния здоровья, физического и психического развития во многом зависит успешность обучения, работоспособность и адаптация к учебным нагрузкам в школе [3, 10]. За последнее десятилетие увеличился удельный вес дошкольников с дисгармоничным физическим развитием и выявлено увеличение числа детей, имеющих хроническую патологию в стадии декомпенсации, и детей с функциональными отклонениями в состоянии здоровья [7, 15]. Дети дошкольного возраста, поступая в дошкольное образовательное учреждение (ДОУ), испытывают влияние таких неблагоприятных факторов организованного коллектива, как тесный инфекционный контакт и стресс. Все это в условиях физиологически обусловленной незрелости иммунной системы в этом возрасте ведет к срыву адаптации и росту в первую очередь респираторной заболеваемости. Закономерной поэтому является неблагоприятная динамика в распределении по группам здоровья с тенденцией к уменьшению 1-й группы здоровья, увеличению 2-й и 3-й групп [3, 4, 7, 15].

Указанные выше неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья дошкольников имеют место, несмотря на осуществление в учебно-образовательном процессе ДОУ стандартных здоровьесберегающих технологий, регламентированных СанПиН 2.4.1.3049-13 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации режима работы дошкольных образовательных организаций» (СанПиН), которые без изменений и каких-либо дополнений внесены в Приказ Министерства образования и науки РФ от 17.10.2013 № 1155 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта дошкольного образования» (ФГОС ДО). Это является основанием для дальнейшего совершенствования системы профилактики острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в детских коллективах как на индивидуальном, так и

Мещеряков В.В. *– д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней, e-mail: maryvitaly@yandex.ru*
Бухарина К.А. *– аспирант кафедры детских болезней, e-mail: freken.snork@mail.ru*

на популяционном уровне [2]. Ряд исследований посвящен в этой связи оценке эффективности мероприятий с использованием иммунопрофилактики и местной физиотерапии области носоглотки детям, посещающим ДОУ [5, 8, 9]. При этом большой интерес вызывают те здоровьесберегающие технологии, которые связаны с действием физиологических факторов на организм ребенка. Недостаточная эффективность регламентируемых действующими нормативными документами стандартных методов оздоровления детей в ДОУ определяет необходимость поиска и внедрения дополнительных здоровьесберегающих технологий в коллективах дошкольников, позволяющих активно положительно влиять на состояние здоровья и адаптацию к условиям ДОУ на основе активных методов оздоровления с более выраженными, чем при стандартных приемах, закаливающими и двигательными компонентами.

Использование таких технологий наиболее актуально для детей в условиях северных широт. Проживание на территориях с длительным холодным периодом обусловливает продолжительное пребывание детей в закрытых помещениях, а значит – снижение двигательной активности и рост заболеваемости в связи с неблагоприятными эпидемиологическими условиями длительного нахождения в организованном коллективе [11]. Пониженное содержание кислорода в атмосфере в сочетании с холодовым фактором и гиподинамией способствуют формированию «северного метаболизма» с преобладанием процессов ассимиляции и как результат – дисгармоничному физическому развитию с тенденцией к повышенной массе тела и развитию ожирения и метаболического синдрома [6, 14].

С учетом изложенного выше Письма Департамента образования и науки Ханты-Мансийского автономного округа – Югры от 09.11.2009 № 6870 «О создании Центров здоровья в образовательных учреждениях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры» (Письмо Депобра ХМАО-Югры) были рекомендованы для внедрения в ДОУ дополнительно к стандартным активные формы оздоровления с более выраженными закаливающими, двигательными и положительными эмоциональными компонентами (упражнения в бассейне, инфракрасная сауна и спелеотерапия). Распоряжением Администрации города Сургута № 754 от 22.03.2010 «О создании центров образовательных программ здоровьесбережения в муниципальных образовательных учреждениях» данные здоровьесберегающие технологии внедрены во всех ДОУ г. Сургута.

Отсутствие данных об эффективности подобных технологий с точки зрения комплексной оценки состояния здоровья, адаптационных возможностей организма ребенка и качества его жизни явились основанием для выполнения настоящего исследования.

Целью работы явилось научное обоснование эффективности активных форм здоровьесберегающих технологий в ДОУ для повышения уровня здоровья детей, проживающих на Севере.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Осуществлено сплошное когортное проспективное сравнительное исследование. Критерии включения: дети обоего пола от 3 до 7 лет включительно; все впервые поступающие в 10 территориально прикрепленных к БУ «Сургутская городская клиническая поликлиника № 2» (СГКП-2) ДОУ дети в течение одного календарного года; исходное состояние здоровья, соответствующее 1-й или 2-й группе здоровья; наличие информированного письменного согласия родителей или опекунов детей на включение в исследование; полная вакцинация в соответствии с возрастом ребенка согласно Национальному календарю; отсутствие приема иммуномодуляторов в течение последнего года перед поступлением в ДОУ. Критерии исключения: отказ родителей и/или ребенка от дальнейшего участия в исследовании после включения в него на основании информированного согласия; не связанные с заболеванием ребенка длительные или частые пропуски посещения ДОУ; манифестация хронического заболевания после включения в исследование; назначение иммуномодуляторов или дополнительная к Национальному календарю прививок вакцинация после включения в исследование. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Сургутского государственного университета, протокол № 18 от 18.04.2013.

Для сравнительной оценки различных методов и форм оздоровления дошкольников сформированы 3 группы наблюдения: 1-я группа – дети (n = 60), получавшие стандартный регламент здоровьесберегающих технологий в ДОУ (ДОУ № 2, 10, 14, 19, 20, 65, 77, 83, 92) и расширенный перечень оздоровительных процедур на базе отделения восстановительного лечения (ОВЛ) СГКП-2; 2-я группа – дети (n = 98), получавшие стандартный регламент здоровьесберегающих технологий и расширенный перечень оздоровительных процедур непосредственно в ДОУ, которое они посещали (ДОУ № 27 «Микки-Маус»); 3-я группа – дети (n = 211), получавшие только стандартный регламент здоровьесберегающих технологий на базе ДОУ (ДОУ № 2, 10, 14, 19, 20, 65, 77, 83, 92), которые они посеща-

Таблица 1

Распределение детей по группам наблюдения с учетом отказов от участия в исследовании и выбытия из исследования в соответствии с критериями исключения

Группа наблюдения	Соответствовали критериям включения	Отказались от исследования	Исключены в соответствии с критериями исключения	Включены в статистическую обработку
1-я	67	4	3	60
2-я	107	7	2	98
3-я	225	10	4	211
Все группы	395	21	9	369

ли. Общее число включенных в исследование детей составило 369. Стандартный регламент включал предусмотренные СанПиН и ФГОС ДО оздоровительные технологии (стретчинг, ритмопластика, динамические паузы, технологии эстетической направленности, гимнастика пальчиковая, гимнастика для глаз, гимнастика дыхательная, гимнастика бодрящая), технологии обучения здоровому образу жизни (физкультурные занятия, игротреннинги и игротерапия, коммуникативные игры, занятия из серии «Здоровье», самомассаж, точечный самомассаж), коррекционные технологии (арттерапия, технологии музыкального воздействия, сказкотерапия, технологии воздействия цветом, психогимнастика, фонетическая ритмика).

Активные формы оздоровления включали более выраженный, чем стандартные методы оздоровления, закаливающий, двигательный и положительный эмоциональный компонент (упражнения в бассейне, инфракрасная сауна и спелеокамера) и были рекомендованы Письмом Депобра ХМАО-Югры. Длительность упражнений в бассейне зависела от возрастной группы дошкольников (15–20 мин в младшей, 20–25 мин в средней, 25–30 мин в старшей и подготовительной группах). Длительность первого сеанса в инфракрасной сауне составляла 3 мин с дальнейшим увеличением до 10–15 мин. Длительность нахождения в спелеокамере – 30–40 мин. Каждая из процедур выполнялась один раз в день последовательно: гимнастика в бассейне – инфракрасная сауна – спелеокамера. Один курс длился 10 дней. Повторные курсы оздоровления проводились через один месяц. Таким образом, количество сеансов активных форм оздоровления составило 7–9 в год для каждого ребенка.

Распределение детей по ДОУ происходило без участия авторов исследования случайным образом по мере появления свободного места в том или ином ДОУ в соответствии с очередностью для поступления в ДОУ. Группы 1-я и 3-я сформированы из посещающих одни и те же 9 ДОУ: в 1-ю включены все дети, родители которых имели возможность сопровождать их в ОВЛ детской поликлиники для осуществления в дополнение к стандартным активных форм оздоровления; в 3-ю включены все вновь поступившие в ДОУ дети, родители которых не имели возможность сопровождать их для проведения оздоровительных процедур в ОВЛ. Вторую группу составили дети, поступившие в указанный временной период в ДОУ № 27 «Микки-Маус», где всем посещающим применялись как стандартные, так и аналогичные осуществляемым в ОВЛ детской поликлиники активные формы оздоровления непосредственно на территории ДОУ. Распределение детей по группам наблюдения с учетом отказов от исследования и выбытия из него в соответствии с критериями исключения представлено в табл. 1.

Длительность динамического наблюдения за каждым ребенком составила 12 месяцев. Проводились выкопировка данных из учетной формы 026/у-2000, опрос родителей и клинический осмотр каждого вновь поступающего в ДОУ ребенка. Для сравнительной оценки уровня респираторной заболеваемости рассчитывались при поступлении в ДОУ и через 12 мес. его посещения следующие показатели: индекс здоровья (ИЗ) – удельный вес детей, ни разу не болевших ОРЗ в течение одного года; инфекционный индекс (ИИ) – отношение суммы случаев ОРЗ в течение последнего года к возрасту ребенка; удельный вес часто болеющих детей (ЧБД) – детей с ИИ более 1,0 [2]. Через 1 год от начала посещения ДОУ определяли количество дней, пропущенных по болезни одним ребенком. Структура групп здоровья [2] в группах наблюдения анализировалась дважды – при поступлении в ДОУ и через один год.

Анализировали соматометрические показатели при поступлении в ДОУ и через один год после начала его посещения: массу тела, рост и индекс массы тела (ИМТ). Указанные соматометрические показатели, а также гармоничность

физического развития оценивали по разработанным сотрудниками кафедры детских болезней Сургутского государственного университета центильным таблицам региональных норм физического развития [14].

С целью определения напряженности функционирования вегетативной нервной системы всем детям при поступлении, через 1, 6, и 12 мес. от начала посещения ДОУ проводилось исследование вариабельности сердечного ритма на аппарате «ВНС-микро» фирмы «Нейрософт» путем автоматического анализа 300 кардиоциклов – методом кардиоинтервалографии, которая осуществлялась в первой половине дня до приема пищи и не раньше, чем через 2 ч после завтрака, после пятиминутного отдыха в горизонтальном положении после адаптации ребенка к окружающей обстановке. Рассчитывался интегральный показатель состояния напряжения регуляторных систем и вегетативной нервной системы – индекс напряжения (ИН = АМо /2 × Мо × ΔRR) [1].

Качество жизни изучали на основе очного анкетирования родителей с использованием русскоязычной версии опросника оценки качества жизни в педиатрии PedsQL 4.0, разработанного профессором Дж. Варни [16]. Количество баллов рассчитывалось по 100-балльной шкале; анкетирование проводилось 4 раза: при поступлении ребенка в ДОУ, через 1, 6 и 12 мес. после поступления в ДОУ. Опросник представлен 4 блоками вопросов: физиологическое функционирование (ФФ), психологическое функционирование (ПФ), социальное функционирование (СФ) и школьное функционирование (ШФ). ШФ при поступлении детей в ДОУ не оценивалось, так как блок содержит вопросы, связанные с пребыванием детей в детском саду, и ответить на эти вопросы возможно только через один месяц посещения детьми ДОУ.

Исследовался также уровень охвата активными формами оздоровления включенных в исследование детей и уровень комплаенса, как выраженное в процентах отношение фактически принятых ребенком процедур активных форм оздоровления к назначенному их количеству.

Математическая обработка результатов проводилась с использование непараметрических методов медико-биологической статистики ввиду несоответствия большинства числовых совокупностей критерию нормальности распределения [12]. Для исследования статистической значимости различий в средних тенденциях в независимых выборках использовался критерий Манна – Уитни, при решении аналогичной задачи в одной выборке при оценке в ней динамики изучаемых параметров – метод Вилкоксона. Характеристика числовых множеств сравниваемых выборок представлялась как Me (Q_1–Q_3), где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – нижний и верхний (первый и третий) квартили. Для установления количественной связи признаков определялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для исследования статистической значимости различий доли (удельного веса) качественного признака в двух различных совокупностях использован метод углового преобразования Фишера. Динамика изучаемых показателей оценивалась по темпу прироста (убыли) в процентах. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05 во всех случаях, кроме исследования качества жизни. При математической обработке показателей качества жизни по результатам обработки анкет опросника PedsQL 4.0 принимался критический уровень статистической значимости 0,01, что соответствует требованиям к статистическому анализу результатов социологических исследований [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе характеризующих состояние здоровья детей групп наблюдения (ИЗ, группа здоровья, ИИ, удельный вес ЧБД), соматометрических показателей (масса тела, рост, ИМТ), возрастно-половой структуры, исходных показателей напряжения регуляторных систем по кардиоинтервалографии (ИН) и качества жизни при поступлении детей в ДОУ статистически значимых различий в сравниваемых группах не установлено. Это свидетельствовало о сопоставимости групп наблюдения и возможности объективной сравнительной оценки эффективности различных здоровьесберегающих технологий в динамике наблюдения за детьми.

Результаты сравнительной оценки показателей, характеризующих респираторную заболеваемость детей в группах наблюдения, представлены в табл. 2. В группе со стандартными методами оздоровления снижение ИИ через 1 год наблюдения оказалось статистически незначимым при использовании метода Вилкоксона (p = 0,108). В то же время в обеих группах с дополнительным назначением активных форм оздоровления снижение ИИ с использованием указанного метода медико-биологической статистики оказалось достоверным (p = 0,00 в обеих группах). Таким образом, через один год наблюдения детей после поступления в ДОУ ИИ оказался наиболее низким (снижение на 64 % от исходного) во 2-й группе, что оказалось статистически значимым при сравнении по методу Манна – Уитни как с

Таблица 2

Динамика показателей, характеризующих респираторную заболеваемость детей в течение первого года посещения ДОУ, в зависимости от вида здоровьесберегающих технологий

Показатель		Группа наблюдения		
		1	2	3
Инфекционный индекс, Me (Q_1–Q_3)	А	0,7 (0,3–1,0)	0,7 (0,3–0,7)	0,7 (0,3–0,7)
	Б	0,5$^{\#\#\#}$ (0,2–0,5)	0,2*,$^{\#\#\#}$ (0,0–0,5)	0,6***,$^{\wedge\wedge\wedge}$ (0,4–0,8)
Число случаев ОРВИ за 1 год, Me (Q_1–Q_3)	А	2,0 (0,0–5,0)	2,0 (0,0–6,0)	2,0 (0,0–4,0)
	Б	2,0 (0,0–4,0)	1,0*,$^{\#\#}$ (0,0–3,0)	3,0***,$^{\wedge\wedge\wedge,\#\#}$ (0,0–7,0)
Число пропущенных в ДОУ дней в году, Me (Q_1–Q_3)	Б	14,0 (8,0–20,0)	6,5*** (0,0–12,0)	20,0***,$^{\wedge\wedge\wedge}$ (15,0–25,0)
Удельный вес, % ЧБД	А	11,7	12,2	12,8
	Б	8,3	5,1$^{\#}$	19,0*,$^{\wedge\wedge,\#}$
Индекс здоровья, %	А	13,3	13,2	13,3
	Б	25,0$^{\#}$	25,5$^{\#}$	8,06**,$^{\wedge\wedge,\#}$
1-я группа здоровья, %	А	13,3	12,2	11,8
	Б	15,0	14,3	7,10$^{\#}$
2-я группа здоровья, %	А	86,7	87,8	88,2
	Б	85,0	85,7	92,9$^{\#}$

Примечание. Здесь и на рис. 1 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы 1 (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$), группы 2 (^ – при $p < 0,05$, ^^ – при $p < 0,01$, ^^^ – при $p < 0,001$), внутри группы при поступлении в ДОУ и через 1 год (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$). При сравнении между группами величин показателей ИИ, число случаев ОРВИ за 1 год, число пропущенных в ДОУ дней в году применялся метод Манна – Уитни, величин показателей удельный вес ЧБД, ИЗ, количество детей в 1-й и 2-й группах здоровья – метод углового преобразования Фишера; при сравнении величин показателей при поступлении в ДОУ (А) и через 12 месяцев его посещения (Б) применялся метод Вилкоксона (ИИ, число случаев ОРВИ за 1 год) и метод углового преобразования Фишера (удельный вес ЧБД, ИЗ, количество детей в 1-й и 2-й группах здоровья).

1-й группой (уменьшение на 28,5 %; $p = 0,033$), так и с 3-й группой (снижение на 14,3 %; $p = 0,00$).

Поскольку на показатель ИИ влияет не только число заболеваний респираторной патологией за один год, но и возраст, увеличение которого ведет к закономерному снижению ИИ, для более объективной оценки респираторной заболеваемости нами проанализированы абсолютные показатели числа случаев заболеваний ОРЗ за один год, предшествующий поступлению в ДОУ, и в течение первого года наблюдения в условиях ДОУ в сравниваемых группах. Из табл. 2 видно, что в группе детей со стандартным регламентом оздоровления в течение первого года посещения ДОУ отмечалось статистически значимое увеличение числа заболеваний острой респираторной патологией ($p = 0,001$), в группе детей с активными формами оздоровления в условиях поликлиники динамики изучаемого показателя не отмечалось ($p = 0,128$), а в группе детей с активными формами оздоровления в условиях ДОУ зарегистрировано статистически значимое уменьшение числа случаев ОРЗ ($p = 0,001$). Через один год после начала посещения ДОУ среднее число случаев ОРЗ в 1-й и 2-й группах оказалось статистически значимо меньше, чем в 3-й ($p = 0,000$), при меньшем уровне этого показателя во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p = 0,023$).

При анализе среднего количества дней, пропущенных по болезни одним ребенком в течение первого года посещения ДОУ, установлено меньшее значение этого показателя во 2-й и 1-й группах по сравнению с 3-й ($p = 0,00$ в обоих случаях). При сравнении 1-й и 2-й групп наблюдения число пропущенных дней в году по болезни в группе с осуществлением активных форм оздоровления на территории ДОУ также было статистически значимо меньше, чем в группе с проведением аналогичных методов в детской поликлинике ($p = 0,00$). Через один год после поступления детей в ДОУ статистически значимо уменьшался удельный вес ЧБД только во второй группе наблюдения, в группе детей со стандартным регламентом оздоровления зарегистрирован статистически значимый рост этого показателя (см. табл. 2). При этом нами выявлены достоверные различия показателя удельного веса ЧБД через один год после поступления в ДОУ между группами наблюдения,

применяющими активные формы здоровьесберегающих технологий в учебно-воспитательном процессе, и группой наблюдения, где применялся только стандартный подход к оздоровлению детей (см. табл. 2).

Анализ структуры групп здоровья через один год после посещения детьми ДОУ (см. табл. 2) не выявил достоверных различий между группами наблюдения, однако позволил установить статистически значимое изменение структуры групп здоровья в 3-й группе наблюдения: уменьшение удельного веса детей 1-й группы здоровья за счет перевода части дошкольников во 2-ю группу здоровья. Подобной динамики в 1-й и 2-й группах не происходило. В 1-й и 2-й группах наблюдения зарегистрирован статистически значимый рост ИЗ за один год посещения ДОУ, в 3-й группе – его уменьшение. Через один год от начала посещения ДОУ этот показатель в 1-й и 2-й группах оказался достоверно больше, чем в 3-й, при отсутствии различий между 1-й и 2-й группами.

Исследование динамики соматометрических показателей позволило установить следующие закономерности. Во всех группах на фоне статистически значимого увеличения роста и массы тела регистрировалось разнонаправленное изменение ИМТ: в 1-й и 2-й группах установлено достоверное уменьшение, в 3-й группе – увеличение этого показателя (рис. 1). Параметры физического развития детей с активными формами оздоровления через 12 мес. после начала посещения ДОУ не зависели от места их осуществления – в поликлинике или ДОУ (см. рис. 1).

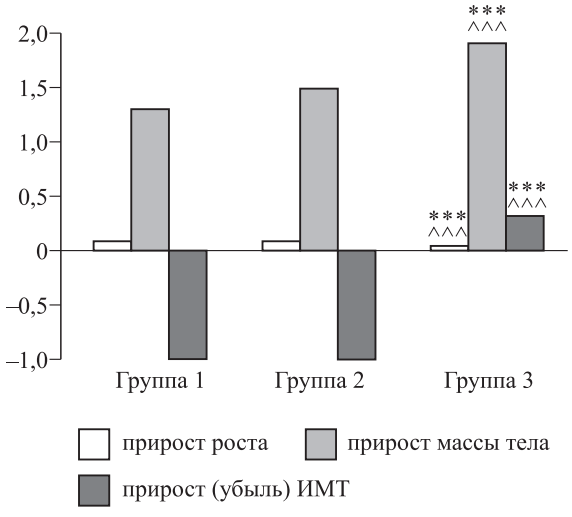

Рис. 1. *Прирост (убыль) соматометрических показателей в динамике за один год посещения ДОУ в сравниваемых группах с различными методами и формами здоровьесберегающих технологий, Me (Q_1–Q_3). При сравнении величин показателей здесь и на рис. 2 применялся метод Манна – Уитни*

Ранее проведенные сравнительные исследования показателей физического развития детей Среднего Приобья и Центральной России показали более высокие отрезные точки по массе тела и ИМТ у первых, что рассматривается авторами как отражение особенностей «северного» метаболизма с более выраженными процессами накопления в условиях гиподинамии при длительном холодном периоде года [14]. Поэтому установленную динамику ИМТ в группе со стандартными методами оздоровления следует считать негативной, в группах – с активными методами оздоровления – положительной.

Через один год после поступления в ДОУ в группе детей с активными формами оздоровления на территории ДОУ статистически значимо уменьшился удельный вес детей с избытком массы тела (более 75-го процентиля) (8,2 и 2,0 % соответственно; $p < 0{,}05$). В группах 1 и 3 такой закономерности не отмечалось. Динамика других показателей (дефицит массы тела, низкорослость и высокорослость) в сравниваемых группах не зарегистрирована ($p > 0{,}05$).

При анализе интегрального показателя кардиоинтервалографии, характеризующего адаптационные возможности организма – ИН (рис. 2), установлена общая для всех групп сравнения закономерность – его увеличение через один месяц посещения ДОУ и дальнейшее снижение к 6-ти месяцам и 1-му году ($p = 0{,}000$ между всеми периодами исследования во всех группах, критерий Вилкоксона). Рост ИН в течение первого месяца посещения детьми ДОУ отражал процесс напряжения адаптационных механизмов. Однако нами установлено, что при общей закономерности к снижению ИН при 3-м и 4-м исследовании выраженность такого уменьшения в сравниваемых группах была различной. Наименьший ИН в ди-

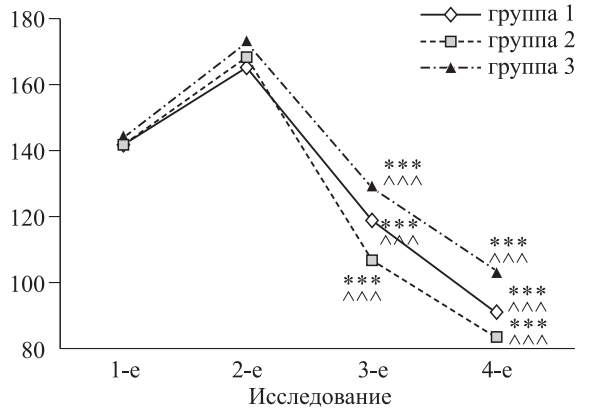

Рис. 2. *Сравнительный анализ динамики ИН в группах наблюдения дошкольников в зависимости от метода и организационной формы здоровьесберегающих технологий, Me (Q_1–Q_3)*

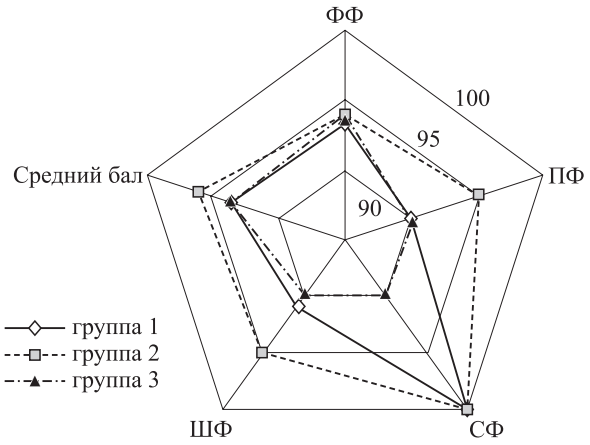

Рис. 3. *Сравнительная характеристика параметров качества жизни детей в группах сравнения с различными методами и организационными формами здоровьесберегающих технологий через один год после поступления в ДОУ*

намике наблюдения зарегистрирован в группе с активными формами оздоровления в условиях ДОУ, менее значительное снижение этого показателя – в группе с активными формами оздоровления на базе детской поликлиники, еще более низкий темп снижения ИН отмечен в группе со стандартным регламентом оздоровления детей в ДОУ. Описанная динамика ИН свидетельствует о более благоприятном процессе адаптации детей к условиям ДОУ при использовании расширенного перечня здоровьесберегающих технологий на базе детского сада.

Исследование динамики качества жизни показало его изменчивость в процессе адаптации ребенка к условиям ДОУ: через один месяц пребывания детей в ДОУ отмечалось статистически значимое уменьшение показателя ПФ во всех группах наблюдения ($p < 0,01$, рис. 3). По остальным показателям исследования качества жизни у детей через один месяц после поступления в ДОУ наблюдалось отсутствие достоверных изменений ($p > 0,05$). Дальнейшая динамика показателей качества жизни зависела от методов здоровьесберегающих технологий, наиболее благоприятной она была во 2-й группе наблюдения. Через один год после начала исследования (см. рис. 3) показатель ФФ статистически значимо не отличался в сравниваемых группах ($p > 0,05$). Вероятно, это связано с тем, что применяемые активные формы оздоровления детей в меньшей степени оказывают тренирующий эффект (отсутствие субмаксимальных нагрузок). По остальным составляющим качества жизни во 2-й группе зарегистрированы наиболее высокие показатели, достоверно превышающие величины соответствующих показателей (кроме ФФ) 1-й группы наблюдения ($p < 0,01$). В 1-й группе установлена большая, чем в 3-й группе, величина СФ ($p < 0,01$), по остальным показателям качества жизни статистически значимых различий не установлено ($p > 0,05$).

Анализ среднего балла качества жизни, как его интегрального параметра, показал отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$) между группами наблюдения в исходе и достоверное ($p < 0,01$) его снижение через один месяц во всех группах сравнения. Через один год после поступления детей в ДОУ наиболее высокий средний балл качества жизни зарегистрирован во 2-й группе, будучи достоверно больше, чем в 1-й и в 3-й группах ($p < 0,01$ в обоих случаях; см. рис. 3). Таким образом, динамика среднего балла качества жизни была аналогична таковой для ИН (см. рис. 2), т.е. была сопряжена с процессом адаптации и зависела от метода здоровьесберегающих технологий с наилучшим результатом у детей с активными методами оздоровления на территории ДОУ.

Изучение уровня охвата и комплаенса в группах детей с активными формами оздоровления дошкольников показало статистически значимый более высокий уровень обоих показателей в группах 1 и 2. В связи с тем, что сопровождение детей на оздоровительные процедуры в поликлинику осуществлялось родителями, то комплаенс в этой группе наблюдения оказался достоверно более низким, чем в группе детей с осуществлением оздоровительных процедур на территории ДОУ (80,0 % в 1-й группе и 95,0 % во 2-й; $p < 0,05$). Последнее связано с более частыми пропусками занятий в ОВЛ, чем при использовании активных форм оздоровления на территории ДОУ. При этом охват активными формами оздоровления детей 2-й группы на территории ДОУ был значимо более высоким, чем в детских садах без соответствующего материально-технического оснащения, в которых лишь небольшая часть детей по объективным причинам могла получить соответствующие процедуры в детской поликлинике (85,2 и 22,1 % соответственно, $p < 0,01$). Установленные закономерности подтверждают большую доступность активных форм оздоровления при их осуществлении непосредственно в ДОУ.

Установлено, что изучаемые в настоящей работе показатели заболеваемости, динамики параметров физического развития, адаптационных возможностей организма, качества жизни и уровень комплаенса взаимосвязаны между собой (табл. 3). Ранговая корреляция уровня комплаенса с изучаемыми показателями исследовалась совместно у детей 1-й и 2-й групп, в остальных случаях – у детей всех сравниваемых групп в совокупности. Установленные статистически зна-

Таблица 3

Статистически значимые связи (ранговая корреляция) между показателями респираторной заболеваемости, качеством жизни, динамикой параметров физического развития, уровнем адаптации и комплаенсом при использовании активных форм оздоровления в ДОУ

Показатель	*r*	*p*
Качество жизни – ИН	–0,276	0,000
Качество жизни – ИИ	–0,474	0,000
Качество жизни – количество дней, пропущенных по болезни	–0,502	0,000
ИИ – ИН	0,307	0,000
Прирост массы тела – ИН	0,148	0,005
Прирост роста – ИН	–0,375	0,000
Прирост ИМТ – ИН	0,392	0,000
Прирост роста – ИИ	–0,265	0,000
Прирост ИМТ – ИИ	0,269	0,000
Прирост массы тела – количество дней, пропущенных по болезни	0,161	0,002
Прирост роста – количество дней, пропущенных по болезни	–0,382	0,000
Прирост ИМТ – количество дней, пропущенных по болезни	0,390	0,000
Прирост массы тела – качество жизни	–0,125	0,017
Прирост роста – качество жизни	0,285	0,000
Прирост ИМТ – качество жизни	–0,293	0,000
Комплаенс – ИИ	–0,531	0,000
Комплаенс – количество дней, пропущенных по болезни	–0,522	0,000

чимые связи между ИН и качеством жизни через один год посещения ДОУ, приростом массы тела, роста, ИМТ, ИИ свидетельствовали о влиянии особенностей адаптационного процесса в течение первого года посещения ДОУ на состояние здоровья в целом: более благоприятно протекающий процесс адаптации к условиям ДОУ с более низким ИН в конце первого года посещения детского сада сопряжен с уменьшением респираторной заболеваемости, с более благоприятной динамикой показателей физического развития и более высоким качеством жизни. Это объясняют полученные результаты лучшей динамики показателей здоровья детей при осуществлении активных методов оздоровления, чем стандартных здоровьесберегающих технологий, при более благоприятно протекающей адаптации к ДОУ у них, с одной стороны, с другой – более выраженную положительную динамику характеризующих состояние здоровья показателей (заболеваемость ОРВИ, качество жизни, физическое развитие) в группе детей с активными методами оздоровления непосредственно в ДОУ, чем при их проведении в ОВЛ поликлиники.

Достоверные средней силы связи между качеством жизни и ИИ свидетельствовали о негативном влиянии частых ОРВИ дошкольников на качество их жизни. Статистически значимые связи между качеством жизни и динамикой параметров физического развития свидетельствуют о негативном влиянии неблагоприятной динамики соматометрических параметров на качество жизни и наоборот. Установленные связи между характеризующими респираторную заболеваемость и соматометрическими параметрами (ИИ – прирост роста; ИИ – прирост ИМТ; количество пропущенных по болезни дней – прирост массы тела; количество пропущенных по болезни дней – прирост роста; количество пропущенных по болезни дней – прирост ИМТ) свидетельствовали о негативном влиянии частых ОРВИ на динамику показателей физического развития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследуя основные показатели здоровья посещающих ДОУ детей с различными методами и организационными формами оздоровления, мы установили следующие закономерности:

– при отсутствии статистически значимых различий показателей состояния здоровья в сравниваемых группах при поступлении в ДОУ в группе дошкольников со стандартными методами оздоровления отмечалась негативная динамика исследуемых показателей – статистически значимое увеличение числа случаев ОРВИ, снижение ИЗ, повышение удельного веса ЧБД, уменьшение удельного веса детей в первой группе здоровья;

– использование активных форм оздоровления с более выраженными, чем при осуществлении стандартных подходов, двигательным, закаливающим и положительным эмоциональным компонентами позволяет снизить острую респираторную заболеваемость в коллективах дошкольников, положительно влиять на динамику физического развития и качество жизни во взаимосвязи с лучше протекающим адаптационным процессом к условиям организованного коллектива ДОУ;

– наибольший положительный эффект с точки зрения динамики изучаемых показателей состояния здоровья дошкольников, их качества жизни и особенностей адаптации установлен в группе детей с активными формами оздоровления на территории ДОУ в связи с более высоким уровнем комплаенса, чем при осуществлении активных форм оздоровления в ОВЛ детской поликлиники.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Баевский Р.М., Иванов Г.Г.* Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Медицина, 2010. 295 с.

2. *Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М.* Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 437 с.

3. *Баранов А.А., Лапин Е.Ю.* Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практика. Серия «Социальная педиатрия». М.: Союз педиатров России, 2009. 188 с.

4. *Баширова Г.И., Малиевский В.А.* Состояние здоровья детей 5–7-летнего возраста, посещающих дошкольные образовательные учреждения // Рос. педиатр. журн. 2014. 17. (1). 30–33.

5. *Вавилова В.П., Гаращенко Т.И., Перевощикова Н.К.* Квантовая терапия в комплексном лечении часто болеющих детей с хроническим аденоидитом. М.: МИЛТА-ПКП ГИТ, 2009. 151 с.

6. *Вернигорова Н.В.* Анализ заболеваемости и распространенности ожирения в группе детей и подростков в условиях северных территорий // Мед. и образ. в Сибири. 2012. (4). Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=759 (дата обращения: 09.07.2017).

7. *Галактионова М.Ю., Гордиец А.В., Мешкова А.Б.* Анализ показателей здоровья дошкольников г. Красноярска // Забайк. мед. вестн. 2014. (3). 54–60.

8. *Заплатников А.Л., Гирина А.А., Глухарева Н.С. и др.* Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций: рутинная практика и новые возможности // Лечащий врач. 2015. (4). 51–55.

9. *Заплатников А.Л., Гирина А.А.* К проблеме «часто болеющих детей» // Педиатрия. 2015. (4). 215–221.

10. *Кучма В.Р.* Профилактические основы медицинского обеспечения детей в образовательном учреждении // Рос. педиатр. журн. 2008. (2). 22–23.

11. *Литовченко О.Г., Коваленко Л.В., Мещеряков В.В.* Социально-экономические и медико-экологические аспекты сохранения здоровья населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры // Сев. регион: наука, образование, культура. 2015. 32. (2). 8–11.

12. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.

13. *Решетников А.В., Ефименко С.А.* Проведение медико-социологического мониторинга: учебно-методическое пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 160 с.

14. *Тепляков А.А., Шамилина А.И.. Якушина О.А. и др.* Региональные нормативы физического развития детей пришлого населения Среднего Приобья и их сравнительный анализ // Медицина и образование в Сибири. 2015. (3). Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1821 (дата обращения: 09.07.2017).

15. *Ширяева Г.П., Муталов А.Г., Галимов Р.Р. и др.* Динамика состояния здоровья детей и подростков в образовательных учреждениях Республики Башкортостан // Мед. вестн. Башкортостана. 2012. 7. (6). 98–102.

16. *Varni J.W., Burwinkle T., Seidetal M.* The PedsQL™ as a population health measure: implications for states and nations // Qual. Life Newsletter. 2012. (28). 4–5.

EFFECTIVENESS OF ACTIVE FORMS OF HEALTH-SAVING TECHNOLOGIES IN CHILDREN IN PRESCHOOL EDUCATIONAL INSTITUTIONS IN THE NORTH

Vitaliy Vital'evich MESHCHERYAKOV, Christina Anatol'evna BUKHARINA

Surgut State University
628412, Surgut, Lenin av., 1

The aim of the work was the scientific substantiation of the effectiveness of active forms of health-saving technologies in pre-school educational institutions to improve the health of children living in the North. **Material and methods**. A study of three groups of children was carried out within 12 months of the beginning of the visit to the children's collective: receiving in addition to the standard active forms of recovery (pool exercises, infrared sauna, speleotherapy) in a children's polyclinic (group 1, $n = 60$), receiving similar forms of recovery on the territory of a pre-school educational institution (group 2; $n = 98$) and receiving only standard forms of recovery (group 3; $n = 211$). The parameters of respiratory morbidity, physical development, quality of life (questionnaire PedsQL 4.0) and the level of adaptation by the method of mathematical analysis of the rhythm of the heart were analyzed. **Results and discussion**. The decrease in respiratory morbidity level, better indicators of physical development and adaptation level, a higher level of life quality have been revealed for the group with active forms of recovery. The best result has been established when active forms of recovery were implemented in preschool educational institutions.

Key words: preschool children, technologies of recovery, adaptation, quality of life, physical development.

Meshcheryakov V.V. *– doctor of medical sciences, professor, head of children's illnesses chair, e-mail: maryvitaly@yandex.ru*
Bukharina Ch.A. *– postgraduate student of children's illnesses chair, e-mail: freken.snork@mail.ru*

УДК 616-036.12-039.4-084(571.51)

ЧАСТОТА ФАКТОРОВ РИСКА И РАННИХ ПРИЗНАКОВ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ ПО ИТОГАМ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ЗА ПЕРИОД С 2014 ПО 2015 ГОД

Ольга Юрьевна КУТУМОВА, Татьяна Владимировна РОССИЕВА

Красноярский краевой центр медицинской профилактики
660049, г. Красноярск, ул. Парижской Коммуны, 33

Изучены показатели диспансеризации взрослого населения Красноярского края за период с 2014 по 2015 год путем анализа отчетных форм № 131/0 и данных опроса на предмет выявления частоты факторов риска и признаков развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Частота патологических отклонений, обнаруженных на каждом из этапов диспансеризации и с применением каждого из методов обследования, оценивалась как доля лиц, у которых выявлены факторы риска, ранние признаки развития или наличия ХНИЗ, от общего числа прошедших диспансеризацию. Установлено, что к числу преобладающих факторов риска ХНИЗ относятся нерациональное питание (23,0 %), курение (15,3 %), низкая физическая активность (14,7 %), избыточная масса тела (11,2 %); на первом месте в структуре впервые выявленных в ходе диспансеризации заболеваний располагаются болезни эндокринной системы, на втором – болезни системы кровообращения. Углубленное индивидуальное профилактическое консультирование проведено у 95,2 %, групповое – у 84,4 % лиц, нуждающихся в такой консультации. По итогам диспансеризации определены группы состояния здоровья.

Ключевые слова: диспансеризация, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания, частота выявления патологических отклонений, профилактическое консультирование.

Одним из самых массовых и доступных методов выявления факторов риска и ранних признаков развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) населения является диспансеризация, технологии проведения которой постоянно совершенствуются [5, 9]. За рубежом накоплен большой опыт скрининговых обследований с целью профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний [11, 12]. В течение последних двух десятилетий ученые всего мира активно разрабатывают и внедряют в медицинскую практику такие методы, как анкетирование, компьютерные и даже космические технологии [8, 13]. В России в рамках государственной программы и системы обязательного медицинского страхования в 2012 г. разработаны и утверждены положения по проведению двухэтапной диспансеризации определенных групп населения. Новые технологии были успешно апробированы в виде пилотного проекта диспансеризации населения в амбулаторно-поликлинических учреждениях Московской области [3] и рекомендованы для внедрения во всех регионах РФ. Ряд отечественных исследователей показали высокую результативность на предмет выявления поведенческих и алиментарно-зависимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не только анализа статистической формы № 131/0, но и опросников, использованных на скрининговом этапе диспансеризации [1]. Доказано, что в плане сохранения собственного здоровья и профилактики заболеваний имеет большое значение как активность самого пациента, так и информированность всей его семьи [4]. Анализ распространенности факторов риска ССЗ среди студентов двух вузов г. Москвы показал, что они не обнаружены лишь у 19,5 %, один фактор риска выявлен у 43 %, сочетание двух – у 27 %, три и более – у 11,5 % обследуемых. На этом основании сделан вывод, что 80,5 % студентов находятся в группе риска по развитию ССЗ [2]. Результаты социологического опроса при изучении распространенности факторов риска ХНИЗ в Кемеровской области также выявили высокий уровень (81,3 %) респондентов, имеющих два и более поведенческого фактора риска [7].

Таким образом, результаты проведенных исследований наглядно подтверждают приоритет профилактического направления в современной

Кутумова О.Ю. *– к.м.н., доцент, главный врач, e-mail: krascmp@yandex.ru*
Россиева Т.В. *– к.м.н., врач-методист, e-mail: rossievatv@gmail.com*

медицине. Поэтому работы, посвященные выявлению факторов риска, ранних признаков ХНИЗ и усовершенствованию технологий проведения диспансеризации населения в различных регионах РФ, актуальны. В этой связи целью настоящего исследования послужило изучение частоты встречаемости факторов риска и ранних признаков наличия ХНИЗ по итогам диспансеризации взрослого населения Красноярского края определенных возрастных групп за период с 2014 по 2015 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На 01.01.2015 в Красноярском крае проживало 757 002 гражданина, подлежащих диспансеризации. Диспансеризация и анализ полученных показателей осуществлялись согласно приказу Минздрава РФ № 36-ан от 3 февраля 2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» и отчетной форме № 131/0 за период с 2014 по 2015 г.

На скрининговом этапе проводились следующие исследования: опрос (анкетирование, включающее 32 вопроса), антропометрия, измерение артериального (АД) и внутриглазного давления, биохимические и клинические анализы крови (включая определение содержания общего холестерина и глюкозы, у мужчин – простат-специфического антигена), анализ мочи и кала на скрытую кровь, флюорография легких, маммография у женщин, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и электрокардиография в покое с определением суммарного сердечно-сосудистого риска. Женщины осматривались акушеркой с взятием мазка-соскоба шейки матки на атипические клетки.

На II этапе диспансеризации в основном применялись инструментальные методы обследования (дуплексное сканирование брахицефальных артерий, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия) и консультирование граждан врачами узких специальностей (неврологом, хирургом или урологом, колопроктологом, акушером-гинекологом, отоларингологом, офтальмологом). Введен ряд новых обследований, таких как спирография и определение концентрации гликированного гемоглобина в крови. Рандомизированные по полу и возрасту данные опроса (анкетирования) на предмет выявления факторов риска, признаков развития ХНИЗ, потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача обработаны с помощью описательной статистики. Доверительный интервал («погрешность выборки») составил 5 %. Согласно Приложению № 2 к порядку проведения диспансеризации взрослого населения определенных возрастных групп, утвержденному приказом Минздрава РФ от 3 декабря 2012 г. № 1006н, с целью выявления факторов риска развития ХНИЗ использованы следующие диагностические критерии:

– повышенный уровень АД (систолическое АД равно или выше 140 мм рт. ст., диастолическое АД равно или выше 90 мм рт. ст.) или проведение гипотензивной терапии;

– дислипидемия (превышение нормы содержания общего холестерина в крови 5 ммоль/л) или проведение гиполипидемической терапии;

– повышенный уровень глюкозы в крови (натощак более 6,1 ммоль/л) или проведение эффективной гипогликемической терапии с достижением нормогликемии;

– курение табака (ежедневное выкуривание одной сигареты и более);

– нерациональное питание (избыточное потребление пищи, жиров, углеводов, поваренной соли более 5 г в сутки, а также досаливание готовой пищи, частое употребление солений, консервов, колбасных изделий, недостаточное потребление фруктов и овощей – менее 400 г или менее 4–6 порций в сутки);

– избыточная масса тела (индекс массы тела – ИМТ) 25–29,9 кг/м^2, ожирение (ИМТ более 30 кг/м);

–- низкая физическая активность (ходьба в умеренном или быстром темпе менее 30 мин в день);

– отягощенная наследственность по ССЗ, наличие инфаркта миокарда или мозгового инсульта у близких родственников (матери, родных сестер в возрасте до 65 лет или у отца, родных братьев в возрасте до 55 лет);

– отягощенная наследственность по злокачественным новообразованиям (наличие у близких родственников в молодом или среднем возрасте или в нескольких поколениях);

– отягощенная наследственность по хроническим болезням нижних дыхательных путей или по сахарному диабету у близких родственников в молодом или среднем возрасте;

– риск пагубного потребления алкоголя, наркотических или психотропных веществ без назначения врача (определялся с помощью опроса – анкетирования), предусмотренного подпунктом 1 пункта 12.1 порядка проведения диспансеризации населения);

– суммарный относительный сердечно-сосудистый риск в возрасте от 21 до 39 лет, абсолютный – в возрасте от 40 до 65 лет, при отсутствии у диспансеризуемого выявленных заболеваний, связанных с атеросклерозом.

Уровень встречаемости патологических отклонений оценивался как доля лиц, у которых выявлены факторы риска, ранние признаки развития или наличия ХНИЗ, от общего числа, прошедших диспансеризацию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В план диспансеризации 2015 г. были включены 502 059 человек, что составило 66,3 % (в 2014 г. – 513 576 человек, 67,2 %) от численности населения, подлежащего диспансерному мониторингу. Скрининговый этап в 2015 г. прошли 495 567 человек (98,7 %, в 2014 г. – 95,8 %), подлежащих диспансеризации, в том числе в возрастной группе 21–36 лет – 100,4 %, 39–60 лет – 86,7 %, старше 60 лет – 129,9 %. Согласно плану Минздрава РФ число граждан, подлежащих диспансеризации определенных возрастных групп, составляет 23 %. Однако обратившихся может быть больше. В 2014 г. обращений граждан в возрасте 21–36 лет и старше было больше запланированного, поэтому число обследованных в этих возрастных группах превышает 100 %. С целью уточнения диагноза и определения группы здоровья все граждане на этапе скрининга осмотрены врачом-терапевтом. Даны рекомендации по здоровому питанию, уровню физической активности, оказана помощь в отказе от курения табака и пагубного употребления алкоголя. Опрос (анкетирование) на выявление ХНИЗ, факторов риска их развития, потребления наркотических и психотропных веществ без назначения врача прошли все лица, завершившие I этап. Следует учесть, что данные, полученные по результатам опроса (анкетирования), базируются на субъективном мнении респондентов и в основном отражают наличие поведенческих факторов риска. В процессе углубленного обследования патологические отклонения выявлены у 22 034 человек (4,4 %), что в 1,6 раза больше, чем в 2014 г. (2,7 %). Дальнейшее обследование показало, что преобладающими факторами риска развития ХНИЗ в 2015 г. являются нерациональное питание (23,0 %), курение (15,3 %), низкая физическая активность (14,7 %), избыточная масса тела (11,2 %), повышенное АД (10,6 %). Сочетание двух и более факторов риска развития ХНИЗ в 2015 г. выявлено у 33,3 % обследованных лиц, что в 1,3 раза больше ($p < 005$), чем в 2014 г. (26,5 %). Ряд показателей частоты выявления патологических отклонений на I этапе диспансеризации отражен в табл. 1, из которой видно, что частота практически всех выявленных отклонений в 2015 г. значимо ниже, чем в 2014 г., за исключением содержания холестерина и глюкозы в крови.

Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой эффективности метода анкетирования на данном этапе. В 1,2 раза снизилось число лиц, курящих табак и злоупотребляющих алкоголем. По итогам выявления отдельных факторов риска развития ХНИЗ врачом установлено диспансерное наблюдение за 9318 гражданами, что составляет 1,9 % завершивших I этап диспансеризации.

На II этапе наиболее эффективными оказались такие методы обследования, как спирография, фиброгастродуоденоскопия и колоноскопия (частота выявленных с их помощью патологических изменений составила соответственно 40,1, 40,7 и 34,8 %, в то время как в 2014 г. – 30,4, 34,8 и 37,1 %). Результаты скринингового этапа показали значимое увеличение охвата лиц, нуждающихся в консультациях врачей узких специальностей. Так, в 2015 г. определены показания для углубленного индивидуального консультирования у 26,2 % лиц, 95,2 % из которых проведено такое консультирование. В групповых консультациях нуждались 2,4 % обследованных, выполнены у 84,8 %. В 2014 г. эти показатели составили 14 и 1,8 % (проконсультировано 93,8 и 92,9 % соответственно). В целом частота выявления факторов риска и ранних признаков развития ХНИЗ на II этапе составила 7,8 %, что в 1,5 раза меньше, чем в 2014 г. (11,6 %, $p < 0,01$).

Таблица 1

Избранные показатели факторов риска, выявленных на I этапе диспансеризации населения Красноярского края за период с 2014 по 2015 г., % от числа осмотренных лиц

Фактор риска	2014 г.	2015 г.
Опрос (анкетирование)	2,7	5,7*
Повышенный уровень АД	12,7	10,6*
Недостаточная физическая активность	16,2	14,7*
Повышенное содержание холестерина в крови	4,0	4,7
Дислипидемия	6,3	4,4*
Избыточная масса тела	14,0	11,2*
Повышенное содержание глюкозы в крови	1,8	1,2
Нерациональное питание	26,3	23,0*
Отклонения на электрокардиограмме	3,6	2,0*
Суммарно-сосудистый риск	3,3	2,5*
Курение табака	18,6	15,3*
Злоупотребление алкоголем	4,3	3,5*

Примечание. * – отличие от величины соответствующего показателя в 2014 г. статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Выявляемость факторов риска и ранних признаков заболеваний ХНИЗ в 2015 г. по сравнению с контрольными значениями, % от числа осмотренных лиц

Фактор риска	Показатель 2015 г.	Контрольное значение
Ишемическая болезнь сердца	3,2	5
Артериальная гипертония	14,2	8
Сахарный диабет	1,5	3
Хроническая обструктивная болезнь легких и хронический бронхит	2,2	3
Онкологические заболевания	0,5	1
Злокачественные новообразования в ранних стадиях	39,5	51

В структуре впервые выявленных в ходе диспансеризации заболеваний первую позицию в 2015 г. занимали болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ – 32,5 человека на 1000 обследованных, в том числе ожирение и сахарный диабет (соответственно 12,3 и 1,7 на 1000). На второй позиции – болезни системы кровообращения (28,5 человека на 1000 обследованных), в том числе болезни, характеризующиеся повышением кровяного давления, ИБС и цереброваскулярные болезни (соответственно 19,2, 5,2 и 1,8 человека на 1000 обследованных лиц). На третьей позиции – болезни мочеполовой системы (9,2 человека на 1000 обследованных). Следует отметить, что в 2014 г. первое место по частоте впервые выявленных заболеваний занимали болезни системы кровообращения (37,9 человека на 1000 обследованных), а болезни эндокринной системы – второе (34,9 на 1000); болезни мочеполовой системы также занимали третье месте. Таким образом, в 2015 г. имеет место снижение частоты впервые выявленных болезней системы кровообращения в 1,3 раза по сравнению с показателями 2014 г. ($p < 0,05$).

Для адекватной оценки деятельности краевых государственных учреждений здравоохранения в части диспансеризации установлены контрольные значения уровня выявляемости факторов риска и ранних признаков заболеваний ХНИЗ. Сравнение данных, отражающих уровень выявления ХНИЗ в 2015 г., с контрольными значениями представлены в табл. 2. Уровень профилактического консультирования врачом-терапевтом по итогам I этапа диспансеризации составил 100 % (при контрольном значении в 95 %). На II этапе от прошедших диспансеризацию врачом отделения (кабинета) медицинской профилактики или центра здоровья проконсультировано 32,2 % граждан (контрольное значение – 46 %). Полученные данные свидетельствуют о недостаточном уровне выявления ХНИЗ в процессе диспансеризации.

В структуре групп состояния здоровья, определяемых по итогам диспансеризации в 2015 г., доля I группы составила 30,7 %, II – 27,3 %, IIIа – 32,1 %, IIIб – 9,8 %. Назначено лечение 69 349 пациентам (14,5 %). На дополнительные диагностические исследования, не входящие в объем диспансеризации, направлены 6950 граждан (1,5 %), для получения специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи – 1415 (0,3 %). Выданы направления на санаторно-курортное лечение 4669 (1,0 %) лицам.

ОБСУЖДЕНИЕ

В Красноярском крае на скрининговом этапе диспансеризации сочетание двух и более факторов риска и признаков развития ХНИЗ в 2015 г. обнаружено у 33,3 % обследуемых, что в 1,3 раза больше, чем в 2014 г. (26,5 %). Эти данные не согласуются с показателями распространенности факторов риска среди студентов Московских вузов и в Кемеровской области [2, 7], но некоторые из них сопоставимы с таковыми в Сибирском федеральном округе (СФО) [6] и по РФ в целом [10]. Возможно, высокий уровень выявляемости факторов риска среди студентов двух московских вузов обусловлен тем, что диспансеризация населения Красноярского края – более масштабное, углубленное и целенаправленное исследование. Как видно из табл. 3, все показатели частоты таких факторов риска, как повышенный уровень артериального давления, дислипидемия, курение табака, нерациональное питание, низкая физическая активность и избыточная масса тела, в Красноярском крае (2014 г.), СФО и РФ значимо ниже, чем в Центральном федеральном округе Московской области.

Проведенный нами анализ эффективности диспансеризации взрослого населения СФО (см. табл. 3) показал, что данные отчета свидетель-

Таблица 3

Сравнительная характеристика факторов риска развития ХНИЗ, выявленных по итогам диспансеризации жителей Красноярского края, СФО, Московской области и РФ в 2014 г., % от числа осмотренных лиц

Фактор риска	Красноярский край	СФО	Московская область	РФ
Повышенный уровень АД	12,7	16,1	31,0	15,4
Дислипидемия	6,3	9,3	38,0	11,7
Курение табака	18,6	15,1	24,0	17,3
Нерациональное питание	26,3	29,6	29,0	24,3
Низкая физическая активность	16,2	18,6	25,0	19,6
Избыточная масса тела (ожирение)	14,0	16,9	28,0	16,6

ствуют о недовыявлении факторов риска во всех субъектах СФО [6]. Климатические условия, образ жизни, величина территории, возраст и вредные привычки в различных регионах РФ в какой-то мере могут влиять на состояние здоровья жителей. Однако основной причиной такой разницы в показателях, возможно, является низкая выявляемость факторов риска и ранних признаков развития ХНИЗ при диспансеризации населения как в Красноярском крае, в регионах СФО, так и по РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сравнительный анализ результатов диспансеризации населения Красноярского края показал, что в 2015 г. практически все показатели скринингового этапа достоверно ниже, чем в 2014 г. К преобладающим факторам риска развития ХНИЗ относятся нерациональное питание, курение, снижение физической активности, избыточная масса тела. Достаточно эффективным методом их выявления является опрос (анкетирование). Индивидуальное и групповое консультирование врачом-терапевтом во время диспансеризации позволило мотивировать население к изменению образа жизни и избавлению от вредных привычек. На II этапе диспансеризации оправдали себя спирометрия и фиброгастродуоденоскопия (частота выявленных патологических изменений 40,1 и 40,7 % соответственно), а также консультации отоларинголога и колопроктолога (52,8 и 42,8 % соответственно). Несмотря на введение углубленных методов обследования и проведение опроса жителей в процессе диспансеризации в 2015 г., полученные результаты свидетельствуют о недостаточном уровне выявляемости факторов риска и ранних признаков развития ХНИЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Еганян Р.А., Кушунина Д.В., Калинина А.М.* Результативность выявления поведенческих и алиментарно-зависимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при диспансеризации взрослого населения // Профилакт. медицина. 2016. 19. (2). 11–15.

2. *Зволинская Е.Ю., Кимициди М.Г., Александров А.А*. Анализ распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов // Профилакт. медицина. 2015. 18. (6). 53–57.

3. *Иванова Е.С., Шалягин Ю.Д*. Результаты пилотного проекта диспансеризации взрослого населения, проведенного в Московской области в октябре – ноябре 2012 года // Арх. внутр. медицины. 2013. 3. (11). 12–18.

4. *Калинина А.М., Гомова Т.А., Кушунина Д.В. и др*. Профилактическая активность пациентов поликлиник как важный фактор эффективности диспансеризации и диспансерного наблюдения: региональный опыт // Профилакт. медицина. 2015. 18. (2). 4–10.

5. *Кича Д.М., Фомина А.В*. Диспансеризация населения и содержание профилактической работы врачей первичного звена здравоохранения // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и ист. медицины. 2014. (1). 8–9.

6. *Кутумова О.Ю., Фомичева М.Л.* Эффективность выявления сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития при диспансеризации определенных групп взрослого населения в Сибирском федеральном округе // Атеросклероз. 2016. 12. (3). 28–38.

7. *Полянская И.А*. Создание системы коррекции факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в Кемеровской области // Мед. в Кузбассе. 2013. (3). 55–58.

8. *Харитонов В.И*. Оценка состояния здоровья работающих по данным компьютерной диагностической системы // Рос. мед.-биол. вестн. 2012. (3). 71–74.

9. *Щепин О.П., Коротких Р.В*. Диспансеризация населения: современный аспект. Российская академия медицинских наук // Бюл. Нац. НИИ обществ. здоровья РАМН. 2013. (2). 13–15.

10. *Яковлева Т.В., Вылегжанин С.В., Бойцов С.А. и др*. Диспансеризация взрослого населения Российской Федерации: первый год реализации, опыт, результаты, перспективы // Социальные аспекты здоровья населения. 2014. (3).12–13.

11. *Kauffman R.P., Griffin S.J., Lund J.D., Tullar P.E*. Current recommendations for cervical cancer screening: do they render the annual pelvic examination obsolete // Med. Princ. Pract. 2013. 22. (4). 313–322.

12. *Marrero S.L., Bloom D.E., Adashi E.Y.* Noncommunicable diseases: a global health crisis in a new world order // JAMA. 2012. 307. (19). 2037–2038.

13. *Safran C., Rury C., Rind D.M., Taylor W.C*. A computer-based outpatient medical record for a teaching hospital // MD Comput. 1991. 8. (5). 291–299.

FREQUENCY OF RISK FACTORS AND EARLY SIGNS OF CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES DEVELOPMENT AMONG THE KRASNOYARSK REGION POPULATION BASED ON THE HEALTH ASSESSMENT RESULTS FOR 2014−2015

Olga Yur'evna KUTUMOVA, Tatyana Vladimirovna ROSSIEVA

Krasnoyarsk Centre of Medical Prevention
660049, Krasnoyarsk, Parizhskoy Kommuny str., 33

Results of 2014–2015 health assessment of the Krasnoyarsk Region adult population through analysis of report forms No. 131/0 and survey data were studied to define the frequency of risk factors for and signs of chronic non-communicable diseases (CNCDs) development. The frequency of pathological disturbances detected at every stage and using every method of examination was assessed based on the share of the citizens subject to risk factors or having early signs of CNCDs development or having CNCDs in the number of the citizens that underwent the health assessment. The predominant risk factors are improper food (23.0 %), smoking (15.3 %), low physical activity (14.7 %), over weight (11.2 %). Endocrine diseases occupy the first place in the list of the diseases that were first diagnosed during the health assessment and circulatory system diseases are at the second place. Advanced personal consultations on prevention were provided to 95.2 % of those that needed such consultations and group consultations were provided to 84.4 %. Health condition groups were defined based on the health assessment results.

Key words: clinical examination, risk factors, chronic noncommunicable diseases, frequency of detecting pathological disturbances, preventive counseling.

Kutumova O.Yu. *– candidate of medical sciences, associate professor, head physician, e-mail: krascmp@yandex.ru*
Rossieva T.V. *– candidate of medical sciences, physician methodologist, e-mail: rossievatv@gmail.com*

УДК 614.1

РЕЗУЛЬТАТЫ ШЕСТИЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОСНОВНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ИНСУЛЬТА В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Владимир Викторович ШПРАХ[1], Людмила Витальевна СТАХОВСКАЯ[2], Ольга Анатольевна КЛОЧИХИНА[2]

[1] *Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России*
664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

[2] *Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России*
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Цель исследования – изучение динамики заболеваемости и смертности от инсульта в г. Иркутске. **Материал и методы.** Исследование выполнено методом территориально-популяционного регистра на основании протокола международного изучения инсульта (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease, MONICA, 1985–1995 гг.). Анализ инсульта в остром периоде (28 дней от начала заболевания) проведен в Свердловском районе г. Иркутска с численностью населения 113 474 человек с 2009 по 2014 г. За 6-летний период зарегистрировано 2099 случаев инсульта в возрастной группе 25–74 лет. Использовался метод прямой стандартизации с учетом Европейского коэффициента населения. **Результаты и их обсуждение.** Заболеваемость инсультом среди мужчин составила в 2014 г. 3,29 случая на 1000 населения (95%-й доверительный интервал (ДИ) 3,03–3,55), среди женщин – 2,2 случая на 1000 населения (95%-й ДИ 2,01–2,39). В 2009–2014 гг. выявлены показатели заболеваемости среди мужчин и женщин с трендом, близким к линейному, демонстрирующим отсутствие роста заболеваемости в течение 6-летнего периода. С 2009 по 2014 г. смертность от инсульта среди мужчин и женщин снизилась в 2 раза, в 2014 г. показатель смертности среди мужчин составил 0,59 случаев на 1000 населения (95%-й ДИ 0,48–0,70), среди женщин – 0,22 случая на 1000 населения (95%-й ДИ 0,16–0,28). Снижение показателя смертности являлось результатом комплекса мероприятий, направленных на реорганизацию помощи больным инсультом в регионе в рамках Общероссийской программы.

Ключевые слова: инсульт, заболеваемость, смертность, территориально-популяционный регистр, Иркутская область.

Среди фундаментальных исследований в области медицины большое внимание уделяется изучению эффективности диагностики, лечения и реабилитации больных с инсультом, проводимых с использованием высокотехнологических методов [5, 7, 9]. Однако проблема инсульта остается актуальной в связи с увеличением продолжительности жизни людей в экономически развитых странах и недостаточными мерами управления инсультом в странах со средним и низким уровнем доходов [6]. Инсульт связан с высокими финансовыми затратами как на уровне государства, так и в рамках семьи больного. Современные достижения в области борьбы с инсультом предполагают значительное снижение времени заболевания при условии правильного планирования мероприятий оказания помощи больным инсультом с учетом территориальных, кадровых и технических составляющих [10].

Эффективный подход к управлению инсультом должен базироваться на таких достоверных эпидемиологических данных, как заболеваемость, смертность, летальность, и других показателях, а также на их динамике. Данные государственной статистики являются важными информационными источниками, но не отражают полной картины заболевания. Результаты эпидемиологических исследований позволяют дать объективную оценку показателей эпидемиологических параметров инсульта с учетом особенностей конкрет-

Шпрах В.В. *– д.м.н., проф., директор*
Стаховская Л.В. *– д.м.н., проф., директор НИИ ЦВЗ и инсульта*
Клочихина О.А. *– к.м.н., старший научный сотрудник НИИ ЦВЗ и инсульта, e-mail: o.klochihina@mail.ru*

ной территории [6]. В ряде стран сохраняется недостаток достоверных данных об эпидемиологических показателях инсульта, поэтому ВОЗ рекомендует проведение унифицированных эпидемиологических исследований [12]. Для получения точной информации об инсульте «золотым стандартом» во всем мире является территориально-популяционный регистр, используемый в крупномасштабном международном исследовании Monitoring Trendsand Determinantsin Cardiovascular Disease (MONICA) (1985–1995) [7, 13].

Территориально-популяционный регистр инсульта позволяет получить подробную информацию о заболевании: выявить проблемные аспекты данного направления здравоохранения, особые группы и категории населения, а также территории, относящиеся к группе повышенного риска. Целью проведенного исследования являлась оценка основных эпидемиологических характеристик инсульта в г. Иркутске.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение эпидемиологии инсульта проведено в Свердловском районе Иркутска с 2009 по 2014 г. и являлось частью многоцентрового исследования инсульта, проведенного в различных регионах РФ (2009–2014 гг.) [2]. Был использован метод территориально-популяционного регистра, разработанный на основании протокола международного исследования MONICA (1985–1995 гг.) [1]. Диагностика инсульта соответствовала критериям МКБ 10 пересмотра. Диагноз устанавливался на основании методов нейровизуализации (компьютерная и магнитно-резонансная томография, КТ и МРТ) и аутопсии в случае летального исхода. Основной особенностью метода территориально-популяционного регистра были выявление и анализ всех случаев острого инсульта (первые 28 дней от начала заболевания), произошедших у резидентов Свердловского района в возрасте старше 25 лет (2009–2014 гг.).

Регистрировались все случаи инсульта, произошедшие в стационарах, поликлиниках, на станциях скорой помощи, выявленные по данным врачебных свидетельств о смерти в домах престарелых, в бюро судебно-медицинской экспертизы. Информация также собиралась путем опроса больного и его родственников, объективного обследования, экспертной оценки медицинской документации. Поступление информации о персональном случае инсульта из разных административных источников позволило избежать информационных потерь и обеспечивало достоверность полученной информации.

На каждый случай инсульта заполнялась тематическая карта на электронном и бумажном носителях. Таким образом, объектом исследования являлся персонифицированный случай инсульта продолжительностью 28 дней, диагноз которого основывался на стандартных международных критериях [12]. В данной статье приведен анализ заболеваемости и смертности от инсульта среди мужчин и женщин Свердловского района г. Иркутска. Заболеваемость – количество новых случаев инсульта (впервые произошедших у человека), рассчитанное на 1000 населения в год, стандартизованных по половозрастной структуре населения района; смертность – количество всех смертных случаев первичного инсульта (случаи смерти в течение 28 дней после развития инсульта), рассчитанное на 1000 населения в год, стандартизованных по половозрастной структуре населения района.

Для расчета показателей заболеваемости и смертности использовался метод прямой стандартизации, согласно половозрастной структуре населения исследуемой популяции с учетом Европейского коэффициента населения (ВОЗ, 1996 World Health Statistics. Женева). Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ($M \pm m$). Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Для оценки различий количественных данных использовали t-критерий Стьюдента, для номинальных данных – критерий χ^2. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Для выявления линий трендов произведена аппроксимация (приближение) основных показателей заболеваемости и смертности степенным квадратичным полиномом, рассчитанная по методу наименьших квадратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Численность населения Свердловского района г. Иркутска в возрасте старше 25 лет представлена в табл. 1. В исследуемой популяции за 6-летний период зарегистрировано 2332 случая инсульта: 1980 первичного и 352 повторного (см. табл. 1). Заболеваемость среди мужчин претерпевала незначительные колебания с трендом, близким к линейному, без достоверных различий между первым и последним годами исследования ($p > 0,05$) (рис. 1), в то же время за последние два года исследования наметилась тенденция к снижению величины данного показателя. Для понимания возможных причин колебаний показателей без изменения направления тренда интервал ис-

Таблица 1

Численность населения Свердловского района г. Иркутска в возрасте 25–74 лет, выявленные случаи инсульта, госпитализация больных инсультом и проведение КТ и МРТ (2009–2014 гг.)

Год	Случаи первичного инсульта	Случаи повторного инсульта	Численность населения	Госпитализация, %	Проведение КТ и МРТ, %
2009	380 187/193	60 34/26	113468 49625/63843	96,1 96,8/95,4	85,8
2010	371 193/178	64 32/32	113364 49607/63757	99,2 100,0/98,3	95,2
2011	369 197/172	70 37/33	116439 50565/65874	99,5 100,0/98,8	98,9
2012	339 161/178	59 30/29	113382 49625/63757	99,4 99,0/100,0	100,0
2013	250 129/121	45 15/30	113413 49650/63763	99,7 100,0/99,3	98,6
2014	271 134/137	54 32/22	113474 49679/63795	100,0 100,0/100,0	99,7
2009–2014	1980 1001/979	352 180/172	–	98,9 99,3/98,5	96,1

Примечание. Данные представлены в виде общей численности популяции и соотношения количества мужчин и женщин.

следований не достаточен. Однако нахождение заболеваемости на достаточно стабильном уровне позволило сделать вывод об объективности и достоверности наблюдения и эффективности сдерживающих рост показателя мероприятий. Заболеваемость инсультом среди женщин была достоверно ниже, чем среди мужчин, в течение всего периода исследования ($p < 0,01$; см. рис. 1). Аппроксимация с помощью линейного полинома не выявила убывающего направления тренда заболеваемости инсультом среди женщин, достоверных различий между величинами данного показателя в 2009 и 2014 гг. не обнаружено ($p > 0,05$).

Смертность среди мужчин с 2009 по 2013 г. последовательно уменьшалась. Несмотря на прирост показателя в 2014 г., убывающее направление тренда не изменилось (рис. 2). При общем снижении смертности от инсульта среди мужчин в 2009–2013 гг. увеличение показателя в 2014 г. наблюдалось и в других регионах исследования, например в Ставропольском крае, Республике Башкирия, Сахалинской области, и, вероятно, было связано с экономической ситуацией в стране. В 2009 г. смертность от инсульта среди мужчин была в 2 раза больше, чем среди женщин ($p < 0,001$), в последующие годы разрыв уменьшался и был минимальным в 2013 г. ($p > 0,05$). Выявленные закономерности свидетельствуют об эффективности мероприятий по вторичной профилактике инсульта, в частности, среди мужчин. Смертность от инсульта среди женщин ежегодно снижалась с периодом стагнации в 2012 г., в целом с 2009 по 2014 г. она уменьшилась в 2,4 раза ($p < 0,01$), что демонстрировал убывающий тренд с коэффициентом детерминации, близким к 1 (полином 2-й степени) (см. рис. 2).

В 2009 г. Иркутская область вступила во Всероссийскую программу реорганизации оказания

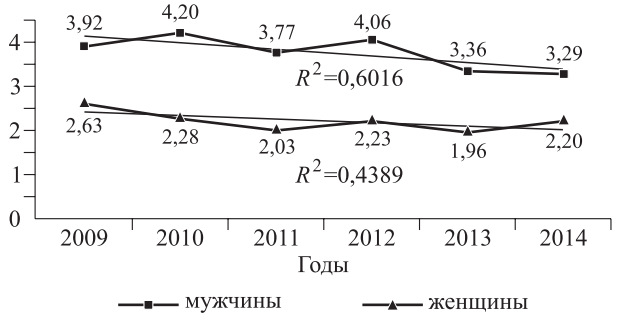

Рис. 1. *Стандартизованные по Европейскому стандарту показатели заболеваемости инсультом среди мужчин и женщин 25–74 лет*

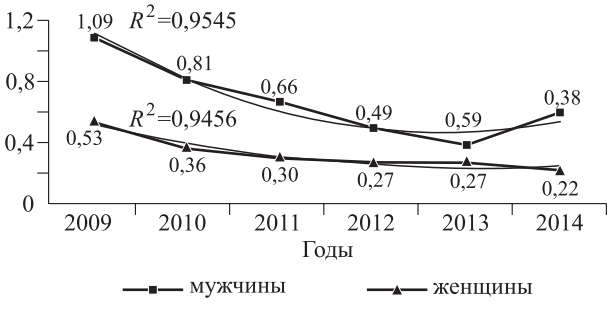

Рис. 2. *Стандартизованные по Европейскому стандарту показатели смертности от инсульта среди мужчин и женщин 25–74 лет*

медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения, проводимую согласно Приказу Минздрава России от 6 июля 2009 г. № 389 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения». В Иркутской области было организовано девять неврологических (первичных сосудистых) отделений для больных с острым нарушением мозгового кровообращения и один региональный сосудистый центр. В Свердловском районе в 2014 г. зарегистрирован высокий уровень госпитализации больных инсультом в изучаемой возрастной группе (25–74 года) (см. табл. 1), при этом маршрутизация пациентов с первыми признаками инсульта не превышала 40 минут в 2014 г. Всем госпитализированным больным было выполнено КТ- и МРТ-исследование, что обеспечило проведение дифференцированного лечения в ранние сроки от начала заболевания. Появление мультидисциплинарных бригад врачей в первичных сосудистых центрах позволило расширить качество помощи больным инсультом, включая хирургические методы и системный тромболизис. Территориально-популяционный регистр, проведенный в Свердловском районе Иркутска, показал эффективность мероприятий по вторичной профилактике инсульта, о чем свидетельствует снижение в два раза и более показателей смертности у мужчин и женщин с 2009 по 2014 г.

В Иркутской области проводятся мероприятия, направленные на предотвращение инсульта, т.е. мероприятия по его первичной профилактике. Например, в 15 поликлиниках г. Иркутска работают кабинеты профилактики инсульта, осуществляется диспансеризация населения, ведется популяционно-разъяснительная работа. Указанные мероприятия позволили достичь стагнации показателей заболеваемости в течение 6-летнего периода, а среди мужчин в последние два года наметилась тенденция к снижению этих показателей, в 2014 г. зарегистрирована самая низкая заболеваемость инсультом среди мужчин за всю историю исследования инсульта в данном регионе.

Согласно мировому опыту, результаты мероприятий, направленных на предотвращение инсульта, показателем эффективности которых является заболеваемость, регистрируется спустя годы [11]. Например, территориально-популяционный регистр 2005–2006 гг., проведенный в Свердловском районе г. Иркутска, демонстрировал более высокие уровни заболеваемости. Так, среди мужчин она составила 4,03 в 2005 г. и 4,28 в 2006 г. случаев на 1000 населения, среди женщин – 2,36 и 2,53 случаев на 1000 населения, что значительно превышало показатели 2009–2014 гг. [3, 4]. Средний возраст развития инсульта в Свердловском районе г. Иркутска не претерпел значительных изменений с 2009 по 2014 г. (табл. 2) и составил в 2014 г. 67,7 ± 0,8 года. По данным территориально-популяционного регистра 2009–2014 гг., средний возраст начала инсульта составил в Уфе 67,4 ± 2,0 года, в Сахалинской области – 66,3 ± 3,1 года. В более молодом возрасте инсульт развивался в Ивановской области – 62,1 ± 2,3 года, а в Ставропольском крае зарегистрирован самый старший возраст развития инсульта – 71,9 ± 2,3 года [2].

Таблица 2

Средний возраст развития инсульта в Свердловском районе г. Иркутска

Год	Всего	Мужчины	Женщины
2009	67,7 ± 0,8	64,1 ± 1,0	70,0 ± 0,7
2010	67,4 ± 0,5	64,3 ± 0,4	70,1 ± 0,4
2011	65,9 ± 0,6	61,6 ± 1,0	69,3 ± 0,8
2012	66,6 ± 0,7	63,8 ± 0,6	69,2 ± 0,3
2013	66,6 ± 0,7	64,1 ± 0,9	68,6 ± 0,7
2014	67,9 ± 0,4	63,6 ± 0,3	71,0 ± 0,6

В Свердловском районе г. Иркутска инсульт у мужчин развивался в 63,6 ± 0,3 года, у женщин – в более старшем возрасте, в 71,0 ± 0,6 года. Более молодой возраст начала инсульта у мужчин отмечен в российских и международных исследованиях, что обусловлено различными как медицинскими, так и социальными причинами. Например, у мужчин выявлена более высокая частота курения, злоупотребления алкоголем, более позднее обращение за медицинской помощью, низкая приверженность к лечению. У женщин чаще встречается сахарный диабет 2 типа и фибрилляция предсердий, в то время как у мужчин чаще отмечается ишемическая болезнь сердца [8]. На основании выявленных различий основных эпидемиологических показателей, полученных в ходе территориально-популяционного регистра, для проведения эффективных мероприятий по профилактике инсульта в г. Иркутске необходим дальнейший анализ профиля факторов риска развития инсульта с учетом гендерных особенностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Территориально-популяционный регистр, проведенный в Свердловском районе г. Иркутска, представил достоверные эпидемиологические параметры инсульта и их изменения с 2009 по 2014 г. Результаты исследования продемонстрировали снижение смертности от инсульта среди мужчин и женщин в два раза, что являлось кри-

терием эффективности мероприятий, направленных на улучшение помощи больным инсультом в рамках Общегосударственной программы. Отсутствие роста показателей заболеваемости является положительным критерием мероприятий, направленных на предотвращение развития инсульта, однако предпринимаемые в настоящее время в данном направлении меры не достаточны для стойкого снижения заболеваемости и изменения среднего возраста начала инсульта. Данные исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего всестороннего изучения инсульта для эффективного управления этим грозным заболеванием.

БЛАГОДАРНОСТИ

Коллектив Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования выражает благодарность бывшему руководителю регионального центра территориально-популяционного регистра в г. Иркутске, кандидату медицинских наук Салдиной Ирине Юрьевне за неоценимый вклад в проведение исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гусев Е.И., Скворцова В.И*. Регистр инсульта: Методические рекомендации по проведению исследования. М., 2000, 50 с.

2. *Клочихина О.А., Стаховская Л.В*. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. // Журн. неврологии и психиатрии. 2013. (6). 63–68.

3. *Салдина И.Ю., Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В*. Эпидемиология инсульта в Иркутске по данным территориально-популяционного регистра // Журн. неврологии и психиатрии. 2015. (2). 14–19.

4. *Салдина И.Ю*. Эпидемиология инсульта в Иркутске (по данным регистра): автореф. дис. … канд. мед. наук. Иркутск, 2008.

5. *Boden-Albala B., Quarles L.W*. Interventional and new approaches to stroke prevention. Education strategies for stroke prevention // Stroke. 2013. 44. (Supl. 1). S48–S55.

6. *Gbiri C.A., Olawale O.A., Isaac S.O*. Stroke management: Informal caregivers' burdens and strians of caring for stroke survivors // Ann. Phys. Rehabil. Med. 2015. 58. (2). 98–103.

7. *Giampaoli S., Hammar N., Adany R., De Peretti C*. Population-based register of stroke: manual of operations // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2007. 14. (Suppl. 3). S23–S41.

8. *Haast R.A., Gustafson D.R., Kiliaan A.J*. Sex differences in stroke // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2012. 32. (12). 2100–2107.

9. *Iacoviello L., Costanzo S., Persichillo M. et al*. Hospital-based register of stroke in the Molise Region: focus on main subtypes of stroke. Years 2009–2013 // Neurol. Sci. 2016. 37. (2). 191–198.

10. *Kim A.S., Johnston S.C*. Temporal and geographic trends in global stroke epidemic // Stroke. 2013. 44. 123–125.

11. *Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M*. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // Eur. Heart J. 2014. 35. (42). 2950–2959.

12. The WHO STEP wise approach to stroke surveillance. Geneva: World Health Organization, 2006. Available at: http://www.who.int/chp/steps/Manual.pdf

13. *Thorvaldsen P., Kuulasmaa K., Rajakangas A.M. et al*. Stroke trends in the WHO MONICA project // Stroke. 1997. 28. (3). 500–506.

THE 6-YEARS STUDY RESULTS OF MAIN EPIDEMIOLOGIC PARAMETERS OF STROKE IN IRKUTSK REGION

Vladimir Viktorovich SHPRAKH[1], Lyudmila Vital'evna STAKHOVSKAYA[2], Ol'ga Anatol'evna KLOCHIKHINA[2]

[1] *Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Minzdrav of Russia*
664079, Irkutsk, microdistrict Yubileyny, 100

[2] *Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov of Minzdrav of Russia*
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1

The purpose of the study was to determine the incidence and mortality rates in Irkutsk. **Material and methods.** The method of the region population register based on the international study of stroke report (MONICA 1985–1995 years) has been carried out. The analysis of stroke in an acute period (28 days after the onset of disease) was made in the Sverdlovsk region of Irkutsk with the population of 113474 during 2009–2014. Throughout 6 years of study 2099 cases of stroke were registered in 25–74 age-group. The method of direct standardization based on the European rate of population was used. **Results and discussion.** The morbidity rate among men in 2014 accounted for 3.29 per 1000 population (95 % CI; 3.03–3.55), among women 2.2 per 1000 population (95 % CI; 2.01–2.39). During 2009–2014 the morbidity among men and women demonstrated fluctuations with the trend close to linear, showing the absence of the growth of the parameters within 6 years period. From 2009 till 2014 the mortality rate of stroke among men and women has dropped by 2 times. In 2014 the mortality rate among men was 0.59 cases per 1000 population (95 % CI; 0.48–0.7) and 0.22 per 1000 population (5 % CI; 0.16–0.28) among women, respectively. The decline in mortality rate was the result of the series of measures aimed at the reorganization of stroke care to patients in the region within the National program.

Key words: stroke, morbidity, mortality, Irkutsk region, population-based register.

Shprakh V.V. *– doctor of medical sciences, professor, director*
Stakhovskaya L.V. *– doctor of medical science, professor, director*
Klochikhina O.A. *– candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: o.klochihina@mail.ru*