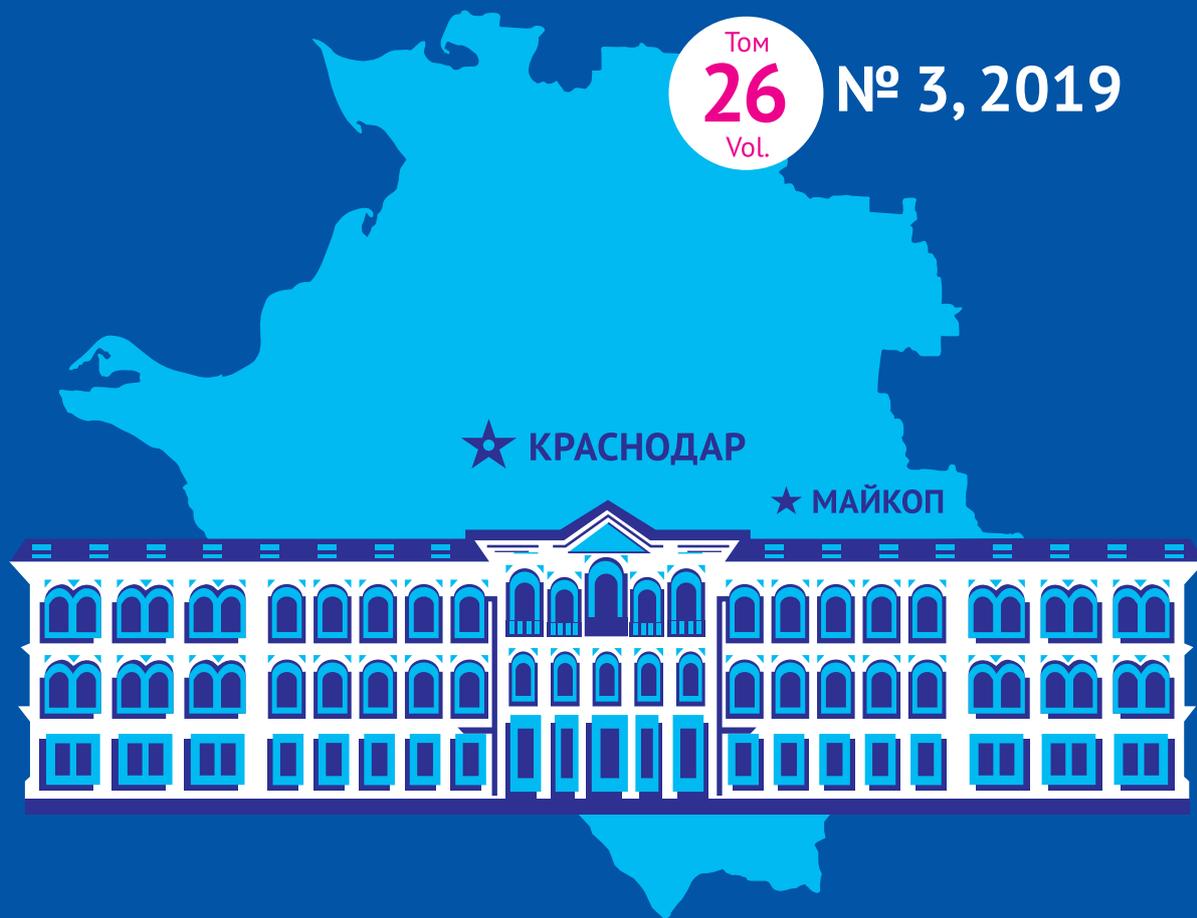


ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
26
Vol.

№ 3, 2019



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Министерство здравоохранения Краснодарского края
Министерство здравоохранения Республики Адыгея

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Журнал издается с 1920 г.
Воссоздан в 1993 г.
Периодичность: 6 выпусков в год
Том 26, №3, 2019

Kuban State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Ministry of Health of the Krasnodar Krai
Ministry of Health of the Republic of Adygea

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

The journal has been published since 1920.
Reopened in 1993.
Frequency: Bi-monthly
Vol. 26, #3, 2019

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию теоретических и практических исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение весомого вклада региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием внимания на региональных

особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заведующий редакцией

Ковалева Лидя Константиновна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Члены редакционной коллегии

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ака-

демике В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Бакулев Андрей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Галенко-Ярошевский Павел Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи, Италия;

Дурлештер Владимир Мусеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного

го учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Заболотских Игорь Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Зефилов Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Республика Татарстан);

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

Коган Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии–андрологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профи-

лактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Лобзин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. академика С.Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия);

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», Кальяри, Сардиния, Италия;

Ноздрачев Александр Данилович — доктор биологических наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры общей физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

Олисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Осадчий Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры здравоохранения и технологии здоровья лечебного факультета, Университет Ольборг, Дания;

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Покровский Владимир Михайлович (почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Порханов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Радзинский Виктор Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЛОР-болезней федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Скоромец Александр Анисимович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Червенак Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского университета, Нью-Йорк, США;

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Щеттле Филипп Бастиан — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника, Мюнхен, Германия.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеевко Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия)

Члены редакционного совета

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Домбровский Виктор Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий ка-

федрой лучевой диагностики ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Зайратьянци Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Калмыкова Ангелина Станиславовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК

и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Тлиш Марина Моссовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением хирургии аорты и ее ветвей федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия);

Чередник Ирина Леонидовна (ответственный секретарь) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@mail.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО Полиграфическое объединение «Плехановец» ул. Челюскина, д. 12, г. Краснодар, Краснодарский край, 350033
Подписано в печать:	25.06.2019

FOCUS AND SCOPE

The mission of the journal "Kuban Scientific Medical Bulletin" is to promote the development of theoretical and practical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries, consolidate the scientific community and unite modern innovative developments, and spread knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes the contribution of regional medical publications to the Russian and international scientific and information space with the creation of scientific communications and broad authorial asset and a mass readership.

Publication policy of the journal is aimed at a wide range of problems of medicine and pharmacy focusing on regional features of the etiology, state, diagnosis and treatment of diseases,

development of medicines, and the specifics of healthcare in the South of Russia.

The journal is focused on providing scientific and practical, information-analytical and methodological assistance in professional work of specialists aimed at developing advanced medical technologies and discovering the latest achievements of science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical research, scientific reviews demonstrating results of research in various fields of medicine and pharmacy, materials describing clinical cases, biographical information and data related to the history of medicine. Discussion and brief messages platform is also provided. Special issues of the journal are regularly published.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Elvira A. Pocheshkhova — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Professor at the Department of Biology with Medical Genetics Course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Managing editor

Lida K. Kovaleva — Candidate of Biological Sciences, Assistant at the Department of Histology with Embryology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Editorial board

Igor A. Anikin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Methods of Treatment at the Federal State Budgetary Institution "The Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Levon A. Ashrafyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Andrey L. Bakulev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology at the Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education "The Saratov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saratov, Russia);

Ilya M. Bykov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Basic and Clinical Biochemistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Frank A. Chervenak — MD, Professor, Chairman of Obstetrics and Gynecology at Weill Medical College of Cornell University, New York, United States;

Gian C. Di Renzo — MD, PhD, Professor, Chairman of Centre for Perinatal and Reproductive Medicine University of Perugia, Italy;

Vladimir M. Durlleshter — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery № 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pharmacology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Sergey G. Kanorskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary

ary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey D. Kaprin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of Oncourology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education “The Russian University of Peoples’ Friendship” (Moscow, Russia);

Mikhail Yu. Kirov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The North State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Arkhangelsk, Russia);

Mikhail I. Kogan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Children Urology-Andrology FAT and PRS of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia);

Anna V. Koncevaya — Doctor of Medical Sciences, Deputy Director of Scientific and Analytical Work at the Federal State Budgetary Institution “The National Medical Research Centre of Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Anatoliy A. Kulakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution “The Central Scientific Institution of Dentistry and Maxillofacial Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Sergey V. Lobzin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the S.N. Davidenkov Department of Neurology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.I. Mechnikov North-Western State Medical University” (Saint Petersburg, Russia);

Yuriy M. Lopatin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics of FMR of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Volgograd State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Aleksey G. Martov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology at the Institute of Post-Graduate Education of the State Scientific Centre of the Federal State Budgetary Institution “A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre” of the FMBA of Russia (Moscow, Russia);

Giovanni Monni — Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Prenatal and Preimplan-

tation Genetic Diagnosis at Microcitemico Pediatric Hospital, “A. Cao”, Cagliari, Sardinia, Italy;

Aleksandr D. Nozdrachev — Doctor of Biological Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of General Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Saint Petersburg State University” (Saint Petersburg, Russia);

Olga Yu. Olisova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Skin Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Oleg E. Osadchii — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Health Science and Technology, The Faculty of Medicine. Aalborg University, Denmark;

Yuriy I. Pigolkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Vladimir M. Pokrovskii (honorary editor) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Alexey V. Pomortsev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ray Diagnostics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vladimir A. Porhanov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course of FAT and PRS at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Valeriy A. Porodenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Viktor E. Radzinskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education “The Russian University of Peoples’ Friendship” (Moscow, Russia);

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Andrey N. Redko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health, Healthcare and History of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Philip B. Schoettle — MD, PhD, Professor, Chairman of Orthopedics and Trauma Surgery at Isarklinikum, Munich, Germany;

Fedor V. Semenov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of ENT diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Revaz I. Sepiashvili — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Member of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education “The Russian University of Peoples’ Friendship” (Moscow, Russia);

Viktoriya A. Shashel — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics N 1 at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Sergey V. Sirak — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Stavropol State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

Vitaliy V. Skibitskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr A. Skoromets — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Aleksandr A. Slavinskiy — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor’ B. Zabolotskikh — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey L. Zefirov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Normal Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kazan State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Kazan, Republic of Tatarstan).

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Head of the Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Editorial council

Khiyir T. Abdulkherimov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Yekaterinburg, Russia);

Kirill O. Barbukhatty — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Anatolii T. Bykov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Medicine, Physio- and Manual Therapy, Therapeutic Exercise and Sports Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sochi, Russia);

Eduard R. Charchyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Surgery of Aorta and Aortic Branches at the Federal State Budgetary Scientific Institution “B.V. Petrovskiy Russian Scientific Centre of Surgery” (Moscow, Russia);

Irina L. Cherednik (executive secretary) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Human Physiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr F. Chernousov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Surgery № 1 Department of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I. M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Viktor I. Dombrovskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ray Diagnostics of FAT and PRS at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov, Russia);

Tatyana V. Gayvoronskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Mikhail L. Gordeev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases at the Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Natalya E. Ivanova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department at the Federal State Budgetary Institution “A. L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute” (subsidiary of the FSBI “V.A. Almazov National Medical Research Centre”) of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Angelina S. Kalmykova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Stavropol State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

Lubov A. Kharitonova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Irina I. Kutsenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vadim A. Mazurok — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Centre” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Vladimir L. Medvedev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Grigoriy A. Penzhoyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of FAT and PRS of the

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr N. Sencha — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Visual Diagnostics of the Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Aleksey V. Smirnov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Marina M. Tlish — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Der-

matovenerology and Cosmetology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor A. Tolmachev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "S.M. Kirov Military Medical Academy" of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Oleg V. Zayratyants — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia).

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@mail.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at Polygraphic Association "Plekhanovets" Ltd Chelyuskina str., 12, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350033, Russian Federation
Signed for printing:	25 June 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

М. А. Барабанова, Е. В. Кривомлина, М. А. Бережная, Е. А. Теплякова
Аутоиммунный стволовой энцефалит (синдром CLIPPERS) 18

А. В. Бочаров, Л. В. Попов
Результаты этапной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда
у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST
и многососудистым поражением 25

Д. Ш. Газизова
Сравнение фракции выброса и конечных объёмов левого желудочка
как показателей тяжести сердечной недостаточности 33

Л. И. Жукова, Г. К. Рафеенко, В. Н. Городин, О. И. Ковалевская
Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в Краснодарском крае:
пятилетний мониторинг 41

Е. И. Клещенко, Е. В. Шимченко
Особенности психомоторного развития детей с различными исходами перинатального
гипоксического поражения головного мозга 48

Л. Н. Коричкина, В. Н. Бородина, О. Б. Поселюгина
Различие и взаимосвязь факторов риска при гипертонической болезни III стадии
у мужчин и женщин 54

Е. С. Овсянников, А. В. Будневский, Я. С. Шкатова
Оценка эффективности программы легочной реабилитации у больных хронической
обструктивной болезнью легких и ожирением 63

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

О. С. Лаврукова, Н. А. Сидорова, И. А. Толмачев, А. Н. Приходько, С. В. Шигеев
Комплексная микробно-зоологическая характеристика постмортального периода
при производстве судебно-медицинской экспертизы 71

А. К. Мартусевич, Л. К. Ковалева, А. Г. Соловьева
Кристаллогенные свойства сыворотки крови крыс при моделировании
термической травмы 81

Д. А. Стрюков
Гепатопротекторное воздействие прерывистой нормобарической гипоксии
при лучевой терапии печени крыс 90

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Е. В. Болотова, А. В. Концевая, И. В. Ковригина, Л. П. Люберицкая
Гендерно-возрастные особенности смертности от болезней системы кровообращения
на примере прикрепленного населения территориальной поликлиники Краснодара 99

ОБЗОРЫ

Т. М. Валиев, М. Б. Петрова, Е. М. Мохов

Перспективы применения супрамолекулярных гелей в экспериментальной хирургии ···· 108

А. А. Калайджян, А. Х. Каде, П. П. Поляков, А. И. Гудманова

Характеристика вируса энцефаломиокардита и его зоонозный потенциал
(обзор литературы). Часть II. Патогенез. Круг восприимчивых организмов ····· 117

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А. В. Бурлуцкая, Н. В. Савельева

Синдром Барде — Бидля с врожденной аномалией развития почек у девочки 14 лет ···· 129

И. И. Куценко, С. К. Батмен, С. Р. Каде, М. М. Тхатль

Ведение беременности и родов после трансплантации почки: клиническое наблюдение ··· 135

ЮБИЛЕЙ

К юбилею Д. А. Синицкого ····· 141

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

Кетлинский С. А ····· 143

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

Marianna A. Barabanova, Elena V. Krivomlina, Maria A. Berezhnaya, Elizaveta A. Teplyakova
Autoimmune Brainstem Encephalitis (Clippers-Syndrom): A Case Report ····· 19

Alexander V. Bocharov, Leonid V. Popov
Results of Staged Endovascular Myocardial Revascularisation in Patients
Treated for Acute Coronary Syndrome with ST-Segment Elevation and Multivessel Disease ····· 26

Dinara Sh. Gazizova
Comparison of Ejection Fraction and End Volumes of the Left Ventricle
as Indicators of the Severity of Heart Failure ····· 34

Larisa I. Zhukova, Galina K. Rafeenko, Vladimir N. Gorodin, Olga I. Kovalevskaya
Clinical and Epidemiological Characterization of Influenza in the Krasnodar Krai:
Five-Year Monitoring ····· 42

Elena I. Kleshchenko, Elena V. Shimshenko
Specifics of Psychomotor Development in Children with Different Outcomes
of Perinatal Hypoxic Brain Injury ····· 49

Lyubov N. Korichkina, Viktoria N. Borodina, Olga B. Poselyugina
Sex-Specific Differences in Risk Factors and Their Correlation in Patients
with Essential Hypertension (Stage III) ····· 56

Evgeny S. Ovsyannikov, Andrey V. Budnevsky, Yanina S. Shkatova
Effectiveness of the Pulmonary Rehabilitation Programme in Patients with Chronic Obstructive
Pulmonary Disease and Obesity ····· 64

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

**Olga S. Lavrukova, Natalia A. Sidorova, Igor A. Tolmachev, Andrey N. Prikhodko,
Sergey V. Shigeev**
Complex Microbial-Zoological Characteristics of the Postmortem Period during
the Production of Forensic Medical Examination ····· 72

Andrey K. Martusevich, Lida K. Kovaleva, Anna G. Solovyeva
Crystallogenic Properties of the Blood Serum of Rats under Modeling a Thermal Injury ····· 82

Dmitry A. Stryukov
Hepatoprotective Effect of Intermittent Normobaric Hypoxia under the Radiation Therapy
of the Rat Liver ····· 91

PREVENTIVE MEDICINE

Ilena V. Bolotova, Anna V. Kontsevaya, Irina V. Kovrigina, Larisa P. Lyuberitskaya
Age/Sex-Specific Mortality Rates from Circulatory System Diseases
Among Outpatients of a Krasnodar Polyclinic ····· 100

REVIEWS

- Timur M. Valiev, Margarita B. Petrova, Evgeny M. Mokhov**
Prospects of the Application of Supramolecular Gels in Experimental Surgery ····· 109
- Akop A. Kalajdzhjan, Azamat Kh. Kade, Pavel P. Polyakov, Alla I. Gudmanova**
The Encephalomyocarditis Virus (Emcv) and Its Zoonotic Potential (A Literature Review).
Part II. Pathogenesis. The Circle of Susceptible Organisms ····· 118

CLINICAL CASE

- Anna V. Burlutskaya, Natalia V. Savelyeva**
Bardet — Biedl Syndrome with Congenital Kidney Malformation in a 14-Year-Old Girl ····· 130
- Irina I. Kutsenko, Saida K. Batmen, Setenay R. Kade, Marieta M. Tkhatl**
Management of Pregnancy and Labour After Kidney Transplantation: Clinical Case ····· 136

ANNIVERSARY

- Anniversary of Demian A. Sinitsky ····· 141

THE MEMORY OF THE COLLEAGUE

- Sergey A. Ketlinsky ····· 143

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-18-24>

АУТОИММУННЫЙ СТВОЛОВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ (СИНДРОМ CLIPPERS)

М. А. Барабанова^{1,2}, Е. В. Кривомлина², М. А. Бережная^{1*}, Е. А. Теплякова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, 350086, Россия

Аннотация

Цель работы: анализ собственного клинического наблюдения на основании обзора доступных литературных данных.

Материалы и методы. Медицинская карта стационарного больного неврологического отделения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; отечественные и зарубежные литературные источники.

Результаты. На основании критериев CLIPPERS-синдрома, модифицированных и адаптированных в 2017 г. W. Tobin и соавт.: подострое развитие симптомов поражения варолиева моста и мозжечка, с другими признаками поражения ЦНС (для дебюта характерны диплопия и атаксия); хороший ответ на терапию глюкокортикостероидными препаратами (ГКС); отсутствие вовлечения периферической нервной системы; очаги на магнитно-резонансной томографии (МРТ), гомогенно накапливающие контрастное вещество, без масс-эффекта; значительное уменьшение накопления контрастного вещества на фоне терапии ГКС; отсутствие демиелинизации; отсутствие других лучших объяснений имеющих изменений — в представленном клиническом случае поставлен диагноз: «Аутоиммунный стволовой энцефалит (синдром CLIPPERS)» с присущими ему особенностями.

Заключение. Учитывая, что терапия ГКС дает быстрый и значительный эффект, надо стремиться к раннему выявлению и лечению этого заболевания посредством разработки более точных маркеров и оценочных критериев его диагностики.

Ключевые слова: CLIPPERS-синдром, демиелинизация, глюкокортикостероиды, лимфоцитарная инфильтрация, магнитно-резонансная томография, заболевание ЦНС

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Барабанова М. А., Кривомлина Е. В., Бережная М. А., Теплякова Е. А. Аутоиммунный стволовой энцефалит (синдром-CLIPPERS). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 18–24. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-18-24>

Поступила 18.03.2019

Принята после доработки 09.04.2019

Опубликована 26.06.2019

AUTOIMMUNE BRAINSTEM ENCEPHALITIS (CLIPPERS-SYNDROM): A CASE REPORT

Marianna A. Barabanova^{1,2}, Elena V. Krivomlina², Maria A. Berezhnaya^{1,*},
Elizaveta A. Teplyakova¹

¹ *Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

² *Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky,
Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai,
1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia*

Abstract

Aim. In this paper, we aim to analyse our own clinical observation of a patient with CLIPPERS syndrome on the basis of available literature data.

Materials and methods. The medical record of a patient treated at the Neurology Unit of the S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Kradnodarsy Krai) was investigated, along with available national and foreign literary sources.

Results. The patient was diagnosed with autoimmune brainstem encephalitis (CLIPPERS syndrome) on the basis of the diagnostic CLIPPERS syndrome criteria modified and adapted by W. Tobin and co-authors in 2017. Among them are: 1) subacute development of symptoms for the pons and cerebellum lesions along with other signs of CNS damage (onset is characterised by diplopia and ataxia); 2) good response to glucocorticosteroid (GCS) therapy; 3) lack of involvement of the peripheral nervous system; 4) enhanced MRI lesions homogeneously accumulating contrast agents without a mass effect; 5) a significant decrease in the accumulation of contrast material during GCS therapy; 6) absence of myelin loss.

Conclusion. Considering that the GCS therapy produces a rapid and significant effect, it is important to focus on early detection and treatment of this disease through the development of more accurate markers and evaluation criteria for its diagnosis.

Keywords: CLIPPERS syndrome, myelin loss, glucocorticosteroids, lymphocytic infiltration, magnetic resonance imaging, CNS disease

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Barabanova M.A., Krivomlina E.V., Berezhnaya M.A., Teplyakova E.A. Autoimmune Brainstem Encephalitis (CLIPPERS-Syndrom): A Case Report. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 18–24. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-18-24>

Submitted 18.03.2019

Revised 09.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

CLIPPERS-синдром (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) — это хроническое лимфоцитарное воспаление с преимущественным поражением ствола головного мозга и мозжечка, периваскулярным накоплением контрастного вещества в варолиевом мосту, отвечающее на терапию глюкокортикостероидными препаратами (ГКС).

Впервые этот синдром был описан S. Pittock и соавт. [1] в 2010 году у 6 пациентов из клиники

Mayo, USA, и 2 пациентов из Ghent University Hospital, Belgium, наблюдавшихся с 1999 по 2009 г. К настоящему моменту представлено уже более 50 случаев CLIPPERS-синдрома, в том числе несколько отечественных публикаций [2–5].

Этиология и патогенез синдрома CLIPPERS мало изучены. Объяснить иммуноопосредованное происхождение заболевания можно, учитывая обнаружение при биопсии очагов поражения периваскулярных, Т-клеточных инфильтратов, контрастного усиления на МРТ, а также терапев-

тический ответ на терапию иммуносупрессорами. В своей публикации S. Pittock и соавт. [1] выдвинули предположение о наличии в периваскулярных тканях варолиевого моста эпителиальных аутоантигенов, что объясняет избирательный тропизм специфического дизиммунного процесса.

В 2017 г. W. Tobin и соавт. [6] модифицировали диагностические критерии CLIPPERS-синдрома, предложенные в 2012 г. N. Simon и соавт. [7].

1. Клинические:

- подросто развившиеся симптомы поражения варолиевого моста и мозжечка, возможно (но необязательно), с другими признаками поражения ЦНС, такими как когнитивные нарушения или миелопатия;

- хороший ответ на терапию ГК;

- отсутствие вовлечения периферической нервной системы;

- отсутствие другого объяснения имеющейся симптоматики.

2. Нейровизуализационные:

- очаги, гомогенно накапливающие контрастное вещество, без масс-эффекта, преимущественно расположенные в варолиевом мосту и мозжечке, диаметром <3 мм;

- значительное уменьшение накопления контрастного вещества на фоне терапии ГК;

- площадь гомогенных очагов в режиме T2 ВИ не должна существенно превышать площадь накопления контрастного вещества в режиме T1 ВИ;

- очаги в спинном мозге, аналогичные в режимах T1 ВИ и T2 ВИ очагам в головном мозге.

3. Патоморфологические:

- значительная, преимущественно периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, и диффузная паренхиматозная инфильтрация с возможным вовлечением как белого, так и серого вещества;

- преимущественно Т-лимфоцитарная инфильтрация (CD4 и CD8) с макрофагами;

- отсутствие демиелинизации или фокальная вторичная демиелинизация;

- отсутствие другого лучшего объяснения имеющихся изменений.

Для постановки достоверного диагноза необходимо присутствие всех перечисленных критериев. В случае наличия признаков первых двух групп имеет место возможный CLIPPERS-синдром. В силу того что заболевание требует даль-

нейшего изучения, представленные критерии могут не всегда соответствовать реальной клинической ситуации.

Данный синдром встречается в возрасте от 13 до 86 лет [1, 4] среди обоих полов.

Для дебюта наиболее характерны атаксия и диплопия. Реже начало заболевания проявляется парестезией, дизартрией, чувствительными расстройствами на лице, звоном в ушах, дисгевзией, головокружением, тошнотой, нистагмом, псевдобульбарным параличом, спастичностью. Были описаны случаи кожных проявлений — индуцированный аннулярный эритроматоз [8]. Также встречались следующие симптомы: икота, гиперактузия, онемение языка, межъядерная офтальмоплегия, парез вертикального взора, психотические эпизоды [2, 6, 7, 9].

Для МРТ-снимков синдрома CLIPPERS характерны вышеперечисленные критерии (группа 2). В литературе эта нейровизуализационная картина имеет специфический вид «соли с перцем» [5]. В некоторых публикациях была описана иная локализация очагов поражения: помимо варолиевого моста и мозжечка, в процесс вовлекались таламус, внутренняя капсула, базальные ганглии, мозолистое тело, верхние отделы спинного мозга и белое вещество больших полушарий [1, 10].

Размеры и количество очагов уменьшаются при увеличении расстояния между участком поражения и варолиевым мостом [1].

При патоморфологическом исследовании биоптата авторы известных публикаций, касающихся синдрома CLIPPERS, выделяют следующие особенности: воспалительная инфильтрация носит периваскулярный характер с диффузным вовлечением белого и серого вещества мозга [1, 7, 11], без обнаружения гранулем, васкулита, лимфом, с преимущественным содержанием Т-лимфоцитов, небольшим количеством В-клеток и плазмочитов [1]. Ряд исследователей указывают на отсутствие отдельных участков демиелинизации несмотря на выявление в серии биопсий нейроаксональных повреждений [7].

Исследование ликвора позволяет обнаружить нормальные результаты либо повышенное содержание белка (как правило, до 1 г/л), умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и олигоклональные антитела при обострении процесса [1, 4, 5, 9, 12]. Однако W. Tobin и соавт. [6] сообщают об отсутствии статистически значимых достоверных различий между параметрами СМЖ пациентов с CLIPPERS-синдромом и без него.

В силу сложности диагностики данного заболевания приводим список нозологий, с которыми

его необходимо дифференцировать: демиелинизирующие воспалительные заболевания ЦНС (РС, ОРЭМ), оптиконевромиелит, нейросаркоидоз, болезнь Бехчета, стволовой энцефалит Бикерстаффа, васкулиты ЦНС, аутоиммунные энцефалиты, синдром Шегрена с поражением ЦНС, онкологические заболевания центральной нервной системы, первичные инфекции ЦНС, паранеопластические заболевания [10].

Появление следующих «красных флажков» при подозрении на CLIPPERS-синдром должно натолкнуть врача на поиск другого заболевания: неэффективная терапия ГКС; отсутствие наиболее характерных клинических проявлений синдрома (дизартрия, атаксия); необычные симптомы (лихорадка, менингизм, экстрацеребральная патология, потеря массы тела и другие); отсутствие очагов поражения в стволе мозга на МРТ; значимый плеоцитоз (более 100/мл³) или наличие злокачественных клеток в СМЖ [5, 10].

Ввиду отсутствия клинических рандомизированных исследований лечения синдрома CLIPPERS однотипные стандарты отсутствуют [5]. Терапия сводится к хроническому применению ГКС. Наиболее распространена схема лечения пульс-терапией в дозах 1000 мг метилпреднизолона в течение 5 дней внутривенно, с дальнейшим назначением перорального приема 10–20 мг преднизолона на длительный срок [10, 13]. На фоне лечения улучшаются нейровизуализационные данные: уменьшается количество и размеры очагов периваскулярной инфильтрации. В течение нескольких дней полностью или частично подвергаются регрессу клинические проявления [1]. При попытке отмены или снижения дозы ГКС наблюдается ухудшение состояния пациента и возможность хронизации расстройств [1].

Материалы и методы

Медицинская документация пациентки неврологического отделения ГБУЗ «Научно-исследовательского института — Краевой клинической больницы № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края. От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 25 лет, поступила в НИИ-ККБ № 1 в сентябре 2018 г. с жалобами на нарушения речи, ходьбы, неловкость в руках и ногах, двоение в глазах. Со слов больной заболела в июне, когда впервые появилась диплопия. Через несколько дней отметила затруднение ходьбы

в темное время суток, потом и в дневное. В августе самостоятельно из дома выходить не могла, передвигалась по дому с опорой на стены, в конце месяца не передвигалась совсем. Также отмечала постепенное нарастание неловкости в руках, речь замедленная, затруднения в подборе слов. Обращалась к неврологу, офтальмологу по месту жительства. Лечение не назначалось.

Из анамнеза жизни: частые психотравмирующие ситуации, травма головы в мае 2018 г. при падении, снижение веса за год на 55 кг (придерживалась диеты).

При поступлении соматический статус без особенностей. Неврологический статус: сознание ясное, полностью ориентирована в месте, времени, собственной личности. Выполнение инструкций правильное. Речь замедленная, нечеткая, дизартричная. Глазные щели и зрачки симметричные, одинаковые. Прямая и содружественная реакция зрачков на свет живая, равная. Движения глазных яблок в полном объеме, горизонтальный нистагм при крайних отведениях грубый, крупноразмашистый. Лицо симметричное. Девиации языка нет. Слух, глотание, фонация не нарушены. Глоточный и небный рефлекс сохранены. Рефлексы орального автоматизма положительные. Активные движения не ограничены, в полном объеме. Тонус мышц сохранен. Сила во всех мышечных группах 5 баллов. Глубокие рефлексы с рук и ног оживлены, с расширенных рефлексогенных зон. Патологические кистевые и стопные знаки с двух сторон. Чувствительность, суставно-мышечное чувство сохранены. Координаторные пробы: пальценосовая проба с грубой интенцией и мимопопаданием с двух сторон, пяточно-коленная проба с атаксией с двух сторон. В пробе Ромберга неустойчива. Функции тазовых органов не нарушены.

В общем, биохимическом анализе крови, общем анализе мочи, исследовании ЦСЖ патологических изменений не обнаружено.

При исследовании крови методом ИФА были обнаружены IgG к ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1, 2. Консультация инфекциониста: хроническая приобретенная ЦМВИ, латентное течение. Хроническая приобретенная герпетическая инфекция, латентное течение. Паст-инфекция ВЭБ.

На картине магнитно-резонансной томографии при поступлении в пери- и суправентрикулярных отделах белого вещества лобных, височных, затылочных и теменных областей, в подкорковых отделах, в ножках и полушариях мозжечка, в области ствола обнаруживались множественные очаги повышенного МР-сигнала на T2-ВИ и T2-Flair диаметром 1–10 мм, накапливающие

контрастный препарат. Часть имела повышенный сигнал на DWI. Фокус в правой височной доле имел пониженный сигнал на T1-ВИ.

На фоне проведенной пульс-терапии метилпреднизолоном и симптоматического лечения наблюдалось уменьшение речевых расстройств и выраженности атаксии.

При повторной МРТ часть очагов, обнаруженных ранее, контраст не накапливали. Уменьшено число образований в полушариях мозжечка. Конвекситальные фокусы в теменных областях стали более интенсивными в режиме FLAIR. Упомянутый выше очаг в правой височной доле четко не определялся.

Результаты

На основании характерного дебюта заболевания, нейровизуализационной картины, хорошего

ответа на терапию ГКС был выставлен диагноз: аутоиммунный стволовой энцефалит (синдром CLIPPERS).

С положительной МРТ-динамикой и улучшением клинической симптоматики пациентка выписана с назначением преднизолона внутрь 5 мг в сутки для длительного приема.

Заключение

Как и авторы известных нам публикаций, мы придерживаемся мнения о необходимости повышения осведомленности практикующих неврологов и радиологов в области CLIPPERS-синдрома. Очень важно разрабатывать более точные маркеры, диагностические критерии, эффективные подходы терапии, позволяющие выявлять заболевание и назначать лечение в как можно более ранние сроки.

Список литературы

- Pittock S., Debruyne J., Krecke K., Giannini C., van den Aamele J., De Herdt V., McKeon A., Fealey R.D., Weinshenker B.G., Aksamit A.J., Krueger B. R., Shuster E. A., Keegan B. M. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010; 133(9): 2626–2634. DOI: 10.1093/brain/awq164
- Лихачев С.А., Астапенко А.В., Плешко И.В., Корбут Т.В., Антоненко А.И., Науменко Д.В., Павловская Т.С., Заводская О.В. Аутоиммунный стволовой энцефалит — синдром CLIPPERS. *Неврологический журнал*. 2015; 20(6): 15–21. DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-6-15-21
- Руина Е.А., Смирнов А.А., Комшина К.С., Паршина Е.В. Синдром CLIPPERS: клинический случай и обзор литературы. *Медицинский альманах*. 2016; 5(45): 146–149. DOI: 10.21145/2499-9954-2016-5-146-149
- Сиверцева С.А., Сиверцев М.Ю., Бажухин Д.В., Воробьев Д.П., Бойко А.Н. Синдром CLIPPERS (обзор литературы и собственное наблюдение). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(10-2): 24–34. DOI: 10.17116/jnevro201711710224-34
- Шмидт Т.Е., Пронин И.Н., Казанцев К.Ю., Воскресенская О.Н., Дамулин И.В., Александров А.А., Яхно Н.Н. CLIPPERS-синдром. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10(2): 76–82. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-76-82
- Tobin W., Guo Y., Krecke K., Parisi J.E., Lucchinetti C.F., Pittock S.J., Mandrekar J., Dubey D., Debruyne J., Keegan B.M. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017; 140(9): 2415–2425. DOI: 10.1093/brain/awx200
- Simon N., Parratt J., Barnett M., Buckland M.E., Gupta R., Hayes M.W., Masters L.T., Reddel S.W. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012; 83(1): 15–22. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301054
- Smith A., Matthews Y., Kossard S., Turner J., Buckland M.E., Parratt J. Neurotropic T-cell lymphocytosis: a cutaneous expression of CLIPPERS. *J. Cutan. Pathol.* 2014; 41(8): 657–662. DOI: 10.1111/cup.12344
- Taieb G., Duflos C., Renard D., Audoin B., Kaphan E., Pelletier J., Limousin N., Tranchant C., Kremer S., de Sèze J., Lefaucheur R., Maltête D., Brassat D., Clanet M., Desbordes P., Thouvenot E., Magy L., Vincent T., Faillie J.L., de Champfleury N., Castelnovo G., Eimer S., Branger D.F., Uro-Coste E., Labauge P. Longterm of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch. Neurol.* 2012; 69(7): 847–855. DOI: 10.1001/archneurol.2012.122
- Dudasek A., Rimmele F., Tesar S., Kolbaske S., Rommer P.S., Benecke R., Zettl U.K. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 175(3): 385–396. DOI: 10.1111/cei.12204
- Buttmann M., Metz I., Brecht I., Bruck W., Warmuth-Metz M. Atypical chronic lymphocytic inflammation with pontocerebellar perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), primary angitis of the CNS mimicking CLIPPERS or overlap syndrome? A case report. *J. Neurol. Sci.* 2013; 324(1–2): 183–186. DOI: 10.1016/j.jns.2012.10.017

12. List J., Lesemann A., Wiener E., Walter G., Hopmann D., Schreiber S., Ruprecht K. A new case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Brain*. 2011; 134(Pt 8): e185. DOI: 10.1093/brain/awr035
13. Шмидт Т.Е. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. *Неврологический журнал*. 2016; 21(5): 252–264. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-252-264
14. Duprez T.P., Sindic C.J.M. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging and perfusion-weighted imaging for monitoring features in severe CLIPPERS. *Brain*. 2011; 134(8): e184. DOI: 10.1093/brain/awr034
15. Tohge R., Nagao M., Yagishita A., Matsubara S. A case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) in East Asia. *Intern. Med.* 2012; 51(9): 1115–1119. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7040

References

1. Pittock S., Debruyne J., Krecke K., Giannini C., van den Aemele J., De Herdt V., McKeon A., Fealey R.D., Weinshenker B.G., Aksamit A.J., Krueger B.R., Shuster E.A., Keegan B.M. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2010; 133(9): 2626–2634. DOI: 10.1093/brain/awq164
2. Likhachev S.A., Astapenko A.V., Pleshko I.V., Korbut T.V., Antonenko A.I., Naumenko D.V., Pavlovskaya T.S., Zavodskaya O.V. Autoimmune brainstem encephalitis — CLIPPERS syndrome (cases reports). *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2015; 20(6): 15–21 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9545-2015-20-6-15-21
3. Ruina E.A., Smirnov A.A., Komshina K.S., Parshina E.V. CLIPPERS syndrome: clinical case and literature review. *Meditsinskii Al'manakh*. 2016; 5(45): 146–149 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21145/2499-9954-2016-5-146-149
4. Sivertseva S.A., Sivertsev M.Yu., Bazhukhin D.V., Vorob'ev D.P., Boiko A.N. Syndrome CLIPPERS (literature review and a case report). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(10-2): 24–34 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/jnevro201711710224-34
5. Shmidt T.E., Pronin I.N., Kazantsev K.Yu., Voskresenskaya O.N., Damulin I.V., Aleksandrov A.A., Yakhno N.N. CLIPPERS syndrome. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika*. 2018; 10(2): 76–82 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-76-82
6. Tobin W., Guo Y., Krecke K., Parisi J.E., Lucchinetti C.F., Pittock S.J., Mandrekar J., Dubey D., Debruyne J., Keegan B.M. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain*. 2017; 140(9): 2415–2425. DOI: 10.1093/brain/awx200
7. Simon N., Parratt J., Barnett M., Buckland M.E., Gupta R., Hayes M.W., Masters L.T., Reddel S.W. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012; 83(1): 15–22. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301054
8. Smith A., Matthews Y., Kossard S., Turner J., Buckland M.E., Parratt J. Neurotropic T-cell lymphocytosis: a cutaneous expression of CLIPPERS. *J. Cutan. Pathol.* 2014; 41(8): 657–662. DOI: 10.1111/cup.12344
9. Taieb G., Duflos C., Renard D., Audoin B., Kaphan E., Pelletier J., Limousin N., Tranchant C., Kremer S., de Sèze J., Lefaucheur R., Maltête D., Brassat D., Clanet M., Desbordes P., Thouvenot E., Magy L., Vincent T., Faillie J.L., de Champfleury N., Castelnovo G., Eimer S., Branger D.F., Uro-Coste E., Labauge P. Longterm of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch. Neurol.* 2012; 69(7): 847–855. DOI: 10.1001/archneurol.2012.122
10. Dudesek A., Rimmele F., Tesar S., Kolbaske S., Rommer P.S., Benecke R., Zettl U.K. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 175(3): 385–396. DOI: 10.1111/cei.12204
11. Buttman M., Metz I., Brecht I., Bruck W., War-muth-Metz M. Atypical chronic lymphocytic inflammation with pontocerebellar perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), primary angiitis of the CNS mimicking CLIPPERS or overlap syndrome? A case report. *J. Neurol. Sci.* 2013; 324(1–2): 183–186. DOI: 10.1016/j.jns.2012.10.017
12. List J., Lesemann A., Wiener E., Walter G., Hopmann D., Schreiber S., Ruprecht K. A new case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Brain*. 2011; 134(Pt 8): e185. DOI: 10.1093/brain/awr035
13. Shmidt T.E. Rare demyelinating diseases of central nervous system. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2016; 21(5): 252–264. (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-252-264
14. Duprez T.P., Sindic C.J.M. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging and perfusion-weighted imaging for monitoring features in severe CLIPPERS. *Brain*. 2011; 134(8): e184. DOI: 10.1093/brain/awr034
15. Tohge R., Nagao M., Yagishita A., Matsubara S. A case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) in East Asia. *Intern. Med.* 2012; 51(9): 1115–1119. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7040

Сведения об авторах / Information about the authors

Барабанова Марианна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии с курсом нервных болезней и нейрохирургии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая неврологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Кривомлина Елена Владимировна — врач-невролог неврологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Бережная Мария Александровна* — студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: bender_zz@mail.ru, тел.: +7 (938) 512-60-40;

ул. Айвазовского, д. 100, кв. 58, г. Краснодар, 350040, Россия.

Теплякова Елизавета Александровна — студентка 6-го курса педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Marianna A. Barabanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department for Nervous System Diseases and Neurosurgery with a course in Nervous System Diseases and Neurosurgery, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of Neurology Unit, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

Elena V. Krivomlina — Neurologist, Neurology Unit, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

Maria A. Berezhnaya* — 6th year student, Paediatric Faculty, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: bender_zz@mail.ru, tel.: +7 (938) 512-60-40;

Ayvazovsky str., 100–58, Krasnodar, 350063, Russia.

Elizaveta A. Teplyakova — 6th year student, Paediatric Faculty, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-25-32>

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭТАПНОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

А. В. Бочаров^{1*}, Л. В. Попов²

¹ *Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Костромская областная клиническая больница им. Е. И. Королева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Мира, д. 114, г. Кострома, 156013, Россия*

² *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова», ул. Нижняя Первомайская, д. 70, г. Москва, 105203, Россия*

Аннотация

Цель: оценить результаты полной функциональной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в ранние сроки после стентирования клинико-зависимой артерии (до 90 дней) стентами с лекарственным покрытием сиролимус 3-го поколения у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов 2-летнего наблюдения этапного лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением, которым выполнено стентирование клинкозависимой артерии по экстренным показаниям. В срок до 90 дней выполнена полная функциональная реваскуляризация миокарда стентами с лекарственным покрытием сиролимус 3 поколения. Оценка эффективности и безопасности проводилась по критериям non-inferiority в сравнении с литературными данными реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования.

Результаты. За время наблюдения произошел 1 летальный инфаркт миокарда позднее 18 месяцев после выполнения полной реваскуляризации и 2 нелетальных инфаркта миокарда. Возврат клиники стенокардии произошел у 7 пациентов, из которых 6 пациентам выполнена незапланированная повторная реваскуляризация в срок от 6 до 12 месяцев после полной реваскуляризации. Частота событий MACE составила 0,143 [95% доверительный интервал: 0,0770; 0,2497].

Выводы. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в ранние сроки после стентирования клинко-зависимой артерии у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением эквивалентна аортокоронарному шунтированию по показателям сердечно-сосудистой смертности, нелетальных сосудистых событий, однако проигрывает по частоте необходимости повторных вмешательств и комбинированной конечной точке MACE.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, стент с лекарственным покрытием 3 поколения, аортокоронарное шунтирование

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бочаров А. В., Попов Л. В. Результаты этапной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26 (3): 25–32. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-00-25-32>

Поступила 04.03.2019

Принята после доработки 19.04.2019

Опубликована 26.06.2019

RESULTS OF STAGED ENDOVASCULAR MYOCARDIAL REVASCULARISATION IN PATIENTS TREATED FOR ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT ELEVATION AND MULTIVESSEL DISEASE

Alexander V. Bocharov^{1,*}, Leonid V. Popov²

¹*Kostroma Regional Clinical Hospital named after E.I. Korolev, Prospekt Mira, 114, Kostroma, 156013, Russia*

²*National Medical and Surgical Centre named after N.I. Pirogov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russia*

Abstract

Aim. To evaluate the results of complete functional endovascular myocardial revascularisation which is performed early after stenting the culprit artery (within 90 days) with third-generation sirolimus-eluting stents in patients treated for acute coronary syndrome (ACS) with ST-segment elevation and multivessel disease.

Materials and methods. We analysed the results of a 2-year follow-up treatment period of patients suffering from ACS with ST-segment elevation and multivessel disease who had undergone urgent stenting of culprit artery. Within 90 days after stenting, a complete functional endovascular myocardial revascularisation was performed using third-generation sirolimus-eluting stents. The efficacy and safety of the procedure was evaluated according to the non-inferiority criteria in comparison with the literature data on myocardial revascularisation by coronary artery bypass surgery.

Results. In the course of follow-up treatment, 1 lethal myocardial infarction (after 18 months from complete revascularisation) and 2 non-lethal myocardial infarctions were registered. The symptoms of angina returned in 7 patients, 6 of whom had undergone unplanned re-revascularisation within 6 to 12 months following complete revascularisation. The MACCE rate was 0.143 [95% confidence interval: 0.0770; 0.2497].

Conclusion. In patients having ACS with ST-segment elevation and multivessel disease, endovascular myocardial revascularisation performed early after stenting the culprit artery is equivalent to coronary artery bypass surgery in terms of cardiovascular mortality rates, as well as incidence of non-fatal cardiovascular events. However, such an approach underperforms compared to coronary artery bypass surgery in terms of a composite endpoint of MACCE and the number of required re-interventions.

Keywords: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, 3rd generation drug-eluting stent, coronary artery bypass surgery

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bocharov A.V., Popov L.V. Results of Staged Endovascular Myocardial Revascularisation in Patients Treated for Acute Coronary Syndrome with ST-segment Elevation and Multivessel Disease. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 25–32. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-25-32>

Submitted 04.03.2019

Revised 19.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Многососудистое поражение коронарных артерий выявляется почти у половины пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСспST) [1, 2]. Большинство современных кардиологов поддерживают концепцию полной функциональной реваскуляризации [3]. Было проведено несколько небольших рандомизированных исследований, показавших значительно худшие результаты по первичной конечной точке в группах полной реваскуляризации, однако различий по общей смертности не было [4–7]. Эти выводы также были подтверждены данными метаанализов [8–10] — стратегия одномоментной многососудистой реваскуляризации не приводила к снижению частоты инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности. Появившиеся недавно стенты с лекарственным покрытием 3-го поколения значительно снизили риск рестеноза [11, 12], однако сегодня так и не определены оптимальные методики реваскуляризации коронарного русла и время их выполнения, требуются дополнительные исследования [13, 14].

Цель работы: оценить результаты полной функциональной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в ранние сроки после стентирования КЗА (до 90 дней) стентами с лекарственным покрытием сиролимус 3 поколения у пациентов с ОКСспST и многососудистым поражением.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Костромской областной клинической больницы имени Е.И. Королева. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Выполнен анализ результатов наблюдения этапного лечения 63 пациентов с ОКСспST и многососудистым поражением в течение 24 месяцев, которым выполнено стентирование КЗА по экстренным показаниям. После этого в срок до 90 дней выполнялась полная функциональная реваскуляризация методом ЧКВ.

Для стентирования КЗА и в дальнейшем для реваскуляризации использовались стенты 3-го поколения с лекарственным покрытием сиролимус и биodeградируемым полимером («Калипсо», производитель «Ангиолайн», Россия).

Критериями исключения являлись: возраст менее 18 и более 80 лет, отсутствие приверженности к приему антикоагулянтов и/или дезагрегантов, наличие онкологических заболеваний, заболева-

ний системы крови, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, фракция выброса левого желудочка менее 30%, наличие сопутствующей патологии, требующей оперативного лечения, невозможность выполнения реваскуляризации миокарда, тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax менее 22 баллов и более 33 баллов. По данным холтеровского мониторирования у всех пациентов после стентирования имелись ишемические изменения миокарда.

Наблюдение пациентов, включенных в исследование, осуществлялось в течение 24 месяцев после выполнения полной функциональной реваскуляризации. Состояние пациентов оценивалось на госпитальном этапе и на амбулаторном приеме через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца. Проводилась оценка показателей сердечно-сосудистой смертности, нелетального инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и частоты повторной реваскуляризации, а также комбинированной точки MACCE.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении. Тип распределения количественных переменных оценивали по критерию Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Все количественные показатели имели нормальное распределение. Качественные показатели представлены частотами и процентами. При сравнении количественных данных применяли 95% доверительный интервал для среднего значения. Группы считались сопоставимыми, если среднее значение группы сравнения входило в диапазон рассчитанного 95% доверительного интервала для среднего основной группы. Для сопоставления качественных переменных использовали хи-квадрат с поправкой Йетса. Для сравнения данных применялась оценка значения двустороннего 95% доверительного интервала разницы полученных неблагоприятных событий исходя из выбранного дизайна исследования non-inferiority. Граница не меньшей эффективности $[\delta]$ — 0,1 [15]. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого типа не более 5%.

Результаты исследования

В исследуемой выборке пациентов ($n = 63$) средний возраст составлял $59 \pm 8,8$ года, преобладали больные мужского пола — 81%. У большинства пациентов имелись артериальная гипертензия ($n = 63$; 100%), гиперлипидемия ($n = 62$; 98%), стенокардия напряжения III–IV класса по классификации стенокардии Канадского кардиологического

общества (CCS) ($n = 63$, 100%). Инфаркт миокарда в анамнезе был у 6 больных (9,5%). Сахарный диабет наблюдался у 16 больных (25%), генерализованный атеросклероз — у 51 пациента (81%), курение — у 27 пациентов (43%). Фракция выброса левого желудочка после стентирования КЗА составляла $55 \pm 9\%$.

Трехсосудистое поражение коронарного русла было у всех пациентов группы, среднее значение по шкале SYNTAX равнялось $27 \pm 2,7$ балла. КЗА у 25 (40%) больных была передняя нисходящая артерия, у 11 (17%) пациентов — огибающая артерия и у 27 (43%) пациентов — правая коронарная артерия. Среднее количество стентов, использованных для реваскуляризации КЗА, составляло $1,11 \pm 0,3$ штуки, длина стентированного участка — $25,6 \pm 10,8$ мм, средний диаметр стентов — $3,04 \pm 0,4$ мм.

Были определены следующие критерии успешности стентирования КЗА: кровоток TIMIII, резидуальный стеноз не более 10%, исчезновение объективных и субъективных симптомов острой ишемии миокарда после интервенции. От момента стентирования КЗА до выполнения полной реваскуляризации в среднем проходило $63,0 \pm 18,5$ дня. Перед выполнением стентирования все пациенты получали нагрузочную дозу клопидогрела. В дальнейшем больные принимали ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, бета-блокаторы, статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Основная группа была тождественна группе сравнения — данные исследования SYNTAX [16, 17] — по гендерно-возрастным показателям, частоте встречаемости сахарного диабета, гиперлипидемии, тяжести поражения коронарного русла, хирургическому риску, однако артериальная гипертензия и перенесенный инфаркт миокарда достоверно чаще отмечались в основной группе,

т.е. пациенты группы ЧКВ по клиническим характеристикам были более тяжелыми (табл. 1).

За время наблюдения наблюдался 1 случай сердечно-сосудистой смертности из-за летального инфаркта миокарда, произошедший позднее 18 месяцев после выполнения полной реваскуляризации, и 2 случая нелетальных инфарктов миокарда (1 — в госпитальный период, 1 — через 3 месяца). Возврат клиники стенокардии произошел у 7 пациентов, из которых 6 лицам выполнена незапланированная повторная реваскуляризация в срок от 6 до 12 месяцев после полной реваскуляризации. Одному больному из этого числа инвазивное лечение не потребовалось после оптимальной медикаментозной терапии. Частота событий комбинированной точки MACCE составила 0,143 [95% доверительный интервал: 0,0770; 0,2497]. Клиническая неэффективность аортокоронарного шунтирования в группе сравнения по показателю MACCE составила 0,163 (рис. 1) [17].

Согласно данным статистического анализа частоты возникновения событий комбинированной точки MACCE по критериям non-inferiority не доказана не меньшая эффективность эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в ранние сроки после стентирования КЗА у больных с ОКСспST и многососудистым поражением по сравнению с АКШ.

Обсуждение

Целью исследования была оценка отдаленных результатов стратегии стадийной эндоваскулярной реваскуляризации с применением современных стентов 3 поколения у больных ОКС с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением в сравнении с АКШ на основе анализа частоты возникновения больших сердечно-сосудистых событий. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследова-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики групп
Table 1. Clinical and demographic characteristics of groups

Характеристика	Основная группа (ЧКВ) (n = 63)	Группа сравнения (АКШ) (n = 897)	95 % доверительный интервал	P
Возраст, лет	$59,0 \pm 8,8$	$65,0 \pm 9,8$	[58,4; 66,1]	
Мужчины, %	81	78,9		0,83
Гиперлипидемия, %	86	77,2		0,67
Артериальная гипертензия, %	100	64		0,0001
ОИМ в анамнезе, %	9,5	33,8		0,001
Сахарный диабет, %	25	24,6		0,99
Syntax score, баллы*	$27,0 \pm 2,7$	$27,4 \pm 2,8$	[26,6; 27,9]	
Euroscore	$3,5 \pm 1,9$	$3,8 \pm 2,7$	[3,2; 4,1]	

Примечание: * Приведены данные для подгруппы с промежуточной тяжестью поражения коронарного русла исследования SYNTAX [17].

Note: * data on the subgroup with intermediate coronary lesion of the SYNTAX trial [17].

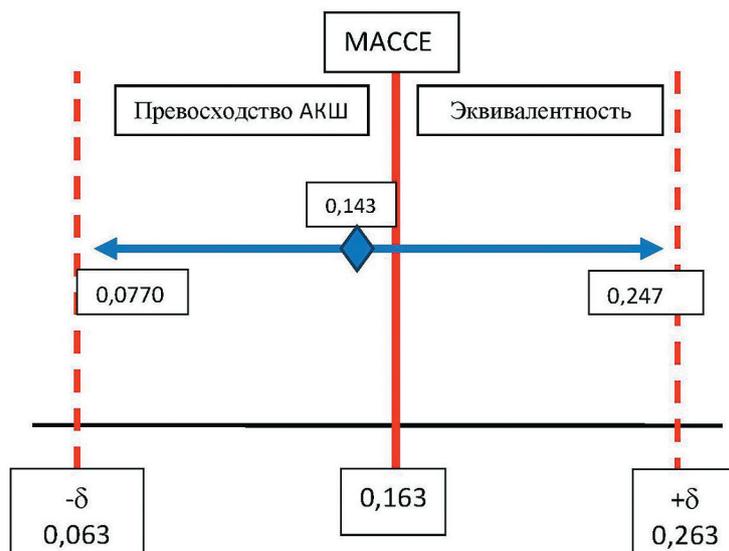


Рис. 1. Результаты статистического анализа по критериям non-inferiority по частоте событий MACCE между группой эндоваскулярной реваскуляризации и группой АКШ.

Fig. 1. Results of statistical analysis of MACCE frequency in the endovascular revascularisation group and the CABG group according to the non-inferiority criteria.

ниями [18]. Хирургическая реваскуляризация методом АКШ у данной категории больных связана с необходимостью проведения агрессивной интенсивной терапии для компенсации недостаточности кровообращения и стабилизации состояния, невыполнение этих действий ухудшает результаты хирургической реваскуляризации [19]. Во многих регионах России выполнение АКШ у вышеназванной категории пациентов невозможно по причинам более высокой инвазивности и агрессивности АКШ, длительного времени, необходимого для развертывания операционной, более высоких финансовых затрат, а также не всегда имеющейся возможности выполнения данной методики.

Предложенная стратегия стадийной эндоваскулярной реваскуляризации в лечении группы пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением решает данную проблему. Применение стадийной эндоваскулярной реваскуляризации в вышеназванной группе пациентов

не увеличивает количество возникающих больших сердечно-сосудистых событий. Большая частота повторных реваскуляризации в группе ЧКВ была ожидаема, однако частота ее оказалась невысокой несмотря на получение статистически достоверной разницы. Процент повторных реваскуляризации с использованием стентов 3-го поколения значительно меньше, чем с использованием стентов с лекарственным покрытием 1-го или 2-го поколения, и ненамного превышает процент повторных реваскуляризации АКШ [17, 20].

Выводы

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в ранние сроки после стентирования клинко-зависимой артерии у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением имеет не меньшую эффективность по сравнению с аортокоронарным шунтированием по комбинированной конечной точке MACCE.

Список литературы

1. Dziewierz A., Siudak Z., Rakowski T., Zasada W., Dubiel J.S., Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *Am. J. Cardiol.* 2010; 106(3): 342–347. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.029
2. Topol E.J., Teirstein P.S. *Textbook of interventional cardiology*. 7th ed. Elsevier; 2017. 1104 p.
3. Бабунашвили А. М., Иванов В. А. *Хронические окклюзии коронарных артерий: анатомия, патофизиология, эндоваскулярное лечение*. М.: АСВ; 2012. 629 с.
4. Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J., Chase A.J., Edwards R.J., Hughes L.O., Berry C., Oldroyd K.G., PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(12): 1115–1123. DOI: 10.1056/nejmoa1305520

5. Gershlick A. H., Khan J. N., Kelly D. J., Greenwood J. P., Sasikaran T., Curzen N., Blackman D. J., Dalby M., Fairbrother K. L., Banya W., Wang D., Flather M., Hetherington S. L., Kelion A. D., Talwar S., Gunning M., Hall R., Swanton H., McCann G. P. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(10): 963–972. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.038
6. Engstrom T., Kelbaek H., Helqvist S., Hofsten D. E., Klovgaard L., Holmvang L., Jorgensen E., Pedersen F., Saunamaki K., Clemmensen P., De Backer O., Ravkilde J., Tilsted H. H., Villadsen A. B., Aaroe J., Jensen S. E., Raungaard B., Kober L., DANAMI-PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9994): 665–671. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60648-1
7. Smits P. C., Abdel-Wahab M., Neumann F. J., Voxma-de Klerk B. M., Lunde K., Schotborgh C. E., Piroth Z., Horak D., Wlodarczak A., Ong P. J., Hambrecht R., Angeras O., Richardt G., Omerovic E., Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(13): 1234–1244. DOI: 10.1056/nejmoa1701067
8. Moreno R., Mehta S. R. Nonculprit vessel intervention: let's COMPLETE the evidence. *Rev. Esp. Cardiol.* (English Ed). 2017; 70(6): 418–420. DOI: 10.1016/j.rec.2016.12.029
9. Bangalore S., Toklu B., Wetterslev J. Complete versus culprit-only revascularization for ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015; 8(4): e002142. DOI: 10.1161/circinterventions.114.002142
10. Elgendy I. Y., Mahmoud A. N., Kumbhani D. J., Bhatt D. L., Bavry A. A. Complete or culprit-only revascularization patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention for: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017; 10(4): 315–324. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.11.047
11. Akin I., Schneider H., Ince H., Kische S., Rehders T. C., Chatterjee T., Nienaber C. A. Second- and third-generation drug-eluting coronary stents: progress and safety. *Hertz.* 2011; 36(3): 190–197. DOI: 10.1007/s00059-011-3458-z
12. Калугина Л. С., Урванцева И. А. Реваскуляризация миокарда при многососудистом атеросклеротическом поражении коронарного русла. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2016; 20(3): 14–19. DOI: 10.21688/1681-3472-2016-3-14-19
13. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M. J., Bucciarelli-Ducci Ch., Bueno H., Caforio A. L. P., Crea F., Goudevanos J. A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M. J., Prescott E., Roffi M., Valdimigii M., Varenhorst Ch., Vranckx P., Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39(2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
14. Hillis L. D., Smith P. K., Anderson J. L., et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(24): e123–210. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.009
15. Food and Drug Administration (FDA) (2016) Non-Interventive Clinical Trials to Establish Effectiveness. Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf> (дата обращения: 20.11.2018).
16. Serruys P. W., Morice M.-C., Kappetein A. P., Colombo A., Holmes D. R., Mack M. J., Stähle E., Feldman T. E., van den Brand M., Bass E. J., Van Dyck N., Leadley K., Dawkins K. D., Mohr F. W. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 961–972. DOI: 10.1056/NEJMoa0804626
17. Mohr F. W., Morice M. C., Kappetein A. P., Feldman T. E., Stähle E., Colombo A., Mack M. J., Holmes D. R. Jr, Morel M. A., Van Dyck N., Houle V. M., Dawkins K. D., Serruys P. W. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013; 381(9867): 629–638. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
18. Park S. J., Kim Y. H., Park D. W., Yun S. C., Ahn J. M., Song H. G., Lee J. Y., Kim W. J., Kang S. J., Lee S. W., Lee C. W., Park S. W., Chung C. H., Lee J. W., Lim D. S., Rha S. W., Lee S. G., Gwon H. C., Kim H. S., Chae I. H., Jang Y., Jeong M. H., Tahk S. J., Seung K. B. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(18): 1718–1727. DOI: 10.1056/nejmoa11000452
19. Ягафаров И. П., Сибгатуллин Н. Г., Закиров И. П., Тенин Е. В., Ишмуратова З. Ш., Фасхутдинов Н. Г., Сайфуллин Р. Р., Бикчантаев А. А. Региональный опыт хирургического лечения острого коронарного синдрома. *Казанский медицинский журнал.* 2015; 96(3): 330–334.
20. Boudriot E., Thiele H., Walther T., Liebetrau C., Bockstegers P., Pohl T., Reichart B., Mudra H., Beier F., Gansera B., Neumann F. J., Gick M., Zietak T., Desch S., Schuler G., Mohr F. W. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(5): 538–545. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.038

References

1. Dziewierz A., Siudak Z., Rakowski T., Zasada W., Dubiel J.S., Dudek D. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry). *Am. J. Cardiol.* 2010; 106(3): 342–347. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.029
2. Topol E.J., Teirstein P.S. *Textbook of interventional cardiology*. 7th ed. Elsevier; 2017. 1104 p.
3. Babunashvili A.M., Ivanov V.A. *Khronicheskie okklyuzii koronarnykh arterii: anatomiya, patofiziologiya, endovaskulyarnoe lechenie. [Chronic coronary artery occlusion: anatomy, pathophysiology, endovascular treatment]*. Moscow: ACB; 2012. 629 p. (In Russ.).
4. Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J., Chase A.J., Edwards R.J., Hughes L.O., Berry C., Oldroyd K.G., PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(12): 1115–1123. DOI: 10.1056/nejmoa1305520
5. Gershlick A.H., Khan J.N., Kelly D.J., Greenwood J.P., Sasikaran T., Curzen N., Blackman D.J., Dalby M., Fairbrother K.L., Banya W., Wang D., Flather M., Hetherington S.L., Kelion A.D., Talwar S., Gunning M., Hall R., Swanton H., McCann G.P. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65(10): 963–972. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.038
6. Engstrom T., Kelbaek H., Helqvist S., Hofsten D.E., Klovgaard L., Holmvang L., Jorgensen E., Pedersen F., Saunamaki K., Clemmensen P., De Backer O., Ravkilde J., Tilsted H.H., Villadsen A.B., Aaroe J., Jensen S.E., Raungaard B., Kober L., DANAMI-PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9994): 665–671. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60648-1
7. Smits P.C., Abdel-Wahab M., Neumann F.J., Boxma-de Klerk B.M., Lunde K., Schotborgh C.E., Piroth Z., Horak D., Wlodarczak A., Ong P.J., Hambrecht R., Angeras O., Richardt G., Omerovic E., Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(13): 1234–1244. DOI: 10.1056/nejmoa1701067
8. Moreno R., Mehta S.R. Nonculprit vessel intervention: let's COMPLETE the evidence. *Rev. Esp. Cardiol.* (English Ed). 2017; 70(6): 418–420. DOI: 10.1016/j.rec.2016.12.029
9. Bangalore S., Toklu B., Wetterslev J. Complete versus culprit-only revascularization for ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015; 8(4): e002142. DOI: 10.1161/circinterventions.114.002142
10. Elgendy I.Y., Mahmoud A.N., Kumbhani D.J., Bhatt D.L., Bavry A.A. Complete or culprit-only revascularization patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention for: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017; 10(4): 315–324. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.11.047
11. Akin I., Schneider H., Ince H., Kische S., Rehders T.C., Chatterjee T., Nienaber C.A. Second- and third-generation drug-eluting coronary stents: progress and safety. *Hertz.* 2011; 36(3): 190–197. DOI: 10.1007/s00059-011-3458-z
12. Kalugina L.S., Urvantseva I.A. Myocardial revascularization in patients with multivessel coronary lesions. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokirurgiya.* 2016; 20(3): 14–19 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21688/1681-3472-2016-3-14-19
13. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci Ch., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevanos J.A., Halvorsen S., Hidrucks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valdimigli M., Varenhorst Ch., Vranckx P., Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39(2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
14. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(24): e123–210. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.009
15. Food and Drug Administration (FDA) (2016) Non-Interventive Clinical Trials to Establish Effectiveness. Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf> (дата обращения: 20.11.2018).
16. Serruys P.W., Morice M.-C., Kappetein A.P., Colombo A., Holmes D.R., Mack M.J., Stahle E., Feldman T.E., van den Brand M., Bass E.J., Van Dyck N., Leadley K., Dawkins K.D., Mohr F.W. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 961–972. DOI: 10.1056/NEJMoa0804626
17. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Feldman T.E., Stähle E., Colombo A., Mack M.J., Holmes D.R. Jr, Morel M.A., Van Dyck N., Houle V.M., Dawkins K.D., Serruys P.W. Coronary artery bypass

- graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013; 381(9867): 629–638. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
18. Park S. J., Kim Y. H., Park D. W., Yun S. C., Ahn J. M., Song H. G., Lee J. Y., Kim W. J., Kang S. J., Lee S. W., Lee C. W., Park S. W., Chung C. H., Lee J. W., Lim D. S., Rha S. W., Lee S. G., Gwon H. C., Kim H. S., Chae I. H., Jang Y., Jeong M. H., Tahk S. J., Seung K. B. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(18): 1718–1727. DOI: 10.1056/nejmoa11000452
19. Yagafarov I. R., Tenin E. V., Sibagatullin N. G., Zakirov I. R., Yagafarova L. F., Khatypov M. G., Bikchantaev A. A. Optimizing cardioplegia in cardiopulmonary bypass surgeries. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2015; 96(3): 330–334 (In Russ., English abstract).
20. Boudriot E., Thiele H., Walther T., Liebetrau C., Boeckstegers P., Pohl T., Reichart B., Mudra H., Beier F., Gansera B., Neumann F. J., Gick M., Zietak T., Desch S., Schuler G., Mohr F. W. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(5): 538–545. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.038

Сведения об авторах / Information about the authors

Бочаров Александр Владимирович* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Костромская областная клиническая больница им. Е. И. Королева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: bocharovav@mail.ru, тел.: + 7 (953) 663-68-11;

Тесный пер., д. 21, г. Кострома, 156002, Россия.

Попов Леонид Валентинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова».

Alexander V. Bocharov* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Surgical Methods for Diagnostics and Treatment, Kostroma Regional Clinical Hospital named after E. I. Korolev.

Contact information: e-mail: bender_zz@mail.ru, tel.: +7 (953) 663-68-11;

Tesny pereulok, 21, Kostroma, 156002, Russia.

Leonid V. Popov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Cardiac Surgery, National Medical and Surgical Centre named after N. I. Pirogov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-33-40>

СРАВНЕНИЕ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА И КОНЕЧНЫХ ОБЪЕМОВ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА КАК ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЯЖЕСТИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Д. Ш. Газизова

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Рублевское шоссе, д. 135, г. Москва, 121552, Россия*

Аннотация

Цель — показать, что конечные объемы отражают тяжесть патологического состояния левого желудочка не только при сохраненной, но и при низкой фракции выброса.

Материалы и методы. Исследованы 32 больных дилатационной кардиомиопатией с выраженной сердечной недостаточностью и полным мониторно-компьютерным и эхокардиографическим контролем.

Результаты. Исследована чувствительность фракции выброса и конечных объемов к выраженности изменения функции сердца (ударный индекс от 15,3 до 57,2 и в среднем $29,5 \pm 1,6$; фракция выброса от 16,5 до 48,0, в среднем $27,4 \pm 1,0$; частота сердечных сокращений от 52 до 113, в среднем $81,8 \pm 2,4$). Оказалось, что процентное изменение (чувствительность) фракции выброса (на 55%) значительно ниже, чем чувствительность индекса конечного диастолического объема (190%) и индекса конечного систолического объема (438%) к выраженности сердечной недостаточности.

Заключение. Индексы конечного диастолического и конечного систолического объемов тяжелых больных дилатационной кардиомиопатией с низкой фракцией выброса более чувствительны к выраженности сердечной недостаточности, чем фракция выброса. Поэтому целесообразно использовать конечные объемы в качестве показателей сердечной недостаточности. Адекватная количественная оценка тяжести сердечной недостаточности должна включать частоту сердечных сокращений (длительность сердечного цикла).

Ключевые слова: сердечная недостаточность, левый желудочек, фракция выброса, конечный систолический объем, конечный диастолический объем, частота сердечных сокращений

Для цитирования: Газизова Д. Ш. Сравнение фракции выброса и конечных объемов левого желудочка как показателей тяжести сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 33–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-33-40>

Поступила 01.04.2019

Принята после доработки 18.04.2019

Опубликована 26.06.2019

COMPARISON OF EJECTION FRACTION AND END VOLUMES OF THE LEFT VENTRICLE AS INDICATORS OF THE SEVERITY OF HEART FAILURE

Dinara Sh. Gazizova

A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery,
Ministry of Health of the Russian Federation,
Roublyevskoe Shosse, 135, Moscow, 121552, Russia

Abstract

Aim. To demonstrate that the end volumes are indicative of the severity of the left ventricle pathological condition not only under preserved, but also under reduced ejection fraction.

Material and methods. 32 patients with dilated cardiomyopathy and severe heart failure, as well as with complete monitor and computer and echocardiographic control were examined.

Results. The sensitivity of the ejection fraction and end volumes to the severity of heart failure (stroke index from 15.3 to 57.2, average 29.5 ± 1.6 ; ejection fraction from 16.5 to 48.0, average 27.4 ± 1.27 ; heart rate from 52 to 113, average 81.8 ± 2.4) was established. It is shown that the percentage change (sensitivity) of the ejection fraction (55%) is much lower than that of the end diastolic volume index (190%) and that of the end systolic volume index (438%) to the severity of heart failure.

Conclusion. Indices of end-diastolic and end-systolic volumes of critical patients with dilated cardiomyopathy are more sensitive to the severity of heart failure than the ejection fraction. It is advisable to use end volumes as indicators of heart failure. An adequate quantitative assessment of the severity of heart failure should include the heart rate (duration of the cardiac cycle T).

Keywords: critical heart failure, left ventricle, ejection fraction, end systolic volume, end diastolic volume

For citation: Gazizova D.Sh. Comparison of the Ejection Fraction and End Volumes of the Left Ventricle as Indicators of the Heart Failure Severity. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 33–40. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-33-40>

Submitted 01.04.2019

Revised 18.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Появление во второй половине прошлого века методов визуализации открыло новые эффективные возможности диагностики [1]. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) стала использоваться для индикации сердечной недостаточности, ее классификации, стала отправной точкой в рандомизированных клинических исследованиях [2, 3]. На фракцию выброса опираются при контроле за ходом лечения сердечной недостаточности [4, 5]. Ее используют как предиктор неблагоприятных результатов, когда уровень ФВ меньше 45% [2, 6]. Хотя, по мнению M. Cikes, S. D. Solomon, она менее полезна в качестве маркера риска [6]. Вместе с этим ФВ в последние десятилетия нередко используется как

основной критерий оценки сердечной недостаточности (СН).

Поэтому важно обратить внимание на то, что Европейской ассоциацией кардиологов в 2016 году введено подразделение СН со средней ФВ ЛЖ — 40–49% (СН-срФВ). Авторы рекомендаций считают, что «определение СН-срФВ как отдельного показателя будет стимулировать исследования, касающиеся характеристики, патофизиологии и лечения этой группы населения» (Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов, 2016, § 3) [7, 8]. Хотя подразделение СН по критерию средней и сохраненной ФВ недостаточно обосновано (противоречиво), поскольку неизменная ФВ не может быть показателем изменяющейся тяжести СН [9, 10].

При этом имеются разные точки зрения на значимость (полезность) ФВ при оценке СН [11]. J. Lupon и A. Bayes-Genis сомневаются в том, что ФВ можно рекомендовать как компетентный и достаточный показатель, отражающий динамику СН [12]. ФВ сама по себе может утратить клиническую ценность как предиктор риска у пациентов с СН [12], так как она зависит как от преднагрузки, так и постнагрузки и может существенно меняться в зависимости от условий нагрузки. Эти авторы также пишут, что ФВ может быть изменена прогрессированием заболевания или лечением [6, 10]. Другие авторы высказывают сомнения в чувствительности и специфичности ФВ к клиническому состоянию [9, 10]. Ведение больных с клинически выраженной СН при сохраненной ФВ представляет значительные проблемы для анестезиологов [9]. Исследуются механизмы сохранения ФВ при выраженном изменении циркулярного и продольного размера ЛЖ [13, 14]. Поставлена задача определения альтернативных количественных оценок тяжести хронической (СН) [15].

Вместе с тем удачных попыток определить чувствительный и специфический показатель тяжести СН, когда ФВ низкая, чему посвящена эта статья, не удалось обнаружить.

Цель работы — показать, что конечные объемы отражают тяжесть патологического состояния ЛЖ при низкой величине ФВ.

Материалы и методы

Подробно исследована гемодинамика 157 больных с хронической СН, проходивших лечение в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева в последние 3 года. Для анализа ФВ отобраны 32 больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) с выраженной СН и полным мониторно-компьютерным и эхокардиографическим (ЭхоКГ) контролем (табл. 1). Мужчин — 26 чел., женщин — 6 чел. Средний возраст $46,1 \pm 1,6$ года. Дополнительно использован материал публикаций за предыдущие годы (Л.А. Бокерия и др. [16, 17]). Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Проводились статистический анализ, имитация и интерпретация результатов контроля с помощью цифровых моделей (www.bakulev.ru, <https://cfc-journal.com>). При исследовании учитывались рост, вес, возраст, клинические и биохимические показатели, а также лекарственная поддержка. Измерялись и рассчитывались: частота сердечных сокращений (ЧСС), систоли-

ческое, диастолическое, среднее артериальное давление (АД) и легочное артериальное давление; давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА); центральное венозное давление (ЦВД); сердечный индекс по термодилуции (СИт) и ЭхоКГ (СИэ); ударный объем и ударный индекс по термодилуции (УИт) и по ЭхоКГ (УИэ), площадь поверхности тела (S). Контролировались конечно-диастолические (КДР) и конечно-систолические размеры (КСР); вычислялись конечно-диастолические (КДО), конечно-систолические объемы (КСО); рассчитывались индексы конечного диастолического (ИКДО) и конечного систолического объемов (ИКСО), а также общая ФВ ЛЖ и некоторые др. показатели (см. табл. 1).

Результаты и обсуждение

Анализ всех обследованных 157 больных за период 2015–2018 гг. показал, что различие данных термодилуции и ЭхоКГ значимо. Не удалось найти убедительной взаимосвязи между функцией сердца, оцениваемой УИт и УИэ. Совпадение в пределах погрешности не более 20%. В тщательно отобранной представленной здесь выборке (32 больных ДКМП) показатели функции, определенные по термодилуции и ЭхоКГ, слабо коррелируют между собой. Это может быть результатом зависимости УИ не только от разницы линейных конечных объемов (по которым они считаются), но и от изменения конфигурации сердца (см. связь между ИКДО, ИКСО и ФВ в табл. 2) [13, 14].

Это различие УИт и УИэ может обуславливаться также погрешностями методов, состоянием больных во время измерения, отношением показателя к пулу сокращений для термодилуции и к одиночному сокращению при ЭхоКГ, влиянием фазы дыхания на результат, видом и последствием терапии, обстановкой в палате и т. п. В этой статье не анализируются причины и следствия этого различия. В ней акцентируется внимание на чувствительности индексов конечных объемов к тяжести СН.

Рассмотрим поэтому соотношение очень высокой взаимосвязи ИКДО и ИКСО между собой (0,96) и практическое отсутствие таковой между конечными объемами, ФВ и СИ. Высокая взаимосвязь конечных объемов между собой и низкая с ФВ (0,01 и $-0,26$; см. табл. 2) говорит о том, что ИКДО и ИКСО изменялись однонаправленно и на относительно одинаковые величины. Поэтому ФВ не отражала эти значимые изменения, хотя вариация показателей весьма выражена (см. $K_{\text{вар}}$ в табл. 1; соответственно, коэффициенты вариации ИКДО 36,0; ИКСО 37,3 и ФВ ЛЖ 24,7).

Таблица 1. Показатели гемодинамики больных ДКМП (32 больных)

Table 1. Hemodynamic parameters for the DCM patients included in the study (32 patients)

Показатель	Размерность	$M \pm m$	Квар в %
СИТ	л/(мин.м ²)	2,4±0,1	35,9
ЧСС	уд/мин	81,8±2,4	20,3
АД	мм рт. ст.	92,3±2,3	17,5
ДЗЛА	мм рт. ст.	13,8±1,3	67,2
ЦВД	мм рт. ст.	2,8±0,4	103,2
КДР	см	7,5±0,2	16,6
КСР	см	6,4±0,2	18,1
КДО	мл	301,6±15,0	35,1
КСО	мл	217,8±11,2	36,5
S	м ²	1,9±0,0	10,5
УИ _т	мл/м ²	29,5±1,6	37,6
УИ _э	мл/м ²	42,4±3,0	50,5
ИКДО	мл/м ²	156,8±8,0	36,0
ИКСО	мл/м ²	113,0±6,0	37,3
ФВ ЛЖ по ЭхоКГ	%	27,4±1,0	24,7
СИэ	л/(мин.м ²)	3,5±0,2	46,5

Примечание: $M \pm m$ — среднее значение \pm ошибка среднего; $K_{\text{вар}}$ — коэффициент вариации.

Note: $M \pm m$ is the mean value \pm the error of the mean; K_{var} is the coefficient of variation.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции показателей гемодинамики 32 больных ДКМП

Table 2. Correlation coefficients of hemodynamic parameters for 32 DCM patients included in the study

Показатели	СИТ	СИэ	ЧСС	АД	ДЗЛА	ЦВД	УИ _т	УИ _э	ИКДО	ИКСО	ФВ ЛЖ
СИ _т	1	0,08	0,31	-0,06	-0,36	-0,39	0,78	-0,05	-0,02	0,00	0,04
СИэ	0,08	1	0,25	-0,13	0,26	-0,24	-0,01	0,87	0,61	0,40	0,60
ЧСС	0,31	0,25	1	0,18	0,11	-0,07	-0,32	-0,24	-0,33	-0,33	0,04
АД	-0,06	-0,13	0,18	1	0,27	-0,21	-0,14	-0,25	-0,05	0,05	-0,32
ДЗЛА	-0,36	0,26	0,11	0,27	1	0,30	-0,35	0,14	0,20	0,21	-0,11
ЦВД	-0,39	-0,24	-0,07	-0,21	0,30	1	-0,37	-0,21	-0,35	-0,36	0,22
УИ _т	0,78	-0,01	-0,32	-0,14	-0,35	-0,37	1	0,17	0,31	0,34	-0,04
УИ _э	-0,05	0,87	-0,24	-0,25	0,14	-0,21	0,17	1	0,79	0,58	0,58
ИКДО	-0,02	0,61	-0,33	-0,05	0,20	-0,35	0,31	0,79	1	0,96	0,01
ИКСО	0,00	0,40	-0,33	0,05	0,21	-0,36	0,34	0,58	0,96	1	-0,26
ФВ ЛЖ	0,04	0,60	0,04	-0,32	-0,11	0,22	-0,04	0,58	0,01	-0,26	1

Теснота связи конечных объемов с УИ_т ЛЖ много ниже (0,31 и 0,34), чем конечных объемов между собой. Это, вероятно, зависит от того, что на взаимосвязь индексов конечных объемов с УИ_т оказывают влияние ДЗЛА и ЦВД (0,20 и 0,21; -0,35 и -0,36; см. табл. 2). Что подтверждается соответствующим расчетом.

Более того, и, это наиболее показательно и интересно для дальнейших исследований, связь СИ с конечными диастолическим и систолическим объемами практически отсутствует (-0,02 и 0,00 соответственно), хотя для УИ_т она 0,31 и 0,34. Чтобы понять, в чем дело, нужно к влиянию ДЗЛА и ЦВД (которое мы рассмо-

трели выше) прибавить влияние ЧСС (коэффициент корреляции ЧСС с ИКДО и ИКСО -0,33). Изменение ЧСС нивелирует тесную связь конечных объемов с СИ_т. Поэтому, хотя УИ_т тесно связан с конечными объемами, СИ_т не зависит от их изменения. Отсюда, адекватная количественная оценка тяжести СН должна обязательно включать ЧСС (или длительность сердечного цикла) [15].

Взаимосвязь ИКДО и ИКСО линейна (табл. 2, рис. 1).

ФВ больных ДКМП снизилась по сравнению со здоровыми на 55%, или в 2,2 раза, если использовать относительную оценку $\xi_j = |\ln f_j/f_{jcp}|$, где

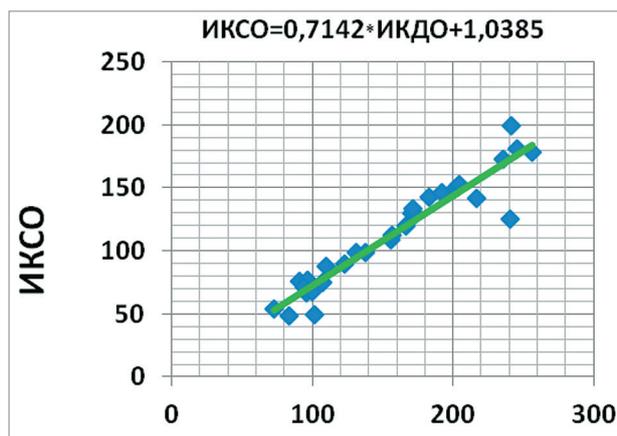


Рис. 1. Взаимозависимость ИКСО и ИКДО. $K_{кор}$ (ИКСО, ИКДО)=0,96.

Fig 1. Relationship between IESV and IEDV. K_{cor} (IESV, IEDV)=0.96.

ξ_j — относительная оценка изменения j -го показателя f_j , f_j — текущее значение, f_{jcp} — опорное (среднестатистическое, экспертное, исходное и т.п.), позволяющую сравнивать как снижение, так и увеличение показателей [18, 19]. Если вычисляем вручную, то просто делим большую величину на меньшую и учитываем знаки.

ИКДО больных ДКМП по сравнению со здоровыми увеличился на 190%, или в 2,90 раза. ИКДО больных ДКМП чувствителен более чем в 1,3 раза, чем ФВ.

ИКСО больных ДКМП возрос на 438%, или в 5,4 раза. ИКСО больных ДКМП в 2,5 раза более чувствителен, чем ФВ.

Наиболее выраженное изменение ИКСО, в 2,5 раза по сравнению с ФВ, и в 1,3 раза по сравнению с ИКДО, свидетельствует о том, что в большей степени нарушена сократительная функция сердца.

Отношение индексов КДО и КСО больных ДКМП и здоровых людей дано для наглядности

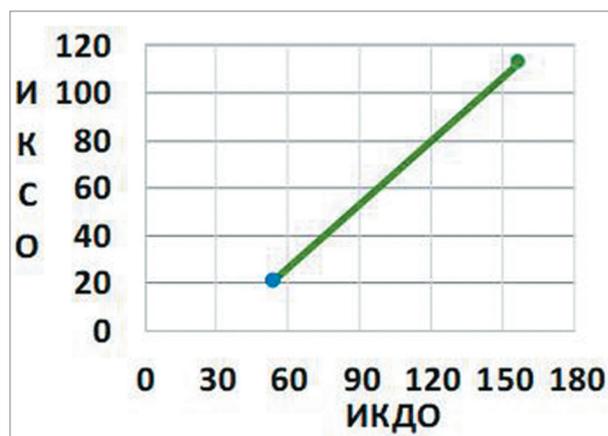


Рис. 2. Изменение рабочей точки ЛЖ больных ДКМП по сравнению со здоровыми людьми.

Fig. 2. Changes in the working point of the left ventricle of DCM patients as compared to healthy people.

на приведенном ниже графике на рис. 2. По оси абсцисс отложен ИКДО. На рисунке ИКДО больных ДКМП — 156,8. По оси ординат отложен ИКСО=113,0. Это правая верхняя красная точка. У здоровых людей ИКДО — 54, а ИКСО — 21, нижняя синяя точка [19].

Заключение

Индексы конечного диастолического и конечного систолического объемов тяжелых (ФВ<30%; ИКДО>97; ИКСО>43) больных ДКМП с низкой ФВ более чувствительны к выраженности СН, чем ФВ. Особо показателен индекс КСО, который в 2 раза чувствительнее, чем ФВ больных при выраженной СН. Целесообразно использовать индексы конечных объемов (как правило, не абсолютные значения объемов) в качестве показателей СН. При этом выявилось, что адекватная количественная оценка тяжести СН должна включать ЧСС (или длительность сердечного цикла).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

- Lang R., Badano L., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F., Foster E., Goldstein S., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M., Rietzschel E., Rudski L., Spencer K., Tsang W., Voigt J. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiography*. 2015; 28(1), 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- Breathett K., Allen L.A., Udelson J., Davis G., Bristow M. Changes in left ventricular ejection fraction predict survival and hospitalization in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ. Heart Fail*. 2016; 9(10). PII: e002962. DOI: 10.1161/circheartfailure.115.002962
- Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K., Vedin O., Benson L., Dahlstrom U., Savarese G., Lam C.S.P., Lund L.H. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail*. 2017; 19(12): 1624–1634. DOI: 10.1002/ejhf.945
- Lupón J., Díez-López C., de Antonio M., Domingo M., Zamora E., Moliner P., González B., Santemas J., Troya M.I., Bayés-Genís A. Recovered heart failure

- with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19(12): 1615–1623. DOI: 10.1002/ejhf.824
5. Lupón J., Gavidia-Bovadilla G., Ferrer E., de Antonio M., Perera-Lluna A., López-Ayerbe J., Domingo M., Núñez J., Zamora E., Moliner P., Díaz-Ruata P., Santesteban J., Bayés-Genís A. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(6): 591–601. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.042
 6. Cikes M., Solomon S.D. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur. Heart J.* 2016; 37(21): 1642–1650. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv510
 7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017; (1): 7–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
 8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37(27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
 9. Shillcutt S.K., Chacon M.M., Brakke T.R., Roberts E.K., Schulte T.E., Markin N. Heart failure with preserved ejection fraction: A perioperative review. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2017; 31(5): 1820–1830. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.06.009
 10. Gori M., Iacovoni A., Senni M. Haemodynamics of heart failure with preserved ejection fraction: A clinical perspective. *Card. Fail. Rev.* 2016; 2(2): 102–105. DOI: 10.15420/cfr.2016:17:2
 11. Andronic A.A., Mihaila S., Cinteza M. Heart failure with mid-range ejection fraction — a new category of heart failure or still a gray zone. *Maedica (Buchar).* 2016; 11(4): 320–324.
 12. Lupón J., Bayés-Genís A. Left ventricular ejection fraction in heart failure: a clinician's perspective about a dynamic and imperfect parameter, though still convenient and a cornerstone for patient classification and management. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20(3): 433–435. DOI: 10.1002/ejhf.1116
 13. Stokke T.M., Hasselberg N.E., Smedsrud M.K., Sarvari S.I., Haugaa K.H., Smiseth O.A., Edvardsen T., Remme E.W. Geometry as a confounder when assessing ventricular systolic function: comparison between ejection fraction and strain. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(8): 955–957. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.046
 14. Kraigher-Krainer E., Shah A.M., Gupt D.K. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 447–456. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.052
 15. Покровский В.М., Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Бондаренко К.С., Рутенко С.В. Регуляторно-адаптивные возможности организма в оценке тяжести хронической сердечной недостаточности. *Клиническая физиология кровообращения.* 2011; 4: 39–42.
 16. Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Мерзляков В.Ю., Сокольская Н.О., Копылова Н.С., Скрипник Е.В. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография у больных с различными формами ишемической болезни сердца. *Клиническая физиология кровообращения.* 2016; 13(3): 139–147.
 17. Бокерия Л.А., Шурупова И.В., Асланиди И.П., Никитина Т.Г., Иродова Н.Л., Авакова С.А., Трифонова Т.А., Мухортова О.В., Деревянко Е.П., Катунина Т.А., Екаева И.В. Дилатационная кардиомиопатия: оценка перфузии и метаболизма миокарда по данным радионуклидных методов исследования. *Клиническая физиология кровообращения.* 2010; 2: 61–72.
 18. Лищук В.А., Газизова Д.Ш. *Технология индивидуальной терапии.* М.: ООО «ПринтПро»; 2016. 249 с.
 19. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2012; (4s4): 1–27. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-4s4-1-27

References

1. Lang R., Badano L., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F., Foster E., Goldstein S., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M., Rietzschel E., Rudski L., Spencer K., Tsang W., Voigt J. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiography.* 2015; 28(1), 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
2. Breathett K., Allen L.A., Udelson J., Davis G., Bristow M. Changes in left ventricular ejection fraction predict survival and hospitalization in heart failure with reduced ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2016;9(10). PII: e002962. DOI: 10.1161/circheartfailure.115.002962
3. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K., Vedin O., Benson L., Dahlstrom U., Savarese G., Lam C.S.P., Lund L.H. A comprehensive population-based characterization

- of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19(12): 1624–1634. DOI: 10.1002/ehf.945
4. Lupón J., Díez-López C., de Antonio M., Domingo M., Zamora E., Moliner P., González B., Santesmases J., Troya M.I., Bayés-Genís A. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19(12): 1615–1623. DOI: 10.1002/ehf.824
 5. Lupón J., Gavidia-Bovadilla G., Ferrer E., de Antonio M., Perera-Lluna A., López-Ayerbe J., Domingo M., Núñez J., Zamora E., Moliner P., Díaz-Ruata P., Santesmases J., Bayés-Genís A. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72(6): 591–601. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.042
 6. Cikes M., Solomon S.D. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur. Heart J.* 2016; 37(21): 1642–1650. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv510
 7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; (1): 7–81 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
 8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37(27): 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
 9. Shillcutt S.K., Chacon M.M., Brakke T.R., Roberts E.K., Schulte T.E., Markin N. Heart failure with preserved ejection fraction: A perioperative review. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2017; 31(5): 1820–1830. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.06.009
 10. Gori M., Iacovoni A., Senni M. Haemodynamics of heart failure with preserved ejection fraction: A clinical perspective. *Card. Fail. Rev.* 2016; 2(2): 102–105. DOI: 10.15420/cfr.2016.17.2
 11. Andronic A.A., Mihaila S., Cinteza M. Heart failure with mid-range ejection fraction — a new category of heart failure or still a gray zone. *Maedica (Buchar).* 2016; 11(4): 320–324.
 12. Lupón J., Bayés-Genís A. Left ventricular ejection fraction in heart failure: a clinician's perspective about a dynamic and imperfect parameter, though still convenient and a cornerstone for patient classification and management. *Eur. J. Heart Fail.* 2018; 20(3): 433–435. DOI: 10.1002/ehf.1116
 13. Stokke T.M., Hasselberg N.E., Smedsrud M.K., Sarvari S.I., Haugaa K.H., Smiseth O.A., Edvardsen T., Remme E.W. Geometry as a confounder when assessing ventricular systolic function: comparison between ejection fraction and strain. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(8): 955–957. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.046
 14. Kraigher-Krainer E., Shah A.M., Gupt D.K. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 447–456. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.052
 15. Pokrovskii V.M., Tregubov V.G., Kanorskii S.G., Bondarenko K.S., Rutenko S.V. Regulyatorno-adaptivnye vozmozhnosti organizma v otsenke tyazhesti khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya.* 2011; 4: 39–42 (In Russ., English abstract).
 16. Bokeriya L.A., Alshibaya M.M., Merzlyakov V.Yu., Sokol'skaya N.O., Kopylova N.S., Skripnik E.V. Intraoperatsionnaya chrespishchevodnaya ekokardiografiya u bol'nykh s razlichnymi formami ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya.* 2016; 13 (3): 139–147 (In Russ., English abstract).
 17. Bokeriya L.A., Shurupova I.V., Aslanidi I.P., Nikitina T.G., Irodova N.L., Avakova S.A., Trifonova T.A., Mukhortova O.V., Derevyanko E.P., Katunina T.A., Ekaeva I.V. Dilatatsionnaya kardiomiopatiya: otsenka perfuzii i metabolizma miokarda po dannym radionuklidnykh metodov issledovaniya. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya.* 2010; 2: 61–72 (In Russ., English abstract).
 18. Lishchuk V.A., Gazizova D.Sh. *Tekhnologiya individual'noi terapii.* M.: OOO «PrintPro»; 2016. 249.
 19. Rekomendatsii po kolichestvennoi otsenke struktury i funktsii kamer serdtsa. *Russian Journal of Cardiology.* 2012; (4s4): 1–27 (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2012-4s4-1-27

Сведения об авторе / Information about the author

Газизова Динара Шавкатовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории «Математическое моделирование и мониторинг» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: dgazizova@yandex.ru; тел.: +7 (495) 414-75-52, +7 (916) 188-14-51;

Рублевское шоссе, д. 135, г. Москва, 121552, Россия.

Dinara Sh. Gazizova — Dr. Sci. (Med.), Principal Researcher, Laboratory of Mathematical Modelling and Monitoring, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: dgazizova@yandex.ru; tel.: +7 (495) 414-75-52, +7 (916) 188-14-51;

Rublevskoe Shosse, 135, Moscow, 121552, Russia.

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-41-47>

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ: ПЯТИЛЕТНИЙ МОНИТОРИНГ

Л. И. Жукова^{1,*}, Г. К. Рафеенко^{1,2}, В. Н. Городин^{1,3}, О. И. Ковалевская³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

²Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае», ул. Гоголя, д. 56/1; ул. Раппилевская, д. 61/1, г. Краснодар, 350000, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. им. Митрофана Седина, д. 204, г. Краснодар, 350000, Россия

Аннотация

Цель: охарактеризовать некоторые клинико-эпидемиологические показатели гриппа в Краснодарском крае за пятилетний период наблюдения (2014–2018 гг.).

Материалы и методы. Использованы результаты мониторинга 2014–2018 гг. за циркуляцией вирусов гриппа в виде выборочных исследований вирусов гриппа в биологическом материале с помощью полимеразной цепной реакции, вирусологического метода на клеточной культуре, а также состояние противогриппозного иммунитета в серологических реакциях. Проводилась клиническая характеристика гриппа по данным годовых отчетов инфекционного стационара.

Результаты. Установлен рост заболеваемости гриппом на территории Краснодарского края в анализируемый период. Мониторинг циркуляции возбудителя показывает присутствие в крае вирусов гриппа серотипов А и В. Среди госпитализированных взрослых пациентов преобладают лица молодого возраста, женщины, со среднетяжелым течением заболевания. Наибольшие заболеваемость и тяжесть течения гриппа отмечались в 2016 году, когда превалировал пандемический вирус А (H1N1)pdm09. Наблюдается рост осложненного течения гриппа с 2016 года, несмотря на разнообразие доминирующих разновидностей вируса. Лидирующее место среди осложнений занимают пневмонии.

Заключение. Эпидемиологический мониторинг является основой противоэпидемических и профилактических мероприятий. В связи с отмечающейся тенденцией к увеличению заболеваемости и учащению осложненного течения гриппа, необходима его экспресс-диагностика в амбулаторных условиях для раннего этиотропного лечения.

Ключевые слова: грипп, клинико-эпидемиологическая характеристика

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жукова Л.И., Рафеенко Г.К., Городин В.Н., Ковалевская О.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в Краснодарском крае: пятилетний мониторинг. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26 (3): 41–47. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-41-47>

Поступила 21.03.2019

Принята после доработки 04.04.2019

Опубликована 26.06.2019

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF INFLUENZA IN THE KRASNODAR KRAI: FIVE-YEAR MONITORING

Larisa I. Zhukova^{1,*}, Galina K. Rafeenko^{1,2}, Vladimir N. Gorodin^{1,3}, Olga I. Kovalevskaya³

¹Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Center of Hygiene and Epidemiology in Krasnodar Krai, Gogolya str., 56/1; Rashpilevskaya str., 61/1, 350000, Krasnodar, Russia

³Specialized Clinical Infectious Hospital, Mitrofana Sedina str., 204, Krasnodar, 350000, Russia

Abstract

The aim is to characterize of some clinical and epidemiological indicators of influenza in the Krasnodar Territory over a five-year follow-up period (2014–2018).

Materials and methods. The results of the monitoring of 2014–2018 were used. for the circulation of influenza viruses in the form of selective studies of influenza viruses in biological material using the polymerase chain reaction, virological method on cell culture, as well as the state of anti-influenza immunity in serological reactions. The clinical characteristic of the flu was carried out according to the annual reports of the infectious diseases hospital.

Results. An increase in the incidence of influenza in the Krasnodar Territory in the period under review was established. Monitoring of the circulation of the pathogen shows the presence of serotypes A and B in the region of influenza viruses. Among hospitalized adult patients, young people, women, with a moderate course of the disease predominate. The highest incidence and severity of influenza was observed in 2016, when pandemic A(H1N1)pdm09 virus prevailed. There has been an increase in the complicated course of the flu since 2016, despite the diversity of the dominant species of the virus. The leading position among the complications is pneumonia.

Conclusion Epidemiological monitoring is the basis of anti-epidemic and preventive measures. In connection with the marked tendency to an increase in the incidence and an increase in the complicated course of the flu, its rapid diagnosis in the outpatient setting for early etiotropic treatment is necessary.

Keywords: a flu, the clinical-epidemiological characteristic.

Conflict of Interest: the authors have declared no conflict of interest.

For citation: Zhukova L.I., Rafeenko G.K., Gorodin V.N., Kovalevskaya O.I. Clinical and Epidemiological Characterization of Influenza in the Krasnodar Krai: Five-Year Monitoring. *Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik*. 2019; 26(3): 41–47. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-41-47>

Submitted 21.03.2019

Revised 04.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Грипп является самой распространенной острой респираторной вирусной инфекцией, передающейся воздушно-капельным путем и характеризующейся катаральным воспалением верхних дыхательных путей с симптомами инфекционного токсикоза [1]. Экономический

ущерб от гриппа и других респираторных вирусных инфекций во много раз превышает таковой от других инфекционных болезней [2]. Особенностью последних пандемий гриппа является циркуляция среди людей реассортантных вирусов гриппа, которые появились в результате обмена антигенных детерминант вирусов человека и жи-

вотных [3–5]. Этот факт существенно затрудняет изготовление эффективных вакцин против гриппа, а в клиническом отношении приводит к утяжелению течения заболевания, увеличению частоты осложнений и летальных исходов [6–8]. Вышеперечисленное составляет особую актуальность гриппа для человечества и обуславливает необходимость мониторинга его возбудителя, изучение свойств вируса для эффективных противоэпидемических и профилактических мероприятий [9, 10].

Цель: характеристика некоторых клинико-эпидемиологических показателей гриппа в Краснодарском крае за пятилетний период наблюдения (2014–2018 гг.).

Материалы и методы

Использованы результаты мониторинга 2014–2018 гг. за циркуляцией вирусов гриппа, проводимого ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае». В частности, оценивали выборочные исследования вирусов гриппа в биологическом материале с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с мультипрайсовой тест-системой, вирусологического метода на клеточной культуре MDCK, а также состояние противогриппозного иммунитета в серологических реакциях (РТГА и ИФА).

Клиническая характеристика гриппа проводилась по данным ежегодных отчетов ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» министерства здравоохранения Краснодарского края за 2014–2018 гг.

Все случаи гриппа были лабораторно подтверждены молекулярно-биологическим и серологическим методами на базе инфекционных стационаров Краснодарского края либо молекулярно-биологическим, серологическим и вирусологическим методами в испытательных лабораторных центрах ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае».

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

За период с 2014 по 2018 год гриппом и ОРВИ в Краснодарском крае переболело 560 536 человек, в том числе гриппом — 8263 человека, что составляет более 10% населения края. Средний многолетний показатель заболеваемости гриппом составлял 12,2 на 100 тыс. населения. С 2013 года началось повышение дан-

ного показателя до 15,8 на 100 тыс. населения, и в 2016 году он достиг уровня 80,4 на 100 тыс. населения (в 6,6 раза выше по сравнению с 2012 годом). При этом показатель заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями с 2012 года и по настоящее время существенно не меняется, составляя в 2018 году 2398 на 100 тыс. населения. В абсолютных показателях гриппом в 2014 году переболело 546 взрослых и детей, в 2015 году — 790, в 2016 году — 4373, в 2017 году — 1648, в 2018 году — 906.

На базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае» в 2014–2017 годы на культуре клеток MDCK было исследовано 356 биологических проб, в которых ранее обнаруживали РНК вируса гриппа методом ПЦР. Преимуществом метода изоляции вирусов на клеточной культуре перед другими тестами является получение инфекционного вируса, который может быть далее использован для антигенного и генетического анализа, выявления важных свойств возбудителя: чувствительности к химиопрепаратам, тропизма к разным системам хозяина и т.д. В результате было получено 55 вирусов гриппа, что составило 15,4%. В 2018 году на культуре клеток MDCK исследовано 47 проб, было выделено 6 изолятов вируса гриппа, процент подтверждения составил 13,0%.

Возрастная структура подтвержденных методом изоляции случаев гриппа распределялась следующим образом: дети в возрасте до 2 лет — 54,0%, дети от 3 до 14 лет — 13,0%, взрослые от 15 до 64 лет — 29,0%.

В возрастной группе до 2 лет за пятилетний период наблюдения выделено 33 изолята вируса гриппа, из них 31 (94%) изолят принадлежал к А (H1N1)pdm09, по 1 (3,0%) — к А (H3N2) и В (линия Ямагата). Высокий процент выделения вирусов от детей младшего возраста обусловлен нахождением его в носоглотке в свободном состоянии вне иммунных комплексов в течение продолжительного времени (10–14 дней).

От взрослых 15–64 лет было выделено 18 изолятов вируса гриппа, из них А (H1N1)pdm09 — 12 (67,0%), В (линия Ямагата) — 3 (17,0%), А (H3N2) — 2 (11,0%), В (линия Виктория) — 1 (5,0%). В возрастных группах от 3 до 6 лет и от 7 до 14 лет выделили по 5 изолятов вируса гриппа. При этом в группе 3–6 лет превалировал изолят А (H1N1)pdm09 — 3 (60,0%), а в группе 7–14 лет — А (H3N2) — 3 (60,0%). Отметим, что вирус гриппа В (линия Ямагата) стал циркулировать и преобладать в своем серотипе на территории Краснодарского края с 2017 года.

В соответствии с Приказом Роспотребнадзора от 17.03.2008 № 88 «О мерах по совершенствованию мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней» ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае» сотрудничает с референс-центром по мониторингу за гриппом, ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа», референс-центром по мониторингу за возбудителями инфекций верхних и нижних дыхательных путей, ФГУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии почетного академика Н.Ф. Гамалеи» и национальным центром по гриппу ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. В данном наблюдении все выделенные и оттипированные вирусы гриппа отправлялись в референс-центры по мони-

торингу за гриппом, в которых антигенная принадлежность всех изолятов в последующем была подтверждена в 100% случаев. Два выделенных штамма А (H1N1)pdm09: А/Краснодар/41/2016 и А/Краснодар/4/2018 депонированы в международный референс-центр ВОЗ по гриппу (CDC) в Атланте (США).

За период 2014–2018 гг. на наличие противогриппозных антител исследовали 98 парных сывороток от больных с острыми респираторными заболеваниями. Удельный вес лабораторно подтвержденного серологическим методом гриппа составил 34,0%. Наибольшее число сероположительных на гриппозный антиген сывороток относилось к серотипу вируса гриппа А (H1N1)pdm09 — 61,0%, реже встречались сыворотки с антителами к антигену вируса гриппа В — 30,0% и гриппа А (H3N2) — 9,0%.

В ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» министерства здравоохранения Краснодарского края на стационарном лечении в 2014 году находились 280 взрослых больных, в 2015 году — 230, в 2016 году — 914, в 2017 году — 598 и в 2018 году — 276. В структуре госпитализированных лиц ежегодно преобладали женщины (рис. 1). Следует отметить также, что за пятилетний период наблюдения среди госпитализированных пациентов было 860 (37,6%) беременных.

Соотношение показателей числа госпитализированных больных гриппом и числа больных гриппом в целом по Краснодарскому краю указывает на верификацию диагноза преимущественно в стационарных условиях, и, соответственно, практическое отсутствие этиологической диагностики гриппа в амбулаторных лечебных учреждениях.

Диагноз гриппа у всех больных был подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), в результате которой выявляли РНК вируса гриппа из соскоба со слизистой оболочки носа и ротоглотки. При этом структура серотипов и подтипов вирусов гриппа, РНК которых была выделена от больных в отмечаемые годы, различалась (рис. 2). Так, в 2014 и 2017 годах преобладал сезонный вирус гриппа серотипа А — (H3N2), в 2016 году — пандемический вариант вируса гриппа серотипа А — А (H1N1)pdm09, а в 2015 и 2018 годах — вирус гриппа серотипа В.

В структуре госпитализированных взрослых пациентов за пятилетний период наблюдения преобладали лица молодого возраста: 18–29 лет — 1043 (45,6%), 30–39 лет — 668 (39,2%); 40–49 лет — 196 (8,6%); 50–59 лет — 188 (8,2%); 60–69 лет — 121 (5,3%); 70 и старше — 72 (3,1%).



Рис. 1. Абсолютное число мужчин и женщин, госпитализированных в инфекционный стационар в 2014–2018 гг.

Fig. 1. Absolute number of men and women hospitalized in the city infectious hospital during the 2014–2018 period.

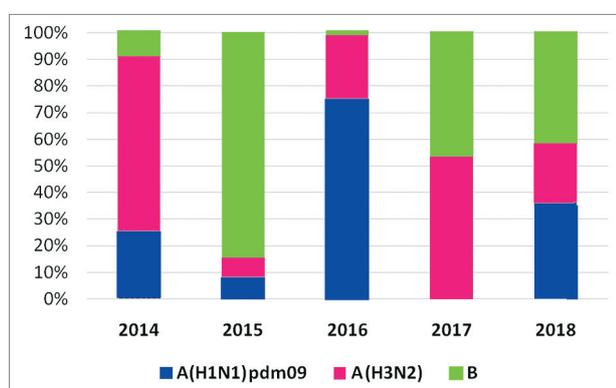


Рис. 2. Структура серотипов и подтипов вирусов гриппа, выделенных от госпитализированных взрослых пациентов в разные годы наблюдения.

Fig. 2. Structure of the serotypes and subtypes of influenza viruses isolated from hospitalized adult patients in different years of observation.

Основная масса больных госпитализировались на 2–3-й дни заболевания, третья часть пациентов — позднее (1-й день болезни — 179 — 7,8%, 2-й день — 575 — 25,1%; 3-й день — 726 — 31,7%; позже 3-х дней — 810 — 35,4%).

По степени тяжести среди госпитализированных больных преобладали среднетяжелые формы гриппа (рис. 3). Наибольшая частота тяжелых форм гриппа, как и частота летальных исходов, наблюдалась в 2016 году (рис. 3), когда удельный вес этиологического фактора в виде пандемического вируса А (H1N1)pdm09 за последние пять лет наблюдения был максимальным (рис. 2).

Наивысшая частота осложненного течения гриппа у стационарно лечившихся больных отмечается в 2016, 2017 и 2018 годах, несмотря на изменяющуюся в динамике наблюдения структуру преобладающих у больных серотипов и подтипов вируса гриппа в эти периоды (рис. 2).

Чаще всего грипп осложнялся пневмонией (1120 — 58,9% случаев) и бронхитом (595 — 31,3%), реже острой дыхательной недостаточностью (67 — 3,5%), гемостазиологическими нарушениями (17 — 0,9%), синуситом (16 — 0,8%), острым повреждением почек (13 — 0,7%), острым респираторным дистресс-синдромом, сепсисом, септическим шоком (по 11 — по 0,6%), менингизмом, синдромом полиорганной недостаточности (по 8 — по 0,4%), острой сердечно-сосудистой недостаточностью (6 — 0,3%), евстахиитом и острой почечной недостаточностью (по 3 — по 0,2%), коллапсом, пневмотораксом, гидротораксом, плевритом, острой печеночно-почечной недостаточностью, реактивным гепатитом, реактивным панкреатитом (по 2 — по 0,1%). Наибольшая частота тяжелых осложнений в виде сепсиса и полиорганной недостаточности наблюдалась в 2016 году на фоне самого тяжелого течения гриппа, наименьшая — в 2014, 2017 и 2018 году. Отмечается изменение структуры осложнений со стороны органов дыхания в виде тенденции к учащению пневмоний (с 29,8% в 2014 году до 57,5% в 2018 году) и сокращения бронхитов (с 59,5% в 2014 году до 39,2% в 2018 году).

Заключение

В течение пятилетнего периода отмечается тенденция к увеличению заболеваемости гриппом на территории Краснодарского края. Вирусологический и серологический мониторинги демонстрируют преимущественную циркуляцию

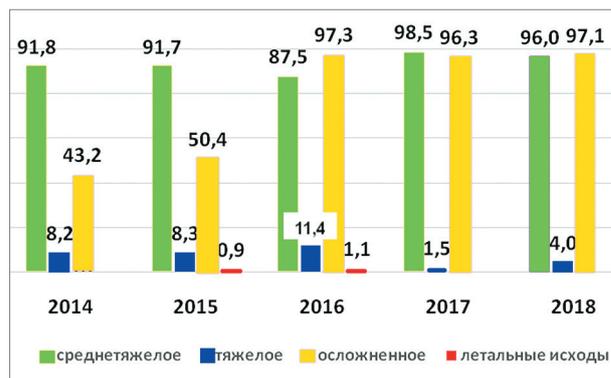


Рис. 3. Частота среднетяжелых, тяжелых, осложненных форм и летальных исходов в процентах среди госпитализированных взрослых больных гриппом.

Fig. 3. Frequency of moderate, severe and complicated forms and death outcomes among hospitalized adult flu patients (in %).

в крае вирусов гриппа А — высокопатогенного и сезонного, незначительное число заболеваний было обусловлено вирусом гриппа В. В структуре госпитализированных взрослых больных гриппом преобладают лица молодого возраста, женщины, со среднетяжелым течением заболевания, основное количество которых госпитализируются на 2–3-и сутки заболевания. Наибольшей частотой тяжелых, осложненных форм и летальных исходов за сроки наблюдения отличался грипп 2016 года, преобладающим возбудителем которого был пандемический вирус А (H1N1)pdm09. С 2016 года частота осложненного течения увеличилась до 97,3% и сохраняется в последующие годы наблюдения, несмотря на разнообразие доминирующих разновидностей вируса гриппа. При этом лидирующее место среди осложнений занимают пневмонии (58,9%). Летальные исходы от гриппа наблюдались в 2015 и 2016 годах, их частота составила соответственно 0,9 и 1,1%.

Основная этиологическая диагностика гриппа в Краснодарском крае реализуется в стационарных условиях. Представляется, что весомая доля случаев гриппа остается нераспознанной, поскольку далеко не все больные с гриппом госпитализируются. Для оптимизации диагностических, лечебных, противоэпидемических и профилактических мероприятий необходимо наладить экспресс-диагностику гриппа и других вирусных инфекций в учреждениях амбулаторного звена для проведения своевременного и эффективного лечения, предотвращения осложнений.

Список литературы

1. Жукова Л.И. Все о гриппе. *Врач и аптека XXI века*. 2000; 12: 13–15.
2. Чучалин А.Г., Сологуб Т.В. *Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике*. СПб.: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт»; 2014. 192 с.
3. Карпова Л.С., Пелих М.Ю., Еропкин М.Ю., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Киселев О.И. Эпидемиологическая ситуация по гриппу в мире и России в сезон 2014–2015 годов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14(4-83): 8–17.
4. Баранов Н.И., Ананьев В.Ю., Гореликов В.Н., Кожан В.Н., Яровенко Г.М., Аббасова Е.И., Цой О.В. Практические аспекты сигнального надзора за гриппом и дальнейшее совершенствование лабораторной диагностики гриппа в Приморском крае. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2013; 2–3(52): 74–76.
5. Кареткина Г.Н. Грипп, ОРВИ: проблемы профилактики и лечения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2015; 4(13): 25–34.
6. Грибкова Н.В., Сивец Н.В., Лапо Т.П., Чешенков Е.В., Шмелева Н.П. Анализ эпидемических сезонов по гриппу в Республике Беларусь в постпандемический период. *Здравоохранение (Минск)*. 2015; 2: 10–13.
7. Жукова Л.И., Городин В.Н., Рафеенко Г.К., Ковалевская О.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в Краснодарском крае в 2016 году. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(3): 39–44.
8. Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Киселев О.И. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых больных (с моделями пациентов). *Современная медицина*. 2015; 1: 2–56.
9. *Санитарные правила СП 3.1.2.3117–13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций»*. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2013 [обновлено 12.05.2014]. URL: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1770
10. Суранова Т.Г., Полежаева Н.А. Итоги мониторинга эпидемиологической обстановки по гриппу в Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. *Медицина катастроф*. 2016; 4(96): 48–51.

References

1. Zhukova L.I. All about influenza. *Vrach i Apteka XXI Veka*. 2000; 12: 13–15 (In Russ.).
2. Chuchalin A.G., Sologub T.V. *Influenza in adults: guidelines for diagnosis, treatment, specific and non-specific prevention*. Sankt-Peterburg: Izdatel'sko-poli-graficheskiy kompleks «NP-Print»; 2014. 192 p. (In Russ.).
3. Karpova L.S., Pelikh M.Yu., Eroptkin M.Yu., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Stolyarov K.A., Sominina A.A., Kiselev O.I. The epidemiological situation of influenza in the World and Russia in the season 2014–2015. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2015; 14(4–83): 8–17 (In Russ., English abstract).
4. Baranov N.I., Anan'ev V.Yu., Gorelikov V.N., Kozhan V.N., Yarovenko G.M., Abbasova E.I., Tsoi O.V. Practical aspects of influenza surveillance alarm and development of the laboratory diagnosis of influenza in Primorsky Krai. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2013; 2–3(52): 74–76 (In Russ., English abstract).
5. Karetkina G.N. Influenza, acute respiratory viral infections: problems of prevention and treatment. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2015; 4: 25–34 (In Russ., English abstract).
6. Gribkova N.V., Sivets N.V., Lapo T.P., Cheshenok E.V., Shmeleva N.P. Analysis of influenza epidemic seasons in the Republic of Belarus after pandemic period. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2015; 2: 10–13 (In Russ.).
7. Zhukova L.I., Gorodin V.N., Rafeenko G.K., Kovalenskaya O.I. Clinico-epidemiological characteristics of influenza in Krasnodar Krai in 2016. *Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik*. 2017; 24(3): 39–44 (In Russ., English abstract).
8. Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Stolyarov K.A., Sominina A.A., Kiselev O.I. Recommendations for the diagnosis and treatment of influenza in adult patients (with patient models). *Sovremennaya Meditsina*. 2015; 1: 2–56 (In Russ.).
9. *Sanitary rules SP 3.1.2.3117-13 "Prevention of influenza and other acute respiratory viral infections"*. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteli i blagopoluchiya cheloveka; 2013 (In Russ.). [updated 12.05.2014]. Available mode: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=1770
10. Suranova T.G., Polezhaeva N.A. Results of monitoring of influenza epidemiologic situation in Russian Federation in 2015–2016 epidemic season. *Meditsina Katastrof*. 2016; 4(96): 48–51 (In Russ., English abstract).

Сведения об авторах / Information about the authors

Жукова Лариса Ивановна* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: goukova@mail.ru, тел. +7 (918) 469-55-17;

ул. им. Митрофана Седина, д. 204, г. Краснодар, 350000, Россия.

Рафеенко Галина Кузьминична — заведующая эпидемиологическим отделом Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае», аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Горodin Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Ковалевская Ольга Ивановна — кандидат медицинских наук, заведующая 1-м отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Larisa I. Zhukova* — Dr. Sci (Med.), Prof., Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: goukova@mail.ru, tel.: +7(918)469-55-17;

Mitrofana Sedina str., 204, Krasnodar, 350000, Russia.

Galina K. Rafeenko — Head of the Epidemiologic Department, Centre of Hygiene and Epidemiology in the Krasnodar Krai; Postgraduate Researcher, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Kuban State Medical University.

Vladimir N. Gorodin — Dr. Sci (Med.), Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Kuban State Medical University; Chief Doctor, Specialized Clinical Infectious Hospital, Ministry of Healthcare of the Krasnodar Krai.

Olga I. Kovalevskaya — Cand. Sci. (Med.), Head of the 1st Department of the Specialized Clinical Infectious Hospital, Ministry of Healthcare of the Krasnodar Krai.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ИСХОДАМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е. И. Клещенко, Е. В. Шимченко*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель: провести анализ психомоторного развития детей с различными исходами перинатального гипоксического поражения головного мозга, оценить эффективность ноотропной терапии по уровню формирования речевых навыков, познавательной активности ребенка.

Материалы и методы. В исследование включены 136 детей, перенесших асфиксию в родах и/или внутриутробную гипоксию. Анализ неврологической патологии, психомоторного развития детей проводился в течение первых двух лет жизни. У 55 (40,4%) детей сформировался неврологический дефицит, у остальных детей выявлены функциональные расстройства нервной системы. Оценка психомоторного развития проводилась с использованием шкалы Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS). При формировании детского церебрального паралича уровень развития моторики определен по «Системе оценки глобальных моторных функций».

Результаты. Функциональные расстройства нервной системы проявлялись синдромом гиперактивности, темповой задержкой развития ребенка, диссоциацией речевого, познавательного и моторного развития. Глобальный характер гипоксического повреждения головного мозга у детей с неврологическим дефицитом определил преобладание тяжелых нарушений моторики, познавательной активности, речевого развития. По данным исследования неврологический дефицит чаще формировался у недоношенных детей, но тяжелые двигательные нарушения в результате выраженных деструктивных изменений головного мозга преобладали у доношенных детей. Проведенное исследование показало эффективность ноотропных препаратов у детей с функциональными расстройствами нервной системы, а также у детей с неврологическим дефицитом без выраженных структурных изменений головного мозга.

Заключение. Проведение анализа психомоторного развития, оценки эффективности ноотропной терапии у детей раннего возраста с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга позволяет определить адекватность проводимой реабилитации для коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: гипоксия, психомоторное развитие, детский церебральный паралич, реабилитация

Для цитирования: Клещенко Е.В., Шимченко Е.В. Особенности психомоторного развития детей с различными исходами перинатального гипоксического поражения головного мозга. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 48–54. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-48-54>

Поступила 11.03.2019

Принята после доработки 08.04.2019

Опубликована 26.06.2019

SPECIFICS OF PSYCHOMOTOR DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH DIFFERENT OUTCOMES OF PERINATAL HYPOXIC BRAIN INJURY

Elena I. Kleshchenko, Elena V. Shimshenko*

*Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofanova Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

Abstract

Aim. To analyse the psychomotor development of children with different outcomes of perinatal hypoxic brain injury and to assess the effectiveness of nootropic therapy in terms of formation of speech skills and cognitive activity.

Materials and methods. The study included 136 children having suffered from asphyxia during labour and/or intrauterine hypoxia. The analysis of the neurological pathology and psychomotor development in the children was carried out during the first two years of their life. Neurological deficit was formed in 55 (40.4%) children; the remaining children exhibited functional disorders of the nervous system. The evaluation of the children's psychomotor development was carried out using the Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS). The level of motor development in the children with cerebral palsy was determined using the System for Assessing Global Motor Functions.

Results. Functional disorders of the nervous system were manifested in the hyperactivity syndrome, tempo-retarded development and dissociation of speech, cognitive and motor functions. The global nature of hypoxic brain damage in children with neurological deficit determined the predominance of severe disorders in motor functions, cognitive activity and speech development. According to the study, neurological deficit was more often formed in premature babies, but severe impairments in motor functions due to pronounced destructive changes in the brain prevailed in mature babies. The study showed the effectiveness of nootropic drugs in children with functional disorders of the nervous system, as well as in children with neurological deficit without pronounced structural changes in the brain.

Conclusion. An analysis of psychomotor development and assessment of the effectiveness of nootropic therapy in young children with perinatal hypoxic brain damage allows the adequacy of the rehabilitation for correction of the revealed violations to be determined.

Keywords: hypoxia, psychomotor development, cerebral palsy, rehabilitation

For citation: Kleshchenko E.I., Shimshenko E.V. Specifics of Psychomotor Development in Children with Different Outcomes of Perinatal Hypoxic Brain Injury. *Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik*. 2019; 26(3): 48–54. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-48-54>

Submitted 11.03.2019

Revised 08.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Перинатальная гипоксия является одной из основных причин нарушения постнатальной адаптации, дальнейшего нервно-психического развития ребенка, возникновения серьезных инвалидизирующих состояний в раннем возрасте. Среди причин детской инвалидности нервно-психические заболевания занимают первое место — 47% [1–3]. В связи с этим особую актуальность приобретает анализ дальнейшего психомоторного развития детей при различных

исходах перинатального гипоксического поражения головного мозга [4–6].

Оценка нарушений моторики, познавательной активности, речевого развития у детей с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга имеет большое значение для разработки целенаправленной тактики терапии и реабилитации. Требуется также изучения влияния методов реабилитации на дальнейшее развитие ребенка при различной выраженности повреждения центральной нервной системы. При этом прирост

психомоторных навыков является главным критерием эффективности проводимых реабилитационных мероприятий.

Цель исследования: провести анализ психомоторного развития детей с различными исходами перинатального гипоксического поражения головного мозга, оценить эффективность неотропной терапии по уровню формирования речевых навыков, познавательной активности ребенка.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные 136 историй болезни детей с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга, перенесших асфиксию в родах и/или внутриутробную гипоксию, получавших лечение в условиях краевого перинатального центра ГБУЗ «Детская крайняя клиническая больница» (ДККБ) Министерства здравоохранения Краснодарского края. Состояние 126 (92,6%) новорожденных в периоде ранней адаптации требовало проведения реабилитационных мероприятий. Новорожденным с тяжелым гипоксическим поражением нервной системы проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Среди детей, включенных в исследование, 50 недоношенных (срок гестации 29–37 недель) и 86 доношенных детей (срок гестации 38–42 недели).

После выписки из стационара оценка психомоторного развития, неврологической патологии проводилась в отделении катамнеза ДККБ. В дальнейшем функциональные расстройства нервной системы выявлены у 81 (59,6%) ребенка (I группа), неврологический дефицит — у 55 (40,4%) детей (II группа).

В исследовании проведен анализ неврологической патологии, психомоторного развития детей I и II групп в возрасте 1 года и 2 лет жизни. Для оценки психомоторного развития использовалась шкала CAT/CLAMS. Уровень развития недоношенных детей определялся с учетом скорректированного возраста. Коэффициент развития высчитывался отдельно по трем параметрам: речевому, познавательному и моторному развитию [7, 8].

При формировании детского церебрального паралича (ДЦП) у детей II группы оценка уровня развития моторики проводилась в возрасте 2 лет с использованием «Системы оценки глобальных моторных функций» (Gross Motor Function Classification System, GMFCS). Согласно GMFCS, выделяют пять уровней развития больших моторных функций: I — ходьба без ограничений; II — ходьба с ограничениями; III — ходьба с ис-

пользованием ручных приспособлений для передвижения; IV — самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизованные средства передвижения; V — полная зависимость ребенка от окружающих [9–12].

От официальных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ, протокол № 53 от 07.09.2017.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010, Statistica 13,0. С целью оценки нормальности распределения количественных показателей использовался критерий Колмогорова — Смирнова (вероятность $p > 0,05$), что позволило оценить принадлежность полученных показателей к генеральной совокупности с нормальным распределением. Для количественных показателей рассчитывались средняя арифметическая величина (M), среднее квадратичное отклонение (σ). Уровень статистической значимости различий между относительными показателями и между средними величинами количественных переменных определялся по критерию t Стьюдента. Величина эффекта (d) определялась по формуле Коэна. Величина эффекта по J. Cohen в количественном выражении определяет силу изучаемого воздействия. При оценке групповых различий рассчитывается как частное разницы между двумя средними сравниваемых групп и общего среднеквадратического отклонения. Принята приблизительная градация величины коэффициента Коэна: незначительная — менее 0,2; малая — 0,2–0,49; средняя — 0,5–0,79; большая — 0,8 и выше.

Результаты и обсуждение

Неврологические исходы перинатального гипоксического поражения головного мозга у детей I группы проявлялись синдромом гиперактивности, темповой задержкой развития, ситуационно обусловленными пароксизмальными расстройствами. Неблагоприятный исход с формированием неврологического дефицита у детей II группы проявлялся НППР на органическом фоне, ДЦП, симптоматической эпилепсией. ДЦП выявлен у 49 (89,1%) детей (спастическая диплегия, спастический тетрапарез, спастико-гиперкинетическая и атонически-астатическая форма), из которых 30 (61,2%) детей имели проявления симптоматической эпилепсии. У 6 (10,9%) детей, не имевших двигательных нарушений, неврологический дефицит проявился НППР, симптоматической эпилепсией

на фоне структурной патологии головного мозга по данным МРТ (кисты, глиоз, расширение ликворных пространств). Во II группу вошли 23 (46,0%) недоношенных ребенка (срок гестации 29–37 недель).

Анализ психомоторного развития по шкале CAT/CLAMS показал формирование диссоциации речевого и познавательного развития у детей I группы с функциональными расстройствами нервной системы. В возрасте 1 года нарушения речевого развития имели 32 (39,5%) ребенка, познавательного развития — 13 (16,0%) детей ($p < 0,01$). В возрасте 2 лет нарушения речевого развития определены у 25 (30,9%) детей, познавательного развития — у 8 (9,9%) детей ($p < 0,01$). В I группе также выявлена диссоциация речевого и моторного развития. В возрасте 1 года нарушения речевого развития имели 32 (39,5%) ребенка, моторного развития — 9 (11,1%) детей ($p < 0,001$). В возрасте 2 лет нарушения речевого развития определены у 25 (30,9%) детей, моторного развития — у 4 (4,9%) детей ($p < 0,001$). Исследование показало, что как у доношенных, так и у недоношенных детей в результате воздействия гипоксии происходит запаздывание формирования экспрессивной речи, что проявляется отставанием речевого развития по сравнению с познавательным ($p < 0,01$) и моторным развитием ($p < 0,001$).

Проведено ретроспективное исследование влияния ноотропной терапии на формирование речевых навыков, познавательной активности у детей. Среди детей I группы, имевших функциональные расстройства нервной системы, выявлено, что 30 (37,0%) детей не получали ноотропные препараты на первом году жизни по различным причинам. Основными причина-

ми являлись аллергические проявления у детей, невыполнение родителями рекомендаций, назначенных неврологом, социальные причины. Остальные дети получали курсы ноотропных препаратов: парентерально кортексин 0,5–1,0 мг/кг 1 раз в день, № 10–15 («Герофарм», Россия), пирацетам 20% 50–60 мг/кг в сутки, № 10–15 («Фармстандарт-УфаВИТА», Россия); перорально гопантеновая кислота (пантогам-сироп, «ПИК-ФАРМА ПРО», Россия) 20–30 мг/кг в сутки 2–3 месяца.

При функциональных расстройствах нервной системы коэффициенты речевого, познавательного и моторного развития ($M \pm \sigma$) определены в возрасте 1 года и 2 лет у детей, получавших ноотропные препараты на первом году жизни (подгруппа Ia), и у детей, не получавших ноотропные препараты на первом году жизни (подгруппа Ib), (табл. 1).

В возрасте 1 года и 2 лет показатели коэффициентов речевого и познавательного развития у детей подгруппы Ia, получавших ноотропные препараты, статистически значительно превышали показатели коэффициентов речевого и познавательного развития детей подгруппы Ib, не получавших ноотропные препараты (табл. 1). Для оценки эффективности ноотропной терапии использовалась величина показателей коэффициентов речевого и познавательного развития по шкале CAT/CLAMS у детей, получавших и не получавших ноотропную терапию на первом году жизни. Выявлена средняя величина эффекта.

Во II группе оценка уровня формирования моторики у детей с ДЦП проводилась в возрасте 2 лет с использованием GMFCS: I уровень выяв-

Таблица 1. Коэффициенты развития по шкале КАТ/КЛАМС у детей с функциональными расстройствами нервной системы

Table 1. Development rates according to CAT/CLAMS scale in children with functional disorders of the nervous system

Параметры развития	Возраст (год)	Подгруппа Ia (n=51)	Подгруппа Ib (n=30)	Величина эффекта (d)
Речевое развитие ($M \pm \sigma$), %	1	64,9 \pm 10,4 [^]	60,1 \pm 7,6	0,53
	2	70,0 \pm 12,8*	63,8 \pm 8,0	0,58
Познавательное развитие ($M \pm \sigma$), %	1	72,8 \pm 10,7 [^]	68,0 \pm 8,0	0,51
	2	78,0 \pm 7,9**	72,6 \pm 6,6	0,74
Моторное развитие, ($M \pm \sigma$) %	1	77,1 \pm 9,3	76,5 \pm 7,6	0,07
	2	78,3 \pm 7,9	77,0 \pm 5,5	0,19

Примечание: — статистическая значимость различий показателей развития между Ia и Ib подгруппами детей одного возраста: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; статистическая значимость различий показателей развития в Ia подгруппе между детьми 1 года и 2-х лет: [^] $p < 0,05$.

Note: — statistical significance of the differences in development characteristics between Ia and Ib subgroups of children of the same age: $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; statistical significance of the differences in development characteristics in Ia subgroup between children aged 1 and 2: [^] $p < 0,05$.

лен у 5 (10,2%) детей, II уровень — у 3 (6,1%) детей, III уровень — у 8 (16,3%) детей, IV уровень — у 10 (20,4%) детей, V уровень — у 23 (46,9%) детей. Глобальный характер гипоксического повреждения головного мозга проявлялся преимущественно тяжелыми двигательными нарушениями. Всем детям II группы проводились реабилитационные мероприятия: медикаментозная терапия (ноотропные препараты), массаж, лечебная физкультура, физиотерапия. При ДЦП использовались вспомогательные технические средства реабилитации (функциональное позиционирование конечностей, стабилизация и поддержка тела), терапия мышечной спастичности.

Оценка речевого и познавательного развития проведена у детей с неврологическим дефицитом в возрасте 1 года и 2 лет. Во II группе наименьшие структурные изменения головного мозга имели 8 детей (14,5%) с легкими двигательными нарушениями, соответствующими I и II уровню формирования моторики по GMFCS, и 6 (10,9%) детей, моторное развитие которых соответствовало возрасту. У них определены показатели коэффициента ($M \pm \sigma$) речевого развития $43,1 \pm 8,6\%$ в возрасте 1 года и $49,7 \pm 7,8\%$ в возрасте 2 лет ($d=0,80$ при $p<0,05$), а также показатели коэффициента ($M \pm \sigma$) познавательного развития $50,6 \pm 9,7\%$ в возрасте 1 года и $58,3 \pm 8,2\%$ в возрасте 2 лет ($d=0,85$ при $p<0,05$). В возрасте 1 года анализ речевых навыков и познавательной активности при различных уровнях развития моторных функций по GMFCS проводился ретроспективно.

При сравнении показателей развития детей с III уровнем формирования моторных функ-

ций по GMFCS в возрасте 1 года и 2 лет выявлено улучшение показателей речевого и познавательного развития без статистической значимости. У детей с IV и V уровнем развития моторных функций по GMFCS показатели речевого и познавательного развития оставались на прежнем уровне, что связано с выраженными деструктивными изменениями головного мозга по данным МРТ. Наиболее тяжелые структурные изменения, характеризующиеся формированием мультикистозной энцефаломалиции, выявлены у 13 (56,5%) детей с V уровнем развития моторных функций по GMFCS. На рисунке 1 показаны последствия кортикального и субкортикального некроза, перивентрикулярной лейкомалиции (тотальная энцефаломалиция) у новорожденных в результате тяжелого гипоксического поражения головного мозга, проявившегося формированием мультикистозной энцефаломалиции.

Проведенное исследование показало, что использование ноотропных препаратов для улучшения показателей речевого и познавательного развития эффективно у детей с функциональными расстройствами нервной системы, а также у детей с неврологическим дефицитом, не имеющих выраженных структурных изменений головного мозга.

ДЦП выявлен у 29 (33,7%) доношенных и у 20 (40,0%) недоношенных детей. Анализ полученных данных показал преобладание среди выявленных форм ДЦП спастического тетрапареза (двойной гемиплегии) у доношенных детей — 55,2% случаев, спастической диплегии у недоношенных детей — 45,0% случаев.

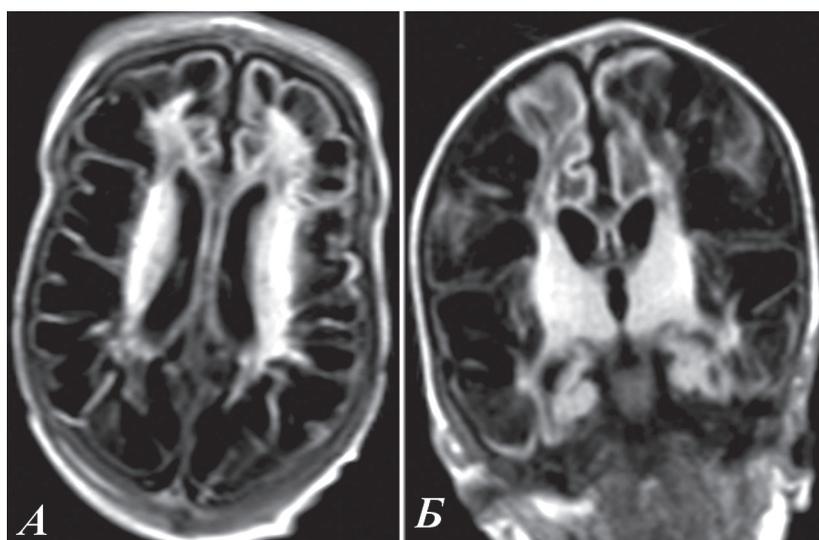


Рис. 1. МРТ. Мультикистозная энцефаломалиция у новорожденных на 4-й неделе жизни. А — аксиальная плоскость. Б — коронарная плоскость.

Fig. 1. MRI. Multicystic encephalomalacia in newborns at the 4th week of life. A — axial plane. Б — coronary plane.

Глобальный характер гипоксического повреждения головного мозга определил преобладание тяжелых двигательных нарушений у детей II группы. Среди детей с ДЦП наиболее тяжелые двигательные нарушения, соответствующие V уровню формирования моторики по GMFCS, определены у 16 (32,7%) доношенных и у 7 (14,3%) недоношенных детей ($p < 0,05$). Это подтверждается данными магнитно-резонансного исследования, выявившими более выраженные деструктивные изменения головного мозга в форме мультикистозной энцефаломалиции у 12 (52,2%) доношенных детей и у 1 (4,3%) недоношенного ребенка со сроком гестации 36 недель (рис. 1). Таким образом, наибольшая уязвимость коры и субкортикальных структур больших полушарий головного мозга, проявляющаяся формированием мультикистозной энцефаломалиции, определена у доношенных новорожденных.

По данным исследования неврологический дефицит чаще формировался у доношенных детей, но тяжелые двигательные нарушения в результате выраженных деструктивных изменений головного мозга преобладали у доношенных детей, что объясняется особенностями мозгового кровообращения при различной степени зрелости головного мозга ребенка.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлены особенности психомоторного развития у детей с функциональными расстройствами нервной системы в форме диссоциации речевого и познавательного развития, речевого и моторного развития. При формировании неврологического дефицита глобальный характер гипоксического повреждения головного мозга проявлялся преимущественно тяжелыми нарушениями моторики, познавательной активности, речевого развития, приводящего к возникновению серьезных инвалидизирующих состояний в раннем возрасте.

Анализ психомоторного развития детей при различных исходах перинатального гипоксического поражения головного мозга показал эффективность ноотропной терапии в улучшении показателей формирования речевых навыков, познавательной активности ребенка при функциональных расстройствах нервной системы, а также у детей с неврологическим дефицитом без выраженных структурных изменений головного мозга. Прирост психомоторных навыков является основным критерием, позволяющим оценить адекватность проводимых реабилитационных мероприятий.

Список литературы

1. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012; 91(3): 9–14.
2. Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. М.: Триада-Х; 2011. 672 с.
3. Яцык Г.В. *Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей*. М.: ПедиатрЪ; 2012. 156 с.
4. Alderliesten T., de Vries L.S., Benders M.J.N.L., Koopman C., Groenendaal F. MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of diffusion-weighted MR imaging and H MR spectroscopy. *Radiology*. 2011; 261(1): 235–242. DOI: 10.1148/radiol.11110213
5. 6. Ахмадеева Э.Н., Валиулина А.Я., Кривкина Н.Н. Влияние неонатальной реанимации на соматический статус и психомоторное развитие недоношенных детей, перенесших критические состояния. *Вестник современной клинической медицины*. 2013; 6(1): 12–16. DOI: 10.20969/vskm.2013.6(1).12–16
6. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Неврологические исходы у недоношенных детей к трехлетнему возрасту (наблюдавшиеся в специализированном центре). *Медицинский совет*. 2015; 1: 50–53. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-1-50-53
7. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Особенности психомоторного развития глубоко недоношенных детей. *Вестник современной клинической медицины*. 2013; 6(6): 84–90.
8. Кривкина Н.Н., Ахмадеева Э.Н. Динамика показателей здоровья недоношенных детей в течение первых трех лет жизни. *Практическая медицина*. 2013; 6(75): 147–150.
9. Russell D.J., Rosenbaum P.L., Wright M. *Gross Motor Function Measure (GMFM066 and GMFM-88): User's Manual*. London: Mac Keith Press; 2013.70
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куренков А.Л., Клочкова О.А., Каримова Х.М., Мамедъяров А.М., Жердев К.В., Кузенкова Л.М., Бурсагова Б.И. *Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом: Учебно-методическое пособие*. М.: ПедиатрЪ; 2014. 84 с.
11. Семенова Е.В., Клочкова Е.В., Коршикова-Морозова А.Е., Трухачева А.В., Заблоцкис Е.Ю. *Реабилитация детей с ДЦП: обзор современных подходов в помощь реабилитационным центрам*. М.: ЛептаКнига; 2018. 584 с.

References

1. Baranov A.A. The health status of children in the Russian Federation. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012; 91(3): 9–14 (In Russ.).
2. Barashnev Yu.I. *Perinatal neurology*. Moscow: Triada-Kh; 2011. 672 p. (In Russ.).
3. Yatsyk G.V. *Diagnostics and complex rehabilitation of perinatal pathology of newborn children*. Moscow: Pediatr; 2012. 156 p. (In Russ.).
4. Alderliesten T., de Vries L.S., Benders M.J.N.L., Koopman C., Groenendaal F. MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of diffusion-weighted MR imaging and ¹H MR spectroscopy. *Radiology*. 2011; 261(1): 235-242. DOI: 10.1148/radiol.11110213
5. Akhmadeeva E.N., Valiulina A.Ya., Kryvkina N.N. The impact of neonatal resuscitation for somatic status and psychomotor development of premature infants who suffer from critical situations during newborn period. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny*. 2013; 6(1): 12-16 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20969/vskm.2013.6(1).12–16
6. Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A. Neurological outcomes in preterm infants by age three (observed in a specialized center). *Meditsinskii Sovet*. 2015; 1: 50–53 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2015-1-50-53
7. Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A. Neurodevelopmental outcomes in very-low-birth-weight infants. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Meditsiny*. 2013; 6(6): 84–90 (In Russ., English abstract).
8. Kryvkina N.N., Akhmadeeva E.N. Dynamics of health indicators of premature infants during the first three years. *Prakticheskaya Meditsina*. 2013; 6(75): 147–150 (In Russ., English abstract).
9. Russell D.J., Rosenbaum P.L., Wright M. *Gross Motor Function Measure (GMFM066 and GMFM-88): User's Manual*. London: Mac Keith Press; 2013.70.
10. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kurenkov A.L., Klochkova O.A., Karimova Kh.M., Mamed'yarov A.M., Zherdev K.V., Kuzenkova L.M., Bursagova B.I. *Complex assessment of motor functions in patients with cerebral palsy: Educational and methodical manual*. M.: Pediatr; 2014. 84 p. (In Russ.).
11. Semenova E.V., Klochkova E.V., Korshikova-Morozova A.E., Trukhacheva A.V., Zablotskis E.Yu. *Rehabilitation of children with cerebral palsy: a review of modern approaches to help rehabilitation centers*. Moscow: LeptaKniga; 2018. 584 p. (In Russ.).

Сведения об авторах / Information about the authors

Клещенко Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шимченко Елена Васильевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: ev2273@mail.ru, тел.: +7 (918) 329-03-48;

ул. Тургенева, д. 144, г. Краснодар, 350078, Россия.

Elena I. Kleshchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Paediatrics with the Course of Neonatology, Kuban State Medical University.

Elena V. Shimshenko* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Paediatrics with the Course of Neonatology, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: ev2273@mail.ru, tel.: +7 (918) 329-03-48;

Turgeneva str., 144, Krasnodar, 350078, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-55-62>

РАЗЛИЧИЕ И ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ ГИПЕРТОНической БОЛЕЗНИ III СТАДИИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Л. Н. Коричкина, В. Н. Бородина*, О. Б. Поселюгина

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия*

Аннотация

Цель: выявление различий факторов риска (ФР) и оценка их взаимосвязи при гипертонической болезни (ГБ) III стадии на фоне лекарственной терапии у мужчин и женщин.

Материалы и методы. Обследовано 98 больных ГБ III стадии, из них 45 мужчин и 53 женщины. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от пола. У них был проведен анализ ФР (возраст, длительность заболевания, индекс массы тела (ИМТ)), а также исследованы такие показатели, как липиды крови, глюкоза крови, общий билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинин крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формулам СКD-EPI и MDRD.

Результаты. Представлены различия ФР и их взаимосвязь в зависимости от пола у больных ГБ III стадии. Показана частота коморбидной патологии и ассоциированных состояний, количество применяемых лекарственных средств у мужчин и женщин.

Заключение. У женщин заболевание диагностируется на 4 года раньше, ИМТ соответствует ожирению 1-й степени, уровень СКФ соответствует 3-й стадии хронической болезни почек. У мужчин отмечаются более высокие показатели прямого билирубина, АЛТ и креатинина крови. Коморбидная патология существенно чаще выявляется у женщин, наиболее часто — сахарный диабет (СД). Корреляция ФР у мужчин и женщин различается и имеет статистически значимую разнонаправленную корреляционную связь. Все рассмотренные вопросы требуют дальнейшего систематического изучения, а также рационального подхода к назначению лекарственной терапии и коррекции ФР с учетом пола пациента.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, факторы риска, гендерные различия, профилактика, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Коричкина Л.Н., Бородина В.Н., Поселюгина О.Б. Различие и взаимосвязь факторов риска при гипертонической болезни III стадии у мужчин и женщин. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 55–62. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-55-62>

Поступила 11.04.2019

Принята после доработки 25.04.2019

Опубликована 26.06.2019

SEX-SPECIFIC DIFFERENCES IN RISK FACTORS AND THEIR CORRELATION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION (STAGE III)

Lyubov N. Korichkina, Viktoria N. Borodina*, Olga B. Poselyugina

Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sovetskaya str., 4, Tver, 170000, Russia

Abstract

Aim. This paper is aimed at identifying risk factors (RFs) and assessing their correlation in men and women with essential hypertension (stage III) under medical treatment.

Materials and methods. Ninety-eight patients (45 men and 53 women) with essential hypertension (stage III) were examined. All of them were divided into two groups by sex. Both groups were studied for risk factors (age, disease duration, body mass index), as well as the following indicators: blood lipids; blood glucose; total bilirubin and its fractions; alanine aminotransferase (ALT); aspartate aminotransferase (AST); blood creatinine with the calculation of glomerular filtration rate (GFR) using MDRD and CKD-EPI equations.

Results. Sex-specific differences in RFs and their correlation in patients with essential hypertension (stage III) are presented. The frequency of comorbid pathology and associated conditions, as well as the amount of medication used by men and women is shown.

Conclusion. Women are diagnosed with essential hypertension 4 years earlier; BMI values correspond to Class 1 obesity; GFR level corresponds to Stage 3 of chronic kidney disease; whereas men have higher levels of direct bilirubin, ALT and blood creatinine. Comorbid pathology is significantly more common in women, with diabetes mellitus being the most commonly detected such a pathology. The risk factor correlation in men and women is different, having a statistically significant multidirectional correlative relationship. All of the considered issues require further systematic study, as well as a rational approach to the prescription of medical therapy and the risk factor correction, taking the patient's sex into account.

Keywords: essential hypertension, risk factors, sex differences, preventive healthcare, chronic kidney disease

For citation: Korichkina L. N., Borodina V. N., Poselyugina O. B. Sex-Specific Differences in Risk Factors and Their Correlation in Patients with Essential Hypertension (Stage III). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 55–62. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-55-62>

Submitted 11.04.2019

Revised 25.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Известно, что у больных гипертонической болезнью (ГБ), как мужчин, так и женщин, отмечаются общие факторы риска (ФР), но при этом все же имеются некоторые различия. Так, у мужчин артериальная гипертония чаще развивается в 40-летнем возрасте, а у женщин — в климактерическом периоде. При этом клинические симптомы заболевания более выражены у женщин, а у мужчин выше частота осложнений [1–6]. Отмечено, что у женщин с ГБ прогноз лучше, чем у мужчин, и что у них реже развивается ИБС [3]. Коморбидная патология, а именно, ожирение, сахарный диабет, гипергликемия натощак,

нарушение толерантности к глюкозе чаще выявляются у женщин, тогда как у мужчин выше частота встречаемости таких факторов, как курение, употребление алкоголя и работа во вредных условиях производства [2, 3]. Установлено, что наличие у больного нескольких факторов риска ухудшает прогноз ГБ и повышает риск развития трагических осложнений [7], таких как инсульт, инфаркт миокарда, почечная и сердечная недостаточность. Известно, что с повышением возраста у больных, помимо связанных с болезнью нарушений в системах органов, наблюдаются инволюционные изменения [1]. В связи с этим высок риск развития осложнений как у женщин,

так и у мужчин. Сочетание ФР, их выраженность, различие и взаимосвязь у больных ГБ III стадии в зависимости от пола в настоящее время изучены недостаточно.

Цель исследования: выявление различий ФР и оценка их взаимосвязи при ГБ III стадии на фоне лекарственной терапии у мужчин и женщин.

Материалы и методы

Обследовано 98 (мужчин — 45, женщин — 53, средний возраст 64,45 года) больных с верифицированным диагнозом ГБ III стадии в ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница» (главный врач — Козлов С. Е., к. м. н., доцент). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ Минздрава России» от 25.02.2019. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от пола. У них изучались ФР: возраст (лет), длительность заболевания (ДЗ, лет), индекс массы тела (ИМТ, кг/м²), определялись в крови общий холестерин (ОХ, ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л), рассчитывали коэффициент атерогенности (КАТ, отношение ЛПНП к ЛПВП). Кроме того, определяли уровень глюкозы крови (ГК, ммоль/л), концентрацию общего, прямого и непрямого билирубина (ммоль/л), показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ, мккат/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ, мккат/л). Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м²) почек по формулам СКД-EPI и MDRD. Учитывали частоту коморбидной патологии и ассоциированных состояний, количество применяемых лекарственных средств у мужчин и женщин. На фоне лечения у всех пациентов артериальное давление находилось в пределах 137/82 мм рт. ст. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программы Microsoft Excel, Biostat-2007. Для определения нормальности распределения использовали метод Шапиро — Уилка. Распределение соответствует нормальному. Нормально распределенные количественные признаки представлены в виде $M \pm SD$, качественные показатели представлены абсолютными значениями и процентами (%), для сравнения частот применяли χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и точный критерий Фишера, был произведен расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом. Коэффициент корреляции (r) определяли с использованием метода Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенного нами исследования оказалось, что у мужчин средний возраст составил $63,5 \pm 9,12$ года, ДЗ — $12,21 \pm 8,44$ года, ИМТ — $28,42 \pm 4,82$. Ожирение диагностировали в 15 (33,3%) случаях, высокий уровень общего холестерина определялся у 37 (82,22%) пациентов, глюкоза выше 5,6 ммоль/л — у 13 (28,89%), при этом СД наблюдался у 6 (13,3%) мужчин, курили 19 (42,22%) человек. Отягощенный семейный анамнез выявлен у 17 (37,78%) пациентов. Сочетание более 3 ФР наблюдалось в 100% случаев.

При анализе вышеуказанных показателей у женщин оказалось, что по отношению к мужчинам возраст не различался ($65,19 \pm 10,02$, $p > 0,05$), ДЗ была выше и составила $16,1 \pm 9,27$ ($p = 0,04$) года, ИМТ был больше ($32,18 \pm 5,99$, $p = 0,001$). Ожирение диагностировали в 32 (60,38%, $p = 0,01$) случаях, высокий уровень холестерина определялся у 38 (71,7%, $p = 0,05$) пациентов, глюкоза выше 5,6 ммоль/л — у 26 (49,06%, $p = 0,05$), СД выявлен у 17 (32,08%, $p = 0,05$) женщин, курили 6 (11,32%, $p = 0,001$) человек. Отягощенный семейный анамнез выявлен у 24 (45,28%) пациентов женского пола. Сочетание более 4 ФР наблюдалось в 100% случаев.

Таким образом, нами были выявлены различия, которые заключались в том, что у женщин была больше длительность гипертонии, отягощенная наследственность, ожирение и коморбидная патология встречались чаще, чем у мужчин. Можно полагать, что лица женского пола наиболее угрожаемы по развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Анализируя лабораторные показатели крови, мы получили следующие данные. У женщин в сравнении с мужчинами показатели ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ не различались (все $p > 0,05$). Как видно из таблицы 1, КАТ был выше в 1,2 раза ($p = 0,054$). Уровень глюкозы крови превышал уровень у мужчин в 1,1 раза ($p = 0,05$). Содержание общего и непрямого билирубина не различались ($p > 0,05$), уровень прямого билирубина был ниже в 1,3 раза ($p = 0,041$), отмечено снижение концентрации АЛТ в 1,3 раза ($p = 0,037$), при этом уровень АСТ не различался ($p = 0,06$). Наблюдалось снижение показателя креатинина ($p = 0,03$) и СКФ по формуле MDRD ($p = 0,004$), по формуле СКД EPI ($p = 0,017$).

Таким образом, у женщин выше коэффициент атерогенности, уровень глюкозы крови, ниже скорость клубочковой фильтрации по сравнению с мужчинами. Можно полагать, что сочетание указанных факторов у женщин определяет более

Таблица 1. Показатели липидов, глюкозы, билирубина и креатинина у мужчин и женщин при гипертонической болезни III стадии ($M \pm SD$)**Table 1.** Lipids, glucose, bilirubin and creatinine in men and women with stage III of essential hypertension, ($M \pm SD$)

Показатель в СИ	Мужчины (n = 45)	Женщины (n = 53)	p
Общий холестерин	4,9 ± 0,69	5,05 ± 0,83	>0,05
ЛПНП	3,07 ± 0,8	3,27 ± 0,87	>0,05
ЛПВП	1,86 ± 0,38	1,69 ± 0,36	>0,05
Триглицериды	1,42 ± 0,59	1,43 ± 0,65	>0,05
КАТ	1,82 ± 0,91	2,18 ± 0,91	>0,054
Глюкоза крови	5,42 ± 1,59	5,81 ± 1,64	0,05
Общий билирубин	14,58 ± 6,31	13,9 ± 5,15	>0,05
Прямой билирубин	3,48 ± 3,08	2,61 ± 1,3	0,041
Непрямой билирубин	11,1 ± 5,31	11,29 ± 4,48	>0,05
АЛТ	0,67 ± 0,39	0,52 ± 0,31	0,037
АСТ	0,65 ± 0,59	0,48 ± 0,27	>0,05
Креатинин	105,26 ± 54,62	87,45 ± 20,52	0,03
СКФ по формуле MDRD	74,12 ± 18,26	64,79 ± 18,56	0,004
СКФ по формуле СКД EPI	72,07 ± 17,3	63,6 ± 17,12	0,017

Примечание: p — вероятность ошибки первого рода при сравнении значения переменной между мужчинами и женщинами при гипертонической болезни III стадии, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, КАТ — коэффициент атерогенности, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Note: p — probability of Type I error when comparing sex-specific variable values in patients with stage III of essential hypertension; LDL — low-density lipoprotein; HDL — high-density lipoprotein; AI — atherogenic index; ALT — alanine transaminase; AST — aspartate transaminase; GFR — glomerular filtration rate.

тяжелое течение артериальной гипертонии в отличие от мужчин. Однако это требует продолжения исследования в данном направлении.

Анализируя получаемую пациентами гипотензивную терапию, отметили, что женщины по отношению к мужчинам получали большее количество лекарственных препаратов (соответственно $4,8 \pm 2,6$ и $3,8 \pm 2,38$, ($p = 0,05$)) и в 2 раза чаще принимали антиагреганты, статины, диуретики (2 и более) и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Установлено, что у мужчин их возраст статистически значимо прямо коррелирует с ДЗ ($r = 0,41$), глюкозой ($r = 0,35$), прямым билирубином ($r = 0,35$) и обратно с ЛПВП ($r = -0,35$), ТГ ($r = -0,56$), СКФ (по формуле СКД-EPI — $r = -0,30$). Была обнаружена прямая статистически значимая корреляционная связь между ИМТ и ТГ ($r = 0,43$) и обратная с глюкозой ($r = -0,31$). Общий холестерин статистически значимо обратно коррелирует с СКФ (по формуле СКД-EPI — $r = -0,42$ и MDRD — $r = -0,41$) и КАТ отрицательно коррелирует с СКФ, рассчитанной по обеим формулам (по формуле СКД-EPI — $r = -0,47$, MDRD — $r = -0,49$).

У женщин статистически значимая связь обнаружена между возрастом и СКФ (по формуле СКД-EPI — $r = -0,35$). Показатель КАТ имеет статистически значимую прямую связь с глюкозой

($r = 0,30$) и ТГ ($r = 0,48$). Концентрация креатинина прямо коррелирует с содержанием АЛТ ($r = 0,44$) и обратно с непрямым билирубином ($r = -0,35$).

Как видно из таблицы 2, коморбидная патология у всех больных ГБ III стадии насчитывала 440 случаев заболеваний. При этом у женщин количество сопутствующих заболеваний было в 1,4 раза ($p = 0,001$) больше, чем у мужчин, в среднем на одного пациента приходилось соответственно 4,1 и 4,9 случая. Наиболее часто диагностировали болезни пищеварительного тракта, у женщин они отмечались в 1,3 раза чаще, в целом у одного пациента было 1–2 заболевания. Сердечно-сосудистые болезни по частоте выявления находились на втором месте, и их количество не различалось у мужчин и женщин. Болезни нервной системы выявлялись у женщин чаще в 1,6 раза, эндокринной системы в 2,9 раза ($p = 0,003$), со стороны опорно-двигательного аппарата диагностировано в 1,6 раза, дыхательной системы в 2,2 раза, мочевой системы в 1,3 раза. Заболевания половой системы наблюдались чаще у мужчин в 1,8 раза.

Показатель ОШ (отношение шансов) показывает, что при ГБ III стадии чаще развиваются коморбидные заболевания у женщин и чаще со стороны нервной системы, эндокринной, дыхательной, опорно-двигательного аппарата.

Таблица 2. Показатели коморбидной патологии по полу у больных гипертонической болезнью III стадии (абс.)
Table 2. Comorbid pathology in men and women with stage III of essential hypertension (abs.)

Показатель	Коморбидная патология у больных гипертонической болезнью				
	случаев заболевания всего	случаев заболевания у мужчин	случаев заболевания у женщин	ОШ Ж/М (95% ДИ)	р
Общее количество случаев заболевания	440	183	257	1,19 (1,07–1,32)	0,001
Из них заболеваний:					
Желудочно-кишечного тракта	163	72	91	1,07 (0,73–1,58)	>0,05
Сердечно-сосудистой системы	130	63	67	0,90 (0,49–1,66)	>0,05
Нервной системы	45	18	29	1,36 (0,61–3,06)	>0,05
Эндокринной системы	35	9	26	2,45 (1,01–6,09)	0,003
Опорно-двигательного аппарата	29	11	18	1,39 (0,57–3,37)	>0,05
Половой системы	17	11	6	0,46 (0,16–1,38)	>0,05
Дыхательной системы	16	5	11	1,87 (0,60–5,85)	>0,05
Мочевой системы	16	7	9	1,09 (0,37–3,21)	>0,05

Примечание: р — вероятность ошибки первого рода при сравнении значения переменной между мужчинами и женщинами при гипертонической болезни III стадии, ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95-процентный доверительный интервал, Ж — женщины, М — мужчины.

Note: р — probability of Type I error when comparing sex-specific variable values in patients with stage III of essential hypertension; OD — odds ratio; 95% CI — 95% confidence interval; W — women; M — men.

Таблица 3. Показатели частоты ассоциированных состояний у больных гипертонической болезнью III стадии в зависимости от пола (абс.)

Table 3. Frequency of associated conditions in men and women with stage III of essential hypertension (abs.)

Показатель	Ассоциированные состояния у больных гипертонической болезнью				
	случаев заболевания всего	случаев заболевания у мужчин	случаев заболевания у женщин	ОШ Ж/М (95% ДИ)	р
ОНМК, ТИА	22	7	15	1,82 (0,67–4,96)	>0,05
ИМ	51	26	25	0,82 (0,37–1,82)	>0,05
ХСН	94	44	50	0,96 (0,10–9,62)	>0,05
СД	23	6	17	2,41 (0,85–6,77)	0,05
Тяжелая ретинопатия	1	0	1		-

Примечание: р — вероятность ошибки первого рода при сравнении значения переменной между мужчинами и женщинами при гипертонической болезни III стадии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95-процентный доверительный интервал, Ж — женщины, М — мужчины.

Note: р — probability of Type I error when comparing sex-specific variable values in patients with stage III of essential hypertension; ACA — acute cerebrovascular accident; TIA — transient ischemic attack; MI — Myocardial infarction; CHF — chronic heart failure; DM — diabetes mellitus; OD — odds ratio; 95% CI — 95% confidence interval; W — women; M — men.

Ассоциированные состояния при ГБ III стадии приведены в таблице 3 и включают острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторные ишемические атаки (ТИА), при этом женщин с данной патологией было в 2 раза больше, чем мужчин (15, 28,3% против мужчин — 7, 15,6%, $p > 0,05$). Инфаркт миокарда перенес 51 пациент (мужчин 26, 57,8% и женщин 25, 47,2%, $p > 0,05$), тяжелая ретинопатия наблюдалась в одном случае (женщина, 1,89%). Сахарный диабет (СД) отмечался у 6 (13,3%) мужчин и 17 (32,1%, $p = 0,05$) женщин. Сердечная недостаточность выявлена у 44 (97,78%) мужчин и 50 женщин (94,34% $p > 0,05$). Показатель ОШ отражает, что у женщин при ГБ III стадии чаще, чем у мужчин, ожидается развитие ассоциированных заболеваний, а именно, ТИА, ОНМК и СД.

Полученные результаты показали, что пациенты с ГБ III стадии относятся к пожилому возрасту. Как известно, возраст является немодифицируемым фактором и с его повышением инволюционные процессы, протекающие в организме, включаются в патологические изменения органов. Все это способствует увеличению частоты коморбидности. У больных ГБ наблюдается снижение эластичности миокарда, крупных и мелких сосудов, ухудшение микроциркуляции, повышение вязкости крови, при этом увеличивается нагрузка на сердце, снижается функция почек с увеличением показателя креатинина.

Результаты данного исследования показали у мужчин прямую связь возраста с ДЗ, глюкозой крови, прямым билирубином и обратную с показателями СКФ. У женщин возраст обратно коррелировал с СКФ. В обоих случаях у пациентов на фоне лекарственной терапии были нормальные средние показатели креатинина крови, которые у женщин прямо коррелировали с содержанием АЛТ ($r = 0,44$) и обратно с непрямым билирубином. У мужчин обратная взаимосвязь наблюдалась между содержанием общего холестерина и СКФ.

В новых европейских рекомендациях (2018) изменение СКФ [8] на фоне лечения относят к факторам с высоким прогностическим значением. Различие взаимосвязи ФР у больных ГБ по полу отражает их влияние на характер и частоту коморбидных и ассоциированных состояний. У всех больных, и чаще у женщин, отмече-

на частая заболеваемость желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и нервной системы. Судя по всему, женщины раньше обращаются к врачу по поводу повышения АД, им раньше устанавливают диагноз ГБ и выявляют коморбидные заболевания, они своевременно и более длительно получают гипотензивную терапию и препараты других групп. При этом учитывается, что гипотензивная терапия должна не только контролировать АД и частоту сердечных сокращений, а также влиять на инсулинорезистентность, ожирение и осуществлять ангиопротекцию [8]. Особенно подчеркивается роль статинов для снижения сердечно-сосудистого риска. У пожилых пациентов гипотензивную терапию следует начинать при более низких уровнях АД и достигать более низкие целевые уровни АД. При коморбидных состояниях [9] уровень целевого диастолического АД рассматривается ниже 80 мм рт. ст. у всех пациентов с АГ независимо от уровня риска.

Представленные результаты показали, что среди ассоциированных состояний женщины (28,0%) чаще мужчин (15,0%) переносят острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки и страдают СД. Сердечно-сосудистые осложнения при ГБ отмечаются одинаково часто как у мужчин, так и женщин. В новых европейских рекомендациях (2018) при наличии сердечно-сосудистых заболеваний [8], особенно ИБС, больным рекомендуется проводить лекарственную терапию при высоком нормальном АД (130–139/85–89 мм рт. ст.), и целевые уровни АД определяются возрастом пациентов, наличием коморбидных и ассоциированных состояний.

Заключение

У больных ГБ III стадии отмечаются различия по полу в выраженности и взаимосвязи ФР, частоты коморбидной патологии и ассоциированных состояний, которые необходимо учитывать при назначении гипотензивной терапии и определении целевого уровня АД. Для уменьшения сердечно-сосудистого риска у женщин в первую очередь необходимо корректировать массу тела, липидный и углеводный обмен, снижение СКФ; у мужчин проводить раннюю диагностику ГБ, контроль липидного обмена, уровня СКФ, функциональных показателей печени.

Список литературы

1. Гимаев Р. Х., Рузов В. И., Разин В. А., Юдина Е. Е. Гендерно-возрастные особенности электрофизиологического ремоделирования сердца у больных артериальной гипертонией. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15(1): 57–64. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-1-57-64
2. Глезер М. Г. Артериальная гипертензия: особенности течения и лечения у женщин. *Лечебное дело*. 2013; 1: 33–41.
3. Прохорович Е. А., Ткачева О. Н., Адаменко А. Н., Шумбутова А. Ю. Артериальная гипертензия у женщин репродуктивного возраста. *РМЖ*. 2018; 15 (20): 1440–1442.
4. Царёва В. М., Хозяинова Н. Ю. Курбасова Ю. В. Романченко Н. В. Петрущенко О. В. Муконина В. С. Агафонов А. Н. Клинические и функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у женщин с артериальной гипертонией. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 5(128): 177–180.
5. Чесникова А. И., Сафроненко В. А., Скаржинская Н. С., Сафроненко А. В., Коломацкая О. Е. Особенности артериальной гипертензии у коморбидных больных. *Медицинский вестник Юга России*. 2017; (1): 32–38. DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-32-38
6. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(4): 101–104.
7. Шкатова Е. Ю., Бакшаев И. Н., Королькова Г. С. Гендерные особенности факторов риска и клинического течения артериальной гипертензии. *Саратовский медицинский журнал*. 2015; 11(4): 542–547.
8. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019; 16(1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
9. Недогода С. В., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Попова Е. А. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24(1): 70–79. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-70-79

References

1. Gimayev R. K., Ruzov V. I., Razin V. A., Yudina E. E. Gender-age features of cardiac electrophysiological changes IN patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2009; 15(1): 57–64 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-1-57-64
2. Glezer M. G. Arterial Hypertension in Women. *Lechebnoe delo*. 2013; 1: 33–41 (In Russ., English abstract).
3. Prokhorovich E. A., Tkacheva O. N., Adamenko A. N., Shumbutova A. Yu. Arterial'naya gipertoniya u zhen-shchin reproduktivnogo vozrasta. *RMZh*. 2018; 15 (20): 1440–1442 (In Russ.).
4. Tsareva V. M., Khozyainova N. Yu. Kurbasova Yu. V. Romanchenko N. V. Petrushchenkova O. V. Mukonina V. S. Agafonov A. N. Clinical and function features cardiovascular system in women with hypertension. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2011; 5(128): 177–180 (In Russ., English abstract).
5. Chesnikova A. I., Safronenko V. A., Skarzhinskaya N. S., Safronenko A. V., Kolomatskaya O. E. Features of arterial hypertension in patients with comorbidity. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017; (1): 32–38 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-32-38
6. Oganov R. G., Maslennikova G. Y. Gender specifics of cardiovascular pathology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11(4): 101–104 (In Russ.).
7. Shkatova E. Yu., Bakshaev I. N., Korolkova G. S. Gender features of risk factors and clinical course of arterial hypertension. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015; 11(4): 542–547 (In Russ., English abstract).
8. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16(1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
9. Nedogoda S. V., Chumachek E. V., Tsoma V. V., Salasyuk A. S., Smirnova V. O., Popova E. A. Effectiveness of in insulin resistance correction and the adipokines level reduction in patients with arterial hypertension in comparison with other ARBs. *Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24(1): 70–79. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-70-79

Сведения об авторах / Information about the authors

Коричкина Любовь Никитична — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Бородина Виктория Николаевна* — ординатор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: pobeda14@bk.ru, тел.: +7 (915) 747-77-29;

ул. 1-я Овражная, д. 6, г. Клин, 141600, Россия.

Поселюгина Ольга Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Lyubov N. Korichkina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department for Advanced Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Viktoria N. Borodina* — Registrar, Department for Advanced Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: pobeda14@bk.ru, tel.: +7 (915) 747-77-29;

1 Ovrazhnaya str., 6, Klin, 141600, Russia.

Olga B. Poselyugina — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department for Advanced Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-63-70>

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ОЖИРЕНИЕМ

Е. С. Овсянников*, А. В. Будневский, Я. С. Шкатова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация

Цель: оценить эффективность программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с ожирением.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие две группы пациентов, сопоставимые по ряду социально-демографических показателей: 1-ю группу составили 44 больных ХОБЛ и ожирением (23 мужчины, 21 женщина; средний возраст — $57,47 \pm 0,76$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) — $34,1 \pm 1,24$ кг/м²), которые получали только стандартное медикаментозное лечение ХОБЛ; 2-ю группу — 44 больных (22 мужчины, 22 женщины; средний возраст — $56,07 \pm 0,83$ года, средний ИМТ — $33,4 \pm 1,62$ кг/м²), которым на фоне стандартного медикаментозного лечения ХОБЛ проводилась легочная реабилитация, включавшая групповое обучение больных ХОБЛ с рекомендациями по отказу от курения, дозированную физическую нагрузку, диетические рекомендации. На начальном этапе исследования и спустя 12 месяцев проводилась оценка выраженности симптомов ХОБЛ с применением визуальной аналоговой шкалы, частоты обострения и госпитализаций, спирометрических параметров, качества жизни с помощью опросника SF-36.

Результаты. Через 12 месяцев от начала исследования у больных второй группы наблюдалось достоверное снижение числа обострений ХОБЛ, госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ, уменьшение выраженности одышки, кашля, продукции мокроты, улучшение ряда параметров опросника SF-36. При этом не отмечалось достоверной положительной динамики спирометрических показателей.

Заключение. Включение в стандартную схему лечения больных ХОБЛ и ожирением программ легочной реабилитации способствует оптимизации лечебно-профилактического процесса, положительной динамике в отношении выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ, а также уменьшению их влияния на состояние здоровья пациентов, повышению качества жизни.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, легочная реабилитация

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: Работа, по результатам которой написана статья, выполнена в рамках гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ РФ (НШ 4994.2018.7).

Для цитирования: Овсянников Е. С., Будневский А. В., Шкатова Я. С. Оценка эффективности программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 63–70. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-63-70>

Поступила 08.04.2019

Принята после доработки 29.04.2019

Опубликована 26.06.2019

EFFECTIVENESS OF THE PULMONARY REHABILITATION PROGRAMME IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OBESITY

Evgeny S. Ovsyannikov*, Andrey V. Budnevsky, Yanina S. Shkatova

Voronezh State Medical University,
Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of pulmonary rehabilitation programme in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obesity.

Materials and methods. The study included two groups of patients. The first group consisted of 44 patients with COPD and obesity (23 men and 21 women; median age — 57.47±0.76 years; average body mass index (BMI) — 34.1±1.24 kg/m²) who were receiving only standard medical treatment for COPD. The second group consisted of 44 patients (22 men, 22 women; median age — 56.07±0.83 years, average BMI — 33.4±1.62 kg/m²) who were undergoing pulmonary rehabilitation along with the standard medical treatment for COPD. Pulmonary rehabilitation programme involved group training of COPD patients including dietary recommendations, graduated exercise, as well as recommendations on smoking cessation. At the initial stage and 12 months after the study, the severity of COPD symptoms was assessed using a visual analogue scale, the frequency of exacerbations and hospitalisations, spirometry parameters, as well as quality of life data obtained via the SF-36 questionnaire.

Results. At 12 months into the study, patients from the second group showed a significant decrease in the number of COPD exacerbations and related hospitalisations; a decrease in the shortness of breath, cough, sputum production; as well as an improvement of the SF-36 questionnaire with respect to a number of points. At the same time, spirometry parameters did not improve significantly.

Conclusion. Inclusion of pulmonary rehabilitation programmes in the standard treatment of patients with COPD and obesity contributes to providing higher efficacy of medical treatment, decreasing the load of main COPD clinical symptoms, as well as to reducing their impact on the patients' health status and improving life quality.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, obesity, pulmonary rehabilitation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements: This research was carried out under the grant of the President of the Russian Federation aimed at supporting leading scientific schools (NSh 4994.2018.7).

For citation: Ovsyannikov E.S., Budnevsky A.V., Shkatova Ya.S. Effectiveness of the Pulmonary Rehabilitation Programme in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obesity. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 63–70. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-63-70>

Submitted 08.04.2019

Revised 29.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным заболеванием во всем мире и характеризуется прогрессирующим необратимым ограничением воздушного потока [1, 2]. Экономическое и социальное бремя ХОБЛ значительно и постоянно увеличивается. Ожидается, что к 2030 году ХОБЛ выйдет на седьмое место среди причин инвалидизации и на четвертое среди причин смерти [3]. Ежедневные симптомы ХОБЛ, такие как прогрессирующая одышка, кашель с образованием мокроты, обуславливают тяжесть состояния пациента, приводят к ограничению активности и в конечном счете к неспособности пациентов работать и заботиться о себе [4, 5]. В появление выраженной одышки у пациентов с ХОБЛ вносят вклад несколько факторов: дисфункция периферических мышц [6], динамическая гиперинфляция [7], а у некоторых пациентов — увеличение жировой массы [8]. На некоторые из этих факторов можно оказывать воздействие в процессе физических тренировок, включенных в качестве основного компонента в программы легочной реабилитации (ЛР).

ЛР определяется как комплекс лечебных мероприятий, основанных на тщательной оценке состояния пациента с последующей индивидуальной программой реабилитации, включающей физические тренировки, обучение пациента, изменение поведения, направленные на улучшение физического и психологического состояния больных с хроническими респираторными заболеваниями и содействующие долгосрочному ведению здорового образа жизни [9]. ЛР является неотъемлемой частью лечения ХОБЛ, способствует уменьшению одышки, усталости, повышению толерантности к физической нагрузке и качества жизни, связанного со здоровьем, снижению частоты госпитализации и смертности у больных ХОБЛ [1, 10].

Кроме того, ЛР была предложена в качестве важного компонента в комплексном лечении пациентов с ожирением [11]. Тем не менее применение тренировок при ожирении сопряжено с рядом трудностей, учитывая связанные с ним патофизиологические изменения в функции дыхания.

В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) выделяют больных с дефицитом массы тела (менее 18,5 кг/м²), с нормальным весом (18,5–24,9 кг/м²), избыточным весом (25,0–29,9 кг/м²), ожирение I степени (30,0–34,9 кг/м²), ожирением II степени (35,0–39,9) или с ожирением III степени (более 40 кг/м²) [12]. Показано, что среди широкого спектра патологических эффектов ожи-

рение оказывает выраженное влияние на дыхательную функцию [12]. Кроме того, известно, что ожирение, даже при отсутствии основного респираторного заболевания, вызывает усиление одышки, которая еще больше усиливается во время физических упражнений [13]. Однако влияют ли эти патофизиологические изменения функции дыхания и симптомы (главным образом одышка) на выполнение упражнений в процессе ЛР и на ее эффективность у больных ХОБЛ в сочетании с ожирением, требует уточнения.

Целью исследования было оценить эффективность программы легочной реабилитации у больных ХОБЛ в сочетании с ожирением.

Материалы и методы

В исследование были включены 88 больных ХОБЛ и ожирением. Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с глобальной стратегией лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2018 г.) с учетом симптомов заболевания, анамнеза, оценки функции внешнего дыхания (спирометрия в стандартном режиме с пробой с сальбутамолом 400 мкг). Наличие ожирения устанавливалось в соответствии с антропометрическими данными — по уровню индекса массы тела (ИМТ): 30 кг/м² и более.

Критериями исключения в исследование были: 1) участие пациента в любом интервенционном исследовании, 2) ХОБЛ в стадии обострения, 3) заболевания легких помимо ХОБЛ, 4) острая или декомпенсированная хроническая кардиологическая патология (острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность IIa стадии и выше (по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко), хроническая почечная, печеночная недостаточность.

Научно-исследовательская работа одобрена на заседании этического комитета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол № 1 от 21.02.2018. От всех пациентов получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 44 больных ХОБЛ (23 мужчины, 21 женщина; средний возраст 57,47 ± 0,76 года, средний ИМТ 34,1 ± 1,24 кг/м²), которые получали только стандартное медикаментозное лечение ХОБЛ в соответствии со степенью тяжести и клинической группой (GOLD, 2018 г.); во 2-ю группу — 44 больных (22 мужчины, 22 женщины; средний возраст 56,07 ± 0,83 года, средний ИМТ 33,4 ± 1,62 кг/м²), которым на фоне стандартного медикаментозного лечения ХОБЛ проводилась ЛР.

Программа легочной реабилитации (ПЛР) с учетом принципов глобальной стратегии лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD) включала семинарские занятия с больными ХОБЛ о сути заболевания, необходимости отказа от курения, коррекции питания, правилах пользования небулайзером в домашних условиях, дозированными ингаляторами. Далее проводился 8-недельный курс физических тренировок. При этом особое внимание уделялось дыхательным упражнениям, на начальном этапе под контролем исследователя с оценкой параметров гемодинамики, сатурации кислорода с целью обеспечения безопасности и выявления адекватной переносимости. Затем больным рекомендовалось продолжить занятия самостоятельно в домашних условиях [14].

Для оценки выраженности кашля, продукции мокроты, одышки использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) от 0 до 10, где 0 — отсутствие симптома, 10 — максимальная выраженность симптома.

Исследование показателей функции внешнего дыхания проводили с помощью спирометра «Диамант-С» (ЗАО «Диамант», Россия). Из определяемых параметров учитывали значения ОФВ₁, ФЖЕЛ, индекса Тиффно, выраженные в процентах от должного.

Качество жизни (КЖ) пациентов оценивалось с помощью неспецифического опросника SF-36.

Все исследования проводили на начальном этапе и через 12 месяцев.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0. Нормальность распределения данных в выборках оценивалась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Количественные данные (при нормальном распределении) представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — выборочное среднее, σ — среднеквадратическое отклонение. Сравнение количественных показателей проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для несвязанных совокупностей и с помощью

однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями для сравнения связанных совокупностей. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Через 12 месяцев у больных 2-й группы наблюдалась статистически значимая динамика ряда клинических и инструментальных показателей, КЖ. При этом в 1-й группе достоверных изменений исследуемых показателей выявлено не было.

В отличие от больных 1-й группы, во 2-й группе через 12 месяцев достоверно снизилось число обострений ХОБЛ и госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ ($p = 0,0000$ и $p = 0,0014$ соответственно) (табл. 1).

При анализе показателей спирометрии через 12 месяцев между 1-й и 2-й группами достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 3).

В таблице 2 представлена динамика степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ у больных в исследуемых группах. У пациентов с ХОБЛ и ожирением на фоне проведения ЛР отмечалась значимая положительная динамика субъективной оценки степени выраженности основных клинических симптомов: одышки, кашля, мокроты ($p = 0,001$; $p = 0,003$; $p = 0,0001$ соответственно). В 1-й группе динамика этих показателей была статистически незначимой ($p > 0,05$).

По результатам опросника SF-36 через 12 месяцев наблюдались статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами. Так, ПЛР у пациентов с ХОБЛ и ожирением способствовала статистически значимому улучшению некоторых показателей КЖ: на 14,22 балла по шкале «физическая активность» ($p = 0,001$), на 15,81 балла по шкале «роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности» ($p = 0,0001$). Динамика других шкал опросника SF-36 в обеих группах, а также указанных показателей у больных в группе 1 была статистически незначимой ($p > 0,05$).

Таблица 1. Динамика числа обострений ХОБЛ, госпитализаций за год по поводу обострения ХОБЛ в исследуемых группах

Table 1. Dynamics of COPD exacerbations and related hospitalisations per year in the studied groups

Показатель	1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 44)	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Обострения	2,42 ± 0,13	2,71 ± 0,08	2,48 ± 0,14	1,32 ± 0,06*
Госпитализации	2,06 ± 0,09	2,51 ± 0,14	2,03 ± 0,08	1,59 ± 0,11*

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — выборочное среднее, σ — среднеквадратическое отклонение; * — $p < 0,05$.

Note: henceforth data are presented as $M \pm \sigma$, where M — sample mean, σ — standard deviation; * — $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика выраженности симптомов ХОБЛ у больных в исследуемых группах
Table 2. Dynamics of COPD symptom load in the studied groups

Показатель	1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 44)	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Одышка	5,86 ± 0,16	6,11 ± 0,14	5,77 ± 0,16	3,97 ± 0,12*
Кашель	5,96 ± 0,18	5,60 ± 0,13	5,93 ± 0,11	3,82 ± 0,13*
Мокрота	3,64 ± 0,12	3,71 ± 0,15	3,84 ± 0,15	2,20 ± 0,08*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Note: * — $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика показателей спирометрии у больных в исследуемых группах
Table 3. Dynamics of spirometry indicators in patients from the studied groups

Показатель	1-я группа (n = 44)		2-я группа (n = 44)	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
ОФВ ₁ , % от должного	58,57 ± 1,16	56,50 ± 1,94	59,44 ± 1,32	59,62 ± 1,47
Прирост ОФВ ₁ после бронхолитической пробы, мл	60,25 ± 1,47	61,54 ± 1,73	61,28 ± 1,51	62,27 ± 1,39
ФЖЕЛ, % от должного	66,10 ± 1,78	65,74 ± 1,17	67,75 ± 1,38	69,16 ± 1,62
Индекс Тиффно, % от должного значения	59,18 ± 1,27	58,48 ± 1,16	59,48 ± 1,41	57,13 ± 1,22

Примечание: * — $p < 0,05$.

Note: * — $p < 0,05$.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном влиянии ПЛР на течение ХОБЛ у больных с ожирением. Включение ПЛР в схему лечения привело к достоверному снижению числа обострений ХОБЛ, госпитализаций, уменьшению выраженности клинических симптомов ХОБЛ и улучшению КЖ больных ХОБЛ в сочетании с ожирением. Однако статистически значимой динамики спирометрических показателей не отмечалось.

В ряде исследований было показано, что ЛР у больных ХОБЛ улучшает важные физиологические и клинические параметры, такие как толерантность к физической нагрузке и качество жизни, связанное со здоровьем, приводит к снижению выраженности одышки [11, 15]. По этой причине, с учетом результатов контролируемых исследований и метаанализов, ЛР была рекомендована как существенный компонент лечебной программы у больных ХОБЛ [1, 11]. Интересно, что низкая масса тела и потеря мышечной массы достоверно оказывают негативное влияние на прогноз у больных ХОБЛ [16]. В противоположность этому, имеются только ограниченные сведения о возможном влиянии ожирения на эффективность ЛР у пациентов с ХОБЛ, несмотря на довольно высокую встречаемость этой патологии у данного контингента больных. В ретроспективном исследовании влияние ожирения на исход ЛР оценивалось у 261 больного ХОБЛ [17]. За исключением только более низких базовых значений пройденного расстояния в тесте шестиминутной ходьбы (ТШХ) у пациентов

с ожирением по сравнению с пациентами с ХОБЛ без ожирения, обе группы продемонстрировали сравнимые улучшения в ТШХ по окончании амбулаторной программы ЛР. В другом исследовании, где приняли участие пациенты с ХОБЛ и избыточной массой тела, было показано, что индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² является независимым показателем эффективности реабилитации, по крайней мере, с точки зрения улучшения результатов ТШХ [18]. Наиболее вероятное объяснение этого основано на том факте, что у пациентов с ХОБЛ и избыточной массой тела имело место более выраженное ухудшение физического состояния и, следовательно, больший реабилитационный потенциал по сравнению с пациентами с нормальным весом. На основании этих данных можно предположить, что ожирение само по себе не оказывает отрицательного влияния на эффект ЛР у пациентов с ХОБЛ, более того, по результатам одного из исследований авторы сделали вывод, что ЛР должна быть рекомендована больным ХОБЛ и ожирением [19].

Заключение

Включение в стандартную схему лечения больных ХОБЛ и ожирением программ легочной реабилитации способствует оптимизации лечебно-профилактического процесса, уменьшению выраженности симптомов ХОБЛ, таких как одышка, кашель, продукция мокроты, а также снижению частоты и тяжести обострений ХОБЛ, повышению качества жизни пациентов.

Список литературы

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD*. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Accessed 20 January 2019.
- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27(1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20
- Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I., Sanjuán-López P., Cano-Jiménez E., Castro-Añón O., Pérez de Llano L.A. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 1(13): 1433–1439. DOI: 10.2147/copd.s159834
- Miravittles M., Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir. Res.* 2017; 18(1): 67. DOI: 10.1186/s12931-017-0548-3
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;(3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54
- Mathur S., Brooks D., Carvalho C.R. Structural alterations of skeletal muscle in copd. *Front. Physiol.* 2014; 5: 104. DOI: 10.3389/fphys.2014.00104
- Gagnon P., Guenette J.A., Langer D., Laviolette L., Mainguy V., Maltais F., Ribeiro F., Saey D. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 187–201. DOI: 10.2147/COPD.S38934.
- Gologanu D., Ionita D., Gartonea T., Stanescu C., Bogdan M.A. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Maedica (Buchur)*. 2014; 9(1): 25–32.
- McCarthy B., Casey D., Devane D., Murphy K., Murphy E., Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2: CD003793. DOI: 10.1002/14651858.cd003793.pub3
- Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V., Belevskiy A., Chuchalin A., Leshchenko I., Ovcharenko S., Shmelev E., Miravittles M. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/copd.s153770
- Schroff P., Hitchcock J., Schumann C., Wells J.M., Dransfield M.T., Bhatt S.P. Pulmonary rehabilitation improves outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of disease burden. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(1): 26–32. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201607-551OC
- Melo L.C., Silva M.A., Calles A.C. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014; 2(1): 120–125. DOI: 10.1590/s1679-45082014rw2691
- Dixon A.E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018; 12(9): 755–767. DOI: 10.1080/17476348.2018.1506331
- Будневский А.В., Чернов А.В., Исаева Я.В., Малыш Е.Ю. Клиническая эффективность применения комплексной программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом. *Пульмонология*. 2015; 25(4): 447–455. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-447-455
- Holland A.E., Mahal A., Hill C.J., Lee A.L., Burge A.T., Cox N.S., Moore R., Nicolson C., O'Halloran P., Laham A., Gillies R., McDonald C.F. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax*. 2017; 72(1): 57–65. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208514
- Bisca G.W., Camillo C.A., Cavalheri V., Pitta F., Osadnik C.R. Peripheral muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: novel approaches and recent advances. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2017; 11(5): 413–423. DOI: 10.1080/17476348.2017.1317598
- Sava F., Laviolette L., Bernard S., Breton M.J., Bourbeau J., Maltais F. The impact of obesity on walking and cycling performance and response to pulmonary rehabilitation in COPD. *BMC Pulm. Med.* 2010; 10: 55. DOI: 10.1186/1471-2466-10-55
- Vagaggini B., Costa F., Antonelli S., De Simone C., De Cusatis G., Martino F., Santerini S., Paggiaro P. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD. *Respir. Med.* 2009; 103(8): 1224–1230. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.01.023
- Wouters E.F.M., Wouters B.B.R. E.F., Augustin I.M. L., Houben-Wilke S., Vanfleteren L.E.G. W., Franssen F.M.E. Personalised pulmonary rehabilitation in COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27(147): 170125. DOI: 10.1183/16000617.0125-2017

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD*. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf. Accessed 20 January 2019.
2. Aisanov Z. R., Avdeev S. N., Arkhipov V. V., Belevskiy A. S., Leshchenko I. V., Ovcharenko S. I., Shmelev E. I., Chuchalin A. G. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Russian Pulmonology*. 2017; 27(1): 13–20 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20
3. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I., Sanjuán-López P., Cano-Jiménez E., Castro-Añón O., Pérez de Llano L. A. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 1(13): 1433–1439. DOI: 10.2147/copd.s159834
4. Miravittles M., Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respir. Res.* 2017; 18(1): 67. DOI: 10.1186/s12931-017-0548-3
5. Chuchalin A. G., Avdeev S. N., Aisanov Z. R., Belevskiy A. S., Leshchenko I. V., Meshcheryakova N. N., Ovcharenko S. I., Shmelev E. I. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2014;(3): 15–54 (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54
6. Mathur S., Brooks D., Carvalho C. R. Structural alterations of skeletal muscle in copd. *Front. Physiol.* 2014; 5: 104. DOI: 10.3389/fphys.2014.00104
7. Gagnon P., Guenette J. A., Langer D., Laviolette L., Mainguy V., Maltais F., Ribeiro F., Saey D. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 187–201. DOI: 10.2147/COPD.S38934.
8. Gologanu D., Ionita D., Gartonea T., Stanescu C., Bogdan M. A. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Maedica (Buchar)*. 2014; 9(1): 25–32.
9. McCarthy B., Casey D., Devane D., Murphy K., Murphy E., Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2: CD003793. DOI: 10.1002/14651858.cd003793.pub3
10. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V., Belevskiy A., Chuchalin A., Leshchenko I., Ovcharenko S., Shmelev E., Miravittles M. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/copd.s153770
11. Schroff P., Hitchcock J., Schumann C., Wells J. M., Dransfield M. T., Bhatt S. P. Pulmonary rehabilitation improves outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of disease burden. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14(1): 26–32. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201607-551OC
12. Melo L. C., Silva M. A., Calles A. C. Obesity and lung function: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014; 2(1): 120–125. DOI: 10.1590/s1679-45082014rw2691
13. Dixon A. E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2018; 12(9): 755–767. DOI: 10.1080/17476348.2018.1506331
14. Budnevskiy A. V., Chernov A. V., Isaeva Y. V., Malyshev E. Y. Clinical efficacy of pulmonary rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome. *Russian Pulmonology*. 2015; 25(4): 447–455 (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-447-455
15. Holland A. E., Mahal A., Hill C. J., Lee A. L., Burge A. T., Cox N. S., Moore R., Nicolson C., O'Halloran P., Lahham A., Gillies R., McDonald C. F. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax*. 2017; 72(1): 57–65. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208514
16. Bisca G. W., Camillo C. A., Cavalheri V., Pitta F., Osadnik C. R. Peripheral muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: novel approaches and recent advances. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2017; 11(5): 413–423. DOI: 10.1080/17476348.2017.1317598
17. Sava F., Laviolette L., Bernard S., Breton M. J., Bourbeau J., Maltais F. The impact of obesity on walking and cycling performance and response to pulmonary rehabilitation in COPD. *BMC Pulm. Med.* 2010; 10: 55. DOI: 10.1186/1471-2466-10-55
18. Vagaggini B., Costa F., Antonelli S., De Simone C., De Cusatis G., Martino F., Santerini S., Paggiaro P. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD. *Respir. Med.* 2009; 103(8): 1224–1230. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.01.023
19. Wouters E. F. M., Wouters B. B. R. E. F., Augustin I. M. L., Houben-Wilke S., Vanfleteren L. E. G. W., Franssen F. M. E. Personalised pulmonary rehabilitation in COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27(147): 170125. DOI: 10.1183/16000617.0125-2017

Сведения об авторах / Information about the authors

Овсянников Евгений Сергеевич* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: ovses@yandex.ru, тел.: +7 (910) 340-52-81;

ул. бульвар Победы, 1–58, г. Воронеж, 394077, Россия.

Будневский Андрей Валериевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шкатова Янина Сергеевна — аспирант кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Evgeny S. Ovsyannikov* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department for Intermediate Level Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.

Contact information: e-mail: ovses@yandex.ru, tel.: +7 (910) 340–52–81;

Bulvar Pobedy, 1–58, Voronezh, 394077, Russia.

Andrey V. Budnevsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department for Intermediate Level Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.

Yanina S. Shkatova — Postgraduate Researcher, Department for Intermediate Level Therapy, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-71-80>

КОМПЛЕКСНАЯ МИКРОБНО-ЗООЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТМОРТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

О. С. Лаврукова^{1*}, Н. А. Сидорова¹, И. А. Толмачев², А. Н. Приходько³,
С. В. Шигеев⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», пр. Ленина, д. 33, г. Петрозаводск, 185910, Россия

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Бюро судебно-медицинской экспертизы», ул. Л. Толстого, д. 38, г. Петрозаводск, 185003, Россия

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы», Тарный проезд, д. 3, г. Москва, 115516, Россия

Аннотация

Цель: комплексная микробно-зоологическая характеристика постмортального периода.

Материалы и методы:

- **микробиологические** исследования — исследованный материал был выделен из трупов трех видов животных — свиньи домашней (*Sus scrofa domesticus*) массой 50–100 кг, кур домашних (обожженных и необожженных) (*Gallus gallus*) массой 1,5–2 кг и домовых мышей (*Mus musculus*) массой 80 г, трупов людей и их костных останков, более 1000 изолятов микроорганизмов;

- **энтомологические** исследования — исследованный материал был выделен из трупов людей и их костных останков (17), свиней (10), кур домашних (32), представителей класса Млекопитающие (20), всего из 79 объектов, 32 394 насекомых;

- **изучение** повреждений, причиненных некоторыми позвоночными животными — 34 трупа человека и его костных останков.

Результаты. Определены основные тенденции процесса микробного разложения мертвых тел, имеющего важное значение для диагностики давности наступления смерти в ходе судебно-медицинской экспертизы. Дана общая характеристика разложения трупа некрофильными насекомыми. Установлено влияние термического фактора (высокой температуры) на микробиологические и энтомологические особенности разложения трупов. Рассмотрены анатомо-топографические и морфологические особенности повреждений трупов некоторыми позвоночными животными.

Заключение. Полученные результаты доказывают наличие тесной взаимосвязи между целями судебно-медицинской экспертизы и микробными процессами, происходящими при разложении трупов, а также воздействием насекомых и позвоночных-падальщиков.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, микрофлора трупа, некрофильные насекомые, позвоночные-падальщики

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лаврукова О.С., Сидорова Н.А., Толмачев И.А., Приходько А.Н., Шигеев С.В. Комплексная микробно-зоологическая характеристика постмортального периода при производстве судебно-медицинской экспертизы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 71–80. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-71-80>

Поступила 13.03.2019

Принята после доработки 05.04.2019

Опубликована 26.06.2019

COMPLEX MICROBIAL-ZOOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE POSTMORTEM PERIOD DURING THE PRODUCTION OF FORENSIC MEDICAL EXAMINATION

Olga S. Lavrukova^{1,*}, Natalia A. Sidorova¹, Igor A. Tolmachev², Andrey N. Prikhodko³, Sergey V. Shigeev⁴

¹Petrozavodsk State University, Lenin Ave., 33, Petrozavodsk, 185910, Russia

²S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Academician Lebedev str., 6, St. Petersburg, 194044, Russia

³Bureau of Forensic Medical Examination, L. Tolstoy str., 38, Petrozavodsk, 185003, Russia

⁴Bureau of Forensic Medical Examination of the Department of Healthcare of the City of Moscow, Tarny passage, 3, Moscow, 115516, Russia

Abstract

Aim. To provide a complex microbial-zoological characteristics of the postmortem period.

Materials and methods: *Microbiological studies:* material for examination was isolated from three species of animals, including domestic pig (*Sus scrofa domestica*) weighing 50-100 kg, domestic chickens (burnt and unburnt) (*Gallus gallus*) weighing 1.5–2 kg and house mice (*Mus musculus*) weighing 80 g. In addition, human corpses, bone remains and over 1000 microorganism isolates were investigated. *Entomological studies:* material for examination was isolated from human corpses and their bone remains (17), pigs (10), chickens (32), representatives of the mammalian class (20), 79 objects in total. 32394 insects were investigated. *Studies of injuries caused by certain vertebrates:* 34 human corpses and their bone remains were examined.

Results. Main trends in the microbial decomposition of dead bodies have been determined, which are of great practical significance for the diagnosis of the remoteness of death during the course of forensic medical examination. General characteristics of the process of corpse decomposition by necrophilous insects are given. The effect of the thermal factor (high temperature) on the microbiological and entomological features of corpse decomposition has been established. Anatomical, topographical and morphological features of injuries caused by some vertebrates have been determined.

Conclusion. Our results prove the existence of a close relationship between the objects of forensic medical examination and the microbial processes that occur during the decomposition of corpses and under the action of insects and scavengers.

Keywords: forensic medical examination, corpse microflora, necrophilous insects, vertebrate scavengers

Conflict of Interest: The authors have stated that there is no conflict of interest.

For citation: Lavrukova O.S., Sidorova N.A., Tolmachev I.A., Prikhodko A.N., Shigeev S.V. Complex Microbial-Zoological Characteristics of the Postmortem Period During the Production of Forensic Medical Examination. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 71–80. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-71-80>

Submitted 13.03.2019

Revised 05.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

На основе анализа научной литературы установлено, что изучение динамики постмортальных изменений мертвого тела является одной из актуальных проблем судебно-медицинской танатологии. Выяснение закономерностей, происходящих в посмертном периоде, напрямую связано с определением продолжительности этого периода и, соответственно, давности смерти. Дополнительные трудности возникают в тех случаях, когда объект исследования находится в состоянии гнилостных изменений или скелетированных останков с минимальным количеством мягких тканей. Это обусловлено тем, что сроки посмертной трансформации тела за счет гнилостных процессов, уничтожения тканей трупа насекомыми и позвоночными-падальщиками, наконец, его скелетирования и фрагментации крайне вариабельны. В этой связи представляется актуальным комплексное сопоставление результатов традиционных методов исследования трупа и методов исследования последствий действия микрофлоры, энтомофауны и позвоночных-падальщиков. Полученные данные позволят экспертам более точно и объективно реконструировать условия посмертного периода с использованием микробно-зоологических критериев.

Целью настоящей работы являлась комплексная микробно-зоологическая характеристика постмортального периода.

Материал и методика микробиологических исследований. Для проведения микробиологического анализа материал отбирали из трупов свиней домашних (*Sus scrofa domestica*, Linnaeus, 1758) массой 50–100 кг, кур домашних (обожженных и необожженных) (*Gallus gallus*, Linnaeus, 1758) массой 1,5–2 кг и домовых мышей (*Mus musculus*, Linnaeus, 1758) массой 80 г. Все эксперименты проводили с соблюдением соответствующих этических норм и правовых документов (заключение Комитета по медицинской этике при МЗ и СР РК и Петрозаводском государственном университете № 35 от 6 ноября 2015 года).

Микрофлору ложа трупа и фрагментов органов и тканей экспериментальных животных (84 пробы, более 1000 изолятов микроорганизмов) отбирали как из поверхностных, так и глу-

боких (5–15 см) тканей тела, в наибольшей степени подвергающихся микробной контаминации. Фрагменты трупов животных и пробы почвы в зоне ложа трупа помещали в асептических условиях в пробирки со стерильной транспортной средой (5 мл) для дальнейшего исследования. Посмертную микрофлору с костных останков и копыт трупов свиней отбирали методом смывов. Параллельно измеряли температуру и кислотность трупа и окружающей среды.

Для выделения и идентификации фирмикутных и грациликутных бактерий в составе некробиома использовали диагностические наборы «Микро-ЦИЛЬ-НИЛЬСЕН-НИЦФ», «Микро-ГИНС-НИЦФ», «Микро-ЦИТОХРОМОКСИДАЗА-НИЦФ», «Микро-КАТАЛАЗА-НИЦФ», «Микро-ЖЕЛАТИНАЗА-НИЦФ», короткий ряд Гисса, сульфатредуцирующий агар, среды Блаурокка и Китт-Тароцци. При таксономической идентификации учитывали морфологические, тинкториальные и биохимические признаки с использованием алгоритма определения вида.

Протеолитическую активность и свойства представителей доминантных видов некробиома (*Pseudomonas sp.*, *Bacillus mycoides*, *Bac. subtilis*, *Clostridium putrificum* и *Cl. sporogenes*), выделенных в чистую культуру, изучали на разных стадиях путрификации трупа свиньи, обожженных и необожженных трупах кур. При интерпретации полученных данных учитывали основные показатели окружающей среды на момент отбора проб.

Сукцессию микроорганизмов, входящих в состав некробиома, изучали в условиях естественных и антропогенно измененных территорий. В каждом биоценозе и в каждой функциональной зоне обитания бактерий выбирали случайно от трех до пяти пространственно-удаленных точек, выполняя стратифицированный случайный отбор микрофлоры кожи, костей, копыт, шерсти, мягких тканей трупа или ложа трупа. В условиях асептики каждый образец помещали в транспортную среду и доставляли в лабораторию.

Сукцессию доминантных групп микроорганизмов, т.е. последовательную закономерную смену одного биологического сообщества другим, в процессе путрификации оценивали по динамике

7 эколого-трофических профилей: протеолитики, целлюлозолитики, азотфиксаторы, олигонитрофилы, олигокарбофилы, прототрофы, сульфатредукторы. Принадлежность к эколого-трофическим профилям устанавливали на основе использования микроорганизмами различных источников азота и углерода в составе питательных сред. Дополнительно для участвующих в сукцессии эколого-трофических групп микроорганизмов трупа и ложа трупа определяли биохимические показатели.

Материал и методика энтомологических исследований

Для проведения комплексных энтомологических исследований служил материал, собранный с трупов различных животных (мелких, средних и крупных) и человека.

Изучение некрофильных организмов на трупах крупных животных проводилось в течение 2015–2016 гг. на территории охотничьего хозяйства, где, согласно трехстороннему соглашению о сотрудничестве от 20 июня 2015 года между Петрозаводским государственным университетом, Бюро судебно-медицинской экспертизы Республики Карелия и Карельской региональной общественной организацией военных охотников и рыболовов, были разложены трупные приманки — десять трупов свиней массой 50–100 кг, которых умертвили на скотобойне традиционным способом так, чтобы не нарушить анатомическую целостность кожных покровов трупа. Они были использованы как модели разложения трупа человека [1, 2]. Объекты были размещены в различных биотопах.

За период исследования изучена 14 331 особь взрослых насекомых (жуков, мух и др.). Кроме того, в течение периода исследования собрано около 5% от всех присутствующих на трупе, в его ложе и пойманных в ловушки личинок некрофильных насекомых. Исключением являлись муравьи, которые в течение всего времени наблюдений находились в большом количестве и поэтому учитывалось только их присутствие. Было выведено 5127 особей, всего изучено насекомых имагинальных и преимагинальных стадий развития — 19458.

При изучении сообщества некрофильных двукрылых и условий его формирования на различных территориях северо-западного региона России для определения видового и количественного состава мух на эфемерных субстратах было применено оригинальное устройство для изучения видового и количественного состава двукрылых на эфемерных субстратах.

Также некрофильный материал разных стадий развития (яйца, личинки, пупарии) был собран

с 17 трупов людей, найденных в помещениях и вне их за период с октября 2014 года по октябрь 2017 года. Для сбора и транспортировки энтомологических образцов с места обнаружения трупа разработана специализированная укладка для сбора и транспортировки энтомологических образцов с места обнаружения трупа.

Изучение особенностей разложения подвергшихся воздействию пламени (обугленных) трупов проводили на тушках домашних кур массой 1,5–2 кг в условиях городской экосистемы. Всего было проаннотировано три варианта в двух повторностях весной и летом 2016 года. Интервал наблюдения составлял 6 часов. С объектов собирали насекомых, около 20% от присутствующих на трупе, с периодичностью 2–3 дня. Всего было выведено 645 особей.

Изучение разложения трупа в воде проводили по оригинальной методике, позволяющей обеспечить полноценные исследования по определению видового и количественного состава водных и наземных некрофильных животных, участвующих в утилизации мертвого субстрата, а также постановку экспериментов при заданных условиях (регулирование глубины погружения приманки и длительности ее нахождения в воде, проведение в разные сезоны года, моделирование дополнительных состояний и др.). В озерах видовой состав и процессы разложения изучали в прибрежной литорали (приливно-отливная зона) на расстоянии более 1 м от береговой линии.

Суммарные сведения о проанализированном со всех типов объектов энтомологическом материале представлены в таблице 1.

Материал и методика изучения повреждений, причиненных некоторыми позвоночными животными

Повреждения, причиненные посмертно различными позвоночными-падальщиками, изучали в отделе судебно-медицинской экспертизы трупов Бюро судебно-медицинской экспертизы Республики Карелия при исследовании 34 тел человека и его костных останков. Использовали визуальный, измерительный, сравнительно-анатомический, анатомо-морфологический, фотографический и рентгенографический методы.

Результаты и обсуждение

В результате исследований, проведенных на трупах экспонируемых животных в течение 58 суток, из микрофлоры трупа и ложа трупа выделено в чистую культуру 50 таксонов, из которых до вида определены 39. Выделенные микроорганизмы отнесены к 7 типам, 17 порядкам,

Таблица 1. Сводные данные по собранному энтомологическому материалу
Table 1. Summary data on collected entomological material

Исследованные биообъекты и их количество (шт.)	Количество отмеченных особей в отрядах (шт.)				
	жуки	мухи	перепончатокрылые (муравьи*)	тараканы	всего изучено насекомых на объектах
Труп человека — 17	–	557	+	+ (**)	557
Труп свиньи — 10	8931	10507	+	20	19458
Труп кур домашних — 32	1409	2670	+	–	4079
Трупы мышей — 25	Энтомологический материал не собирался				
Представители класса Млекопитающие (разложение в воде, изучение биологии и экологии мухи мертвых) — 20	3653	4647	–	–	8300
Всего 79	Всего 13993	Всего 18381	+	Всего 20	Всего изучено на объектах 32394

Примечание: * — наличие/отсутствие в большом количестве; ** — по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы Республики Карелия.

Note: * — presence/absence in great amount; ** — according to the data of the Bureau of Forensic Medical Examination of the Republic of Karelia.

19 семействам и 24 родам. Установлено, что разнообразие идентифицированных отделов *Firmicutes* и *Gracilicutes* зависит от вида экспериментального животного, размеров трупа, биотопа его расположения, а также интенсивности и сроков разложения. Наибольшее обилие таксонов бактерий описано для трупов свиней (24 рода), а наименьшее — для трупов куриц (19 родов). Выявлена закономерность: чем специфичнее условия среды, тем беднее биоразнообразие бактерий в составе некробиома и выше численность отдельных физиологических групп или эколого-трофических профилей, принимающих активное участие в разложении трупного материала. Это протеолитики, целлюлозолитики, азотфиксаторы, прототрофы и сульфатредукторы. В составе исследуемых микробных сообществ не выявлено олигонитрофилов и олигокарбофилов, что означает незавершенность процессов микробной минерализации органического вещества к завершению эксперимента.

Для выделенных бактерий описаны ферментативные свойства. Каждую эколого-трофическую группу представляли таксоны, которые имеют определенный набор ферментов, активирующийся на ранней или поздней стадии разложения трупов. Основными ферментами, участвующими в разложении на ранних стадиях, являются протеазы, фосфатаза, гликолитические ферменты, а субстратом для них — органические соединения (белки, углеводы и полисахариды). На поздней стадии в процесс включаются нитрогеназа, контролирующая процесс восстановления моле-

кулярного азота; декарбоксилаза ароматических аминокислот; нитратредуктаза, контролирующая восстановление нитратов до нитритов и сульфатредуктаза бактерий, катализирующая восстановление сульфитов.

Судебно-медицинское значение полученных экспериментальных данных по закономерностям изменения состава эколого-трофических профилей некробиома заключается в том, что из всех изученных параметров ферментативная активность микроорганизмов является наиболее чувствительным критерием, позволяющим разработать альтернативные подходы к объективной оценке срока наступления смерти. При разложении трупа ведущая роль принадлежит микроорганизмам, контролирующим гнилостный распад белковых веществ, или аммонификацию. С помощью мониторинга микробного пейзажа трупного материала установлена относительная стабильность ведущей микрофлоры, ответственной за процессы аммонификации белков в составе исследуемых образцов трупа и его ложа. Среди аммонификаторов в составе посмертного микробиома свиньи домашней обнаружено 10 протеолитически активных штаммов, а в составе некробиома кур домашних и домашней мыши — 8. В результате изучения активности протеолитических ферментов бактерий выяснено, что наибольшая способность вызывать аммонификацию белка трупного материала свойственна представителям рода *Bacillus*, *Clostridium* и *Pseudomonas*. Среди них выделены доминирующие, малочисленные и редкие виды бактерий. Определено, что в процессе разложения труп-

ной органики при снижении общего числа видов обилие отдельных таксонов резко повышается и наиболее конкурентоспособные получают возможность беспрепятственно размножаться.

Установлено, что наибольшей протеолитической активностью обладают *Pseudomonas sp.*, *Bacillus mycoides*, *Bac. subtilis*, *Clostridium putrificum*, *Cl. sporogenes*. При этом каждому виду, участвующему в аммонификации, соответствуют свои, благоприятные для развития абиотические факторы (влажность, температура, pH). Так, *Bac. subtilis* по отношению к температуре является термофилом, кислотности — алкалофилом, влажности — мезофитом. *Bac. mycoides* по температурному фактору является мезофилом, по кислотности — нитрофилом, по влажности — мезофитом. *Cl. sporogenes* по отношению к температуре является мезофилом, по отношению к кислотности среды — нитрофилом, влажности — мезофитом. *Cl. putrificum* — психрофилы по температурному фактору, по кислотности — нейтрофилы, по влажности — мезофиты. Характерно, что большинство видов в составе некробиома приспособлены к обитанию в условиях с достаточной влажностью и трупный материал на ранних и поздних сроках постмортального периода является оптимальной средой обитания для их развития. По отношению к температуре, большинство видов отнесены к мезофилам, что объясняется постоянной динамикой температуры трупа от высокой до низкой, что является важным элективным условием для развития конкретных видов. Значения кислотности в зависимости от длительности постмортального периода изменяются от кислых (5,5) до нейтральных (7,0) и щелочных (8,2), что и дает преимущества для развития или нитрофилам и нейтрофилам, или алкалофилам.

Комплексность процесса разложения особенно прослеживается в природных условиях, где в него включаются микроорганизмы, грибы, водоросли, насекомые, позвоночные животные, а также абиотические факторы. В результате изучения энтомофауны трупа установлена структура видов, колонизирующих мертвые тела различных млекопитающих, проанализирована динамика их развития в отдельных биотопах Республики Карелия, сукцессия в процессе разложения, отличия по видовому и количественному составу.

На трупах свиней выявлено 99 видов насекомых, относящихся к 26 семействам и 5 отрядам. Из них на долю жесткокрылых приходится две трети — 65 видов из 10 семейств, двукрылых несколько меньше — 28 видов из 9 семейств, остальные отряды представлены незначительным числом. В массе на трупах отмечены типич-

ные голарктические виды жуков *Necrobia violacea*, *Sciodrepoides watsoni*, *Aleochara curtula*, *Atheta aeneipennis*. Среди мух высокая численность у *Protophormia terraenovae*, *Hydrotaea dentipes*, *Parapiophilus vulgaris* и *Stearibia nigriceps*.

В ельнике черничном отмечено 93 из 99 видов насекомых. Кроме общих доминирующих видов здесь также преобладали жуки *Atheta paracrassicornis*, *Philonthus politus*, *Tachinus laticollis* и мухи *Sepsis punctum*. Некробионтов, типичных для данного типа биоценоза, оказалось 23 вида, причем большая часть из них — это жесткокрылые.

На лугу выявлено 76 из 99 видов некрофильных насекомых. Свойственных данному типу биоценоза отмечено 6 видов. Это объясняется тем, что для некоторых видов открытые биоценозы являются более предпочтительными станциями местообитания, чем лес. Например, поверхностно-падальные жуки рода *Thanatophilus* имеют выраженную биотопическую приуроченность к открытым ландшафтам. Среди навозников на лугу отмечены два вида — обыкновенный (*Geotrupes stercorarius*) — встречается редко — и лесной (*Geotrupes stercorosus*) — наоборот, многочислен на трупах крупных животных.

Таким образом, установлено, что энтомокомплекс трупов крупных животных на территории южной Карелии не отличается от других регионов, например Центральной Европы, Северной Америки, Китая и др. [3–7], по структуре и доминированию отрядов. Однако изучение фауны на трупах крупных животных позволило значительно дополнить состав сообщества, выявленный ранее по югу Карелии, определить, что между лесными и луговыми биоценозами имеется сходство по видовому составу некрофильных насекомых, а различия выражены главным образом среди жесткокрылых.

В естественных условиях близость состава между биотопами делает возможным быстрое обнаружение трупа, так как мертвые ткани являются источником пищи для многих насекомых, и в процесс разложения вовлечено большое их количество с различной трофической специализацией. На трупе могут встречаться некрофаги, сапрофаги, кератофаги, кожееды, хищники, паразитоиды и случайные, мигрирующие в поисках пищи, «посетители». Такое обилие пищевых взаимоотношений способствует наиболее полной утилизации органического вещества.

В процессе деструкции происходит и последовательная смена разных по питанию групп насекомых. Изначально встречаются некрофаги, далее зоофаги и паразитоиды, сукцессию завер-

шают сапрофаги и кератофаги. У большинства из них отмечена меж- и внутривидовая конкуренция за субстрат, так как некробионтам необходимо как можно быстрее найти труп и его монополизировать. Эти данные имеют принципиальное значение для судебной медицины, так как на физиологических характеристиках развития доминирующих видов насекомых основана методика определения продолжительности посмертного периода.

Необходимо также учитывать и местонахождение объекта, потому что некробионтный состав на трупах, найденных в помещениях, отличается от тех, что находились в условиях внешней среды, где тоже есть свои особенности разложения. В лесу, например, отмечено большее число видов, однако процесс разрушения тела идет медленнее, чем на лугах. Но во всех биоценозах в процесс вовлечено значительное количество некробионтов, которые осуществляют полную деструкцию гниющих тканей. При разложении происходит изменение как тканей трупа, так и связанного с этим количественного и видового состава некрофильных насекомых.

Каждому этапу разложения трупа соответствовал свой видовой состав микробной фауны и некрофильных мух, что позволяет высказываться о продолжительности посмертного интервала.

Прослеженная нами стадийность биологического разложения, конечно, не охватывает всех его вариантов и применима только к трупам, имеющим доступ для насекомых, но без доступа позвоночных-падальщиков. В иных случаях возможны и другие варианты его декомпозиции, такие как гниение в чистом виде (микробиологическое разложение), формы с участием микроорганизмов, насекомых и позвоночных животных, воздействие факторов, вызывающих консервацию экосистемы трупа.

Мухи имеют существенное судебно-медицинское значение, так как именно они первыми обнаруживают и заселяют труп и являются основной группой насекомых, вызывающих его деструкцию и осуществляющих его утилизацию. Вездесущность двукрылых и их большая численность в значительной степени связаны с огромными адаптивными возможностями их личинок.

В результате изучения сообщества некрофильных двукрылых и условий его формирования в населенных пунктах Северо-Запада России выявлены 13 видов некрофильных мух, относящихся к 4 семействам. Массовых видов отмечено пять — *P. terraenovae*, *Calliphora vicina*, *Lucilia caesar*, *L. silvarum*, *L. illustris*, в мень-

шем числе встречались виды из родов *Muscina*, *Fannia* и *Sarcophaga*. У большинства выявленных видов личинки являются факультативными некробионтами.

Основу энтомокомплекса трупа составили представители семейства Calliphoridae, которые обладают экологической пластичностью по отношению к абиотическим и антропогенным факторам. Например, на Севере России они не испытывают техногенного воздействия, в Финляндии они хорошо адаптированы к северным условиям. Насекомые в Арктике не подвергаются влиянию очень низких температур, которые могут являться для них решающим фактором, ограничивающим распространение, они находят множество подходящих укрытий для перенесения этих критических условий.

Проанализировав условия формирования сообщества некрофильных мух, установили, что оно не имеет географической специфики в пределах Северо-Запада России, а основным условием его морфогенеза являются сезон и локальные погодные условия.

При исследовании некрофильных мух, выведенных с трупов людей, установлены 9 видов из 4 семейств. Обильно встречались *C. vicina*, *L. caesar* и *P. terraenovae*, а *C. vomitoria* и *F. canicularis* были представлены немногими особями.

Видовой состав некрофильных мух, колонизирующих трупы людей в помещении и в лесной зоне, отличался — в первом случае установлено 8 видов мух, в то время как во втором только 5. Это объясняется тем, что в условиях урбанизации более успешными становятся экологически пластичные виды с широким спектром питания. Преобладают в этой среде виды, по трофике личиночной стадии являющиеся факультативными некрофагами и связанные в своем развитии и с другими разлагающимися субстратами (отходами, фекалиями и т.п.). Полученные сведения имеют важное судебно-медицинское значение и используются в Республике Карелия при расследовании случаев насильственной смерти.

Некрофильных мух на термически обработанных трупах кур домашних отмечено 3 вида, а в контроле установлены 6, причем массовым в обоих случаях являлась *C. vicina*. Отмечена сезонная динамика заселения: в мае на труп массово встречалась *C. vicina*, а в июне — *L. illustris* и *L. caesar*.

Жуков на приманках зафиксировано 12 видов (на обгорелых — 7 видов, в контроле — 12). Кроме

того, термически не обработанные трупы кур домашних с первых дней и до конца эксперимента активно посещали муравьи родов *Myrmica* и *Lasius*, а на обугленных трупах в небольшом количестве встречались лишь муравьи рода *Myrmica*.

Из особенностей заселения насекомыми обгорелых трупов отмечено, что первые яйца мух на них во всех случаях появлялись позже и первыми их обнаруживали каллифориды, так как они более активны в поисках субстрата, чем другие некробионты, и облигатные виды жуков некрофагов (*T. sinuatus*, *O. thoracica*). Кроме того, на обгорелых трупах гораздо раньше появлялась группа кератофагов (*N. violacea*). В экспериментах не установлено существенных различий в скорости утилизации данных трупов.

На примере гидролиза казеина протеолитическими ферментами доминантных видов микробиома обожженных и необожженных трупов выявлена разная чувствительность белка к микробной ферментации — наиболее эффективными оказались протеолитически активные штаммы *Cl. sporogenes* с тканей трупов, подвергшихся воздействию открытого пламени. У необожженных максимальная эффективность гидролиза казеина установлена для *Vac. mycoides*. Эти данные указывают на специфичность метаболизма некробиома, выражающуюся в разной степени контаминации объектов и эффективности протеолиза под действием ферментных систем как спорогенных аэробных и анаэробных видов, так и аспорогенных видов микроорганизмов.

При исследовании состава водных некробионтов получены данные, что и в воде трупы активно заселяются беспозвоночными-некробионтами. В озерах и мелких бессточных водоемах на территории Республики Карелия на трупах отмечены 47 видов некробионтов из 6 классов и 4 типов, среди которых имеются важные в судебно-медицинском отношении виды. В большем количестве на трупах встречались такие беспозвоночные, как черви (планарии, большая ложноконская пиявка), насекомые (комары-звонцы, жуки-плавунцы), моллюски (прудовик, шаровка). В разложении трупов принимали участие и насекомые-некробионты наземной фауны (личинки мясной мухи новоземельской и саркофагид, жук-блестянка и жук-костоед), рыбы.

В водной, как и в наземной среде, во время разложения наблюдалась последовательная смена населения трупа, и в воде озер оно происходило быстрее ввиду большего видового разнообразия некробионтов. В небольших водоемах на трупах отмечено лишь обилие пиявок и ракообразных.

Описаны характерные повреждения, наносимые водными некробионтами при длительном нахождении трупа в воде.

При изучении участия в разрушении трупов крупных и мелких млекопитающих в условиях естественных биоценозов и помещений отмечено, что, например, для грызунов труп человека может являться кормовой базой. Однако ввиду отсутствия значительных отличий в строении зубов мышей и крыс, дифференцировка по их видовой принадлежности невозможна. Грызуны преимущественно повреждают мягкие ткани и поверхностно кости, а синантропные грызуны не проникают в полости тела и не устраивают там гнезда. Отмечено, что одежда и количество ее слоев препятствуют повреждению трупа грызунами.

Морфологическая картина посмертных повреждений трупа собаками имеет специфику: достаточно полно отображаются признаки воздействия зубов и когтей животного, его механизм, что позволяет высказаться об условиях их образования.

Домашние кошки объедают мягкие ткани открытых участков тела и лица, иногда на значительной площади. Края образующихся дефектов неровные, крупно- или мелкофестончатого вида, подсохшие, в окружности их отмечено наличие ран по типу укулов антистеплера с параллельными царапинами, образующимися в результате воздействия заостренных зубов кошек. В таких случаях не установлено каких-либо других источников питания для животного, кроме трупа.

Раны, причиненные птицами, по своим морфологическим признакам характеризовались как рвано-ушибленные, а их размеры, особенности краев и стенок были характерны для причинения клювами птиц. Подтверждено, что повреждения, наносимые как птицами, так и некоторыми другими позвоночными животными, могут в некоторых случаях иметь сходство с повреждениями от различных орудий, например, колюще-режущих предметов.

Полученные микробно-зоологические данные использованы при проведении комплексных судебно-медицинских и энтомологических экспертиз, проводимых с целью определения давности наступления смерти и реконструкции условий посмертного периода. Данный факт подтверждает актуальность рассмотренной проблемы и необходимость разработки новых методик для характеристики позднего посмертного периода, в том числе и с использованием биологических объектов (микроорганизмов, некрофильных насекомых, простейших и др.).

Заключение

1. Настоящая работа затронула только три фактора, влияющих на разрушение трупа в позднем посмертном периоде.

2. Полученные результаты доказывают наличие тесной взаимосвязи между воздействием на трупы позвоночных-падальщиков и некрофильных насекомых, а также микробными процессами, происходящими при их разложении.

3. Постмортальная микробиология является новой областью исследований и требует проведения более тщательных экспериментальных изысканий для полного анализа структуры ми-

кробного сообщества как инструмента объективной оценки посмертного интервала. Дальнейшее изучение микрофлоры костных останков позволит выйти за рамки эмпирического подхода и получить объективно измеряемые переменные, применимые как для ретроспективных, так и для экспериментальных исследований в области судебной медицины.

4. Необходимость учитывать многофакторность процесса разрушения трупа делает нетривиальной экспертную задачу определения давности наступления смерти в поздний посмертный период и требует дальнейших комплексных исследований.

Благодарности

Статья подготовлена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственного задания 17.7416.2017/8.9.

Выполнено в рамках реализации Программы развития опорного университета ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» на период с 2017 по 2021 год.

Коллектив авторов приносит благодарность доценту кафедры зоологии и экологии ИБЭАТ ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Лябзиной С. Н. за участие в реализации идеи, помощь в определении насекомых-некробионтов.

Список литературы / References

1. Matuszewski S., Bajerlein D., Konwerski S., Szpila K. An initial study of insect succession and carrion decomposition in various forest habitats of Central Europe. *Forensic Sci. Int.* 2008; 180(2-3): 61–69. DOI: 10.1016/j.forsciint.2008.06.015
2. Šuláková H., Barták M. Forensically important Calliphoridae (Diptera) associated with animal and human decomposition in the Czech Republic: preliminary results. *Čas. Slez. Muz. Opava (A)*. 2013; 62: 255-266. DOI: 10.2478/cszma-2013-0024
3. Grassberger M., Frank C. Initial study of arthropod succession on pig carrion in a Central European urban habitat. *J. Med. Entomol.* 2004; 41(3): 511–523. DOI: 10.1603/0022-2585-41.3.511
4. Matuszewski S., Szafałowicz M. Temperature-dependent appearance of forensically useful beetles on carcasses. *Forensic Sci. Int.* 2013; 229(1-3): 92-99. DOI: 10.1016/j.forsciint.2013.03.034
5. Matuszewski S., Frątczak K., Konwerski S., Bajerlein D., Szpila K., Jarmusz M., Mađra A. Effect of body mass and clothing on carrion entomofauna. *Int. J. Legal. Med.* 2016; 130: 221–232. DOI: 10.1007/s00414-015-1145-y
6. Bygarski K., LeBlanc H.N. Decomposition and arthropod succession in Whitehorse, Yukon territory, Canada. *J. Forensic Sci.* 2013; 58(2): 413–418. DOI: 10.1111/1556-4029.12032
7. Lyu Z., Wan L.H., Yang Y.Q., Tang R., Xu L.Z. A checklist of beetles (Insecta, Coleoptera) on pig carcasses in the suburban area of southwestern China: A preliminary study and its forensic relevance. *J. Forensic Leg. Med.* 2016; 41: 42–48. DOI: 10.1016/j.jflm.2016.04.009

Сведения об авторах / Information about the authors

Лаврукова Ольга Сергеевна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, патологической анатомии, судебной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет».

Контактная информация: e-mail: olgalavrukova@yandex.ru, тел.: +7 (8142) 76-44-95, +7(911) 404-74-55;

ул. Пархоменко, д. 69, г. Петрозаводск, 185002, Россия.

Сидорова Наталья Анатольевна — кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры зоологии и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет».

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины с моргом Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Приходько Андрей Николаевич — начальник государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Бюро судебно-медицинской экспертизы».

Шигеев Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, начальник государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения города Москвы».

Olga S. Lavrukova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Anatomy, Topographical Anatomy, Operative Surgery, Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Petrozavodsk State University.

Contact information: e-mail: olgalavrukova@yandex.ru, tel.: +7(8142)76-44-95, +7(911) 404-74-55;

Parkhomenko str., 69, Petrozavodsk, 185002, Russia.

Natalia A. Sidorova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Zoology and Ecology, Petrozavodsk State University.

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Forensic Medicine with Morgue, S.M. Kirov Military Medical Academy.

Andrey N. Prikhodko — Head, Bureau of Forensic Medical Examination of the Republic of Karelia.

Sergey V. Shigeev — Dr. Sci. (Med.), Head, Bureau of Forensic Medical Examination of the Department of Healthcare of the City of Moscow.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-81-89>

КРИСТАЛЛОГЕННЫЕ СВОЙСТВА СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

А. К. Мартусевич^{1,*}, Л. К. Ковалева², А. Г. Соловьева¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский медицинский исследовательский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603000, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель: изучение кристаллогенного и инициаторного потенциала биосред крыс в норме и при моделировании контактного термического воздействия.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели была применена собственная модель воспроизведения контактного термического ожога, включающая воздействие раскаленной пластиной на спину животного, при этом площадь поражения составляла 20% поверхности тела (глубина ожога — IIIАБ). Данная модель термической травмы воспроизведена у 30 крыс линии Вистар. Через 24 часа после моделирования ожога у животных производился забор крови, в отношении которого осуществлялась оценка кристаллогенных и иницирующих свойств. Спектр примененных в тезиграфическом тесте веществ был стандартным: 0,45; 0,9 и 3% растворы хлорида натрия и 0,1 Н растворы соляной кислоты и гидроксида натрия. Оценку результата собственной и иницированной кристаллизации биологической жидкости производили с использованием собственной системы полуколичественных показателей.

Результаты. Выявлено, что в микропрепаратах высушенной сыворотки крови крыс с термической травмой имеет место существенное угнетение собственной и иницированной различными базисными веществами кристаллизации по сравнению с интактными животными. Это проявляется в значительном снижении индекса структурности фазций (в кристаллоскопическом тесте), также основного тезиграфического коэффициента и коэффициента поясности. Патологический характер наблюдаемых сдвигов кристаллогенных свойств биологической жидкости подчеркивает резкое нарастание степени деструкции кристаллических элементов образцов крыс основной группы.

Вывод. Проведенные исследования позволили установить, что модельная термическая травма у крыс сопровождается существенными сдвигами кристаллостаза организма животного, проявляющимися в существенном изменении кристаллогенных и иницирующих свойств сыворотки крови.

Ключевые слова: термическая травма, сыворотка крови, кристаллизация биокристалломика

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мартусевич А.К., Ковалева Л.К., Соловьева А.Г. Кристаллогенные свойства сыворотки крови крыс при моделировании термической травмы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 81–89. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-81-89>

Поступила 02.04.2019

Принята после доработки 26.04.2019

Опубликована 26.06.2019

CRYSTALLOGENIC PROPERTIES OF THE BLOOD SERUM OF RATS UNDER MODELING A THERMAL INJURY

Andrey K. Martusevich^{1,*}, Lida K. Kovaleva², Anna G. Solovyeva¹

¹Privolzhsky Research Medical University,
Minina sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603000, Russia

²Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To study the crystallogenic and initiating potential of biological fluids in rats under normal conditions and when modeling a contact thermal injury.

Material and methods. To this end, we used our own model of contact thermal burn. This experiment involved the impact of a hot plate on the back of the animal, with the lesion area amounting to 20% of the body surface (3rd degree burn). This model of thermal injury was reproduced in 30 Wistar rats. 24 hours after the burn experiment, the animals were subjected to blood tests. Subsequently, an evaluation of the blood crystallogenic and initiating properties was performed. The range of basic substances used in teziographic tests was rather conventional and included 0.45, 0.9 and 3% sodium chloride solutions, as well as 0.1 N hydrochloric acid and sodium hydroxide solutions. The results of own and initiated crystallization of biological fluids were evaluated using the authors' system of semi-quantitative indicators.

Results. It is found that, in comparison with intact animals, micro-preparations of dried blood serum from rats after thermal trauma demonstrate a significant inhibition of both own crystallization and that initiated by various basic substances. This phenomenon is manifested in a significant decrease in the index of structural facies (in a crystalloscopic test), the main teziographic coefficient and the belt coefficient. The pathological nature of the observed shifts in the crystallogenic properties of biological fluids emphasizes a sharp increase in the degree of destruction demonstrated by the crystalline elements of the blood samples of rats in the main group.

Conclusion. The conducted research shows that a model thermal injury in rats is accompanied by significant shifts in the crystallostasis of an animal organism, which are manifested in a significant change in the crystallogenic and initiating properties of the blood serum.

Keywords: thermal trauma, blood serum, crystallization, biocrystallogics

Conflict of interest: authors declare no conflicts of interests.

For citation: Martusevich A.K., Kovaleva L.K., Solovyeva A.G. Crystallogenic Properties of the Blood Serum of Rats Under Modeling a Thermal Injury. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 81–89. (In Russ., English abstract). DOI: [10.25207 / 1608-6228-2019-26-3-81-89](https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-81-89)

Submitted 02.04.2019

Revised 26.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Современная комбустиология требует наличия четких представлений о патогенетических, саногенетических и адаптивных механизмах организма, активирующихся при значимом термическом воздействии [1, 2]. Их исследование, в свою очередь, невозможно без создания максимально адекватных экспериментальных моделей ожоговой и холодовой травмы [1–3]. Важным аспектом рассматриваемой проблемы является поиск но-

вых диагностических подходов, позволяющих интегрально оценивать состояние биообъекта, в том числе животного, подвергшегося термической травме [1, 3], однако подобные тесты диагностики состояния метаболизма немногочисленны и базируются преимущественно на оценке состояния про- и антиоксидантной систем [4]. Поскольку диагностическое значение данных методов существенно ограничено, представляется целесообразным исследование информативности других методов.

Также в настоящее время широкое распространение получают биокристаллоскопические исследования, относительно которых показана ценность в диагностике патологических состояний у человека [5–9], тогда как у животных данные работы единичны [10, 11]. С другой стороны, сейчас практически отсутствуют четкие количественные сведения о характере кристаллогенеза биосред здоровых лабораторных животных, в частности, крыс. Поэтому целью данного исследования явилось изучение кристаллогенного и инициаторного потенциала биосред крыс в норме и при моделировании контактного термического воздействия.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен на 50 крысах линии Вистар, разделенных на контрольную группу ($n=20$; без манипуляций) и основную ($n=30$), животным которой под комбинированным наркозом моделировали контактный термический ожог спины по собственной методике (площадь поражения составляла 20% поверхности тела (глубина ожога — IIIАБ) [12]. Через 24 часа после моделирования ожога у животных производился забор крови, в отношении которого осуществлялась оценка кристаллогенных и иницирующих свойств. Спектр примененных в тезиграфическом тесте веществ был стандартным: 0,45; 0,9 и 3% растворы хлорида натрия и 0,1 N растворы соляной кислоты и гидроксида натрия. Оценку результата собственной и иницированной кристаллизации биологической жидкости производили с использованием собственной системы полуколичественных показателей, основными среди которых являлись [3, 12]:

1) для кристаллоскопического теста — кристаллизуемость (Кр), индекс структурности (ИС), степень деструкции фации (СДФ) и выраженность краевой зоны образца (Кз);

2) для тезиграфического теста — основной тезиграфический коэффициент (Q), коэффициент поясности (P), параметры СДФ и Кз.

Содержание и уход за животными осуществлялся в соответствии со статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и соблюдении норм «Европейской конвенции по защите позвоночных животных», которые используются в экспериментальных и других научных целях.

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 10.0. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для дальнейших расчетов использовали методы непараметрической статистики: критерий Краскела — Уоллеса с поправкой на множественность методом Бенджамини — Кригера — Иекутиели (ВКУ) с ожидаемой долей ложных отклонений до 5%. Критический уровень значимости (p -value) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

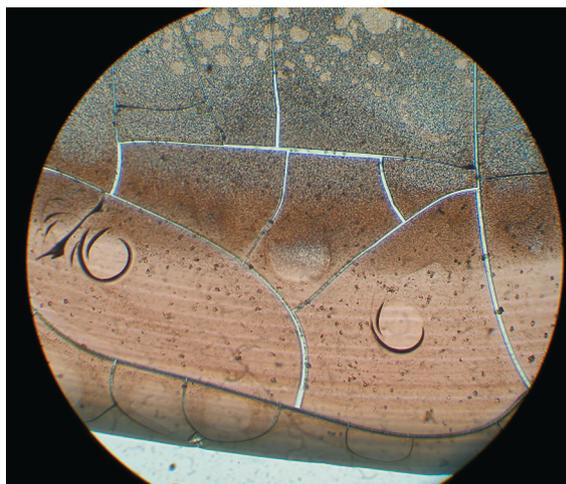
Первичное докритериальное визуальное исследование характера свободного и иницированного кристаллообразования биосубстратов позволило установить, что термическое воздействие существенно трансформирует кристаллогенез биожидкостей, а следовательно, их состав и особенности кристаллопротеома.

Пример кристаллограммы и тезиграмм сыворотки крови крыс по истечении первых суток посттермического периода представлен на рисунке 1. Очевидно, что морфологические сдвиги касаются всех фаций биосубстрата (рис. 1).

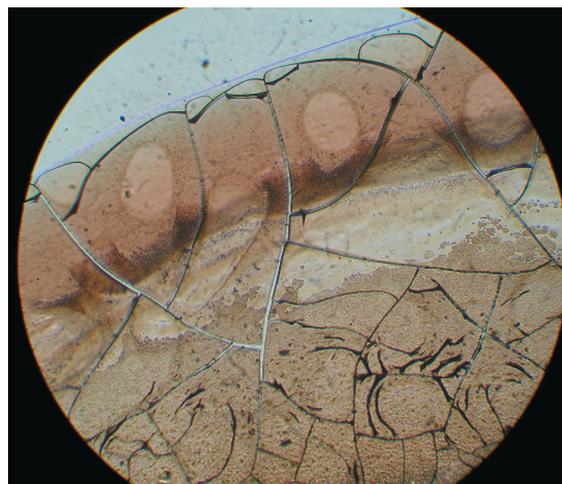
Более подробная оценка сдвигов собственного и иницированного кристаллогенеза биосубстратов возможна при критериальном визуаметрическом анализе микропрепаратов. Показано, что острый посттермический период характеризуется существенным преобразованием кристаллогенного и инициаторного потенциала сыворотки крови крыс.

Так, анализ свободного кристаллогенеза изучаемого биоматериала позволил установить, что через сутки с момента воздействия в кристаллограммах биосреды отмечается появление значимого количества одиночно-кристаллических элементов (рис. 2), что, в свою очередь, находит отражение в снижении индекса структурности и пропорциональном нарастании кристаллизуемости образца по сравнению с уровнем показателей, характерным для здоровых особей ($p<0,05$). Подобные изменения кристаллогенных свойств сыворотки крови животных, в соответствии с нашей концепцией, обусловлены выраженным смещением кристаллопротеома в сторону менее структурированных компонентов (преимущественно белков и нанокристаллов), что, в свою очередь, может быть следствием ожоговой интоксикации, наступающей у животных быстрее, чем у человека.

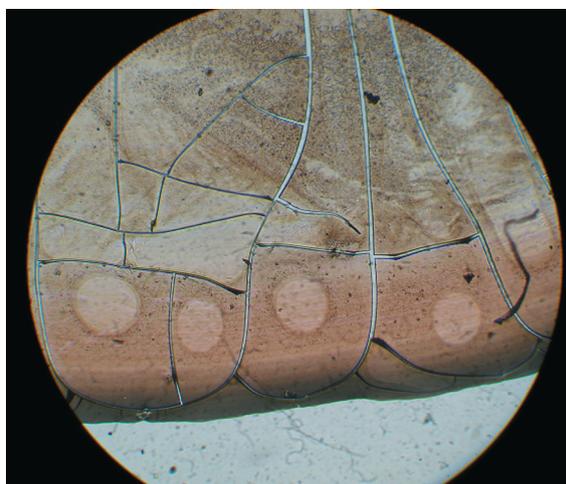
В то же время в образцах дегидратированной крови крыс опытной группы обнаруживается



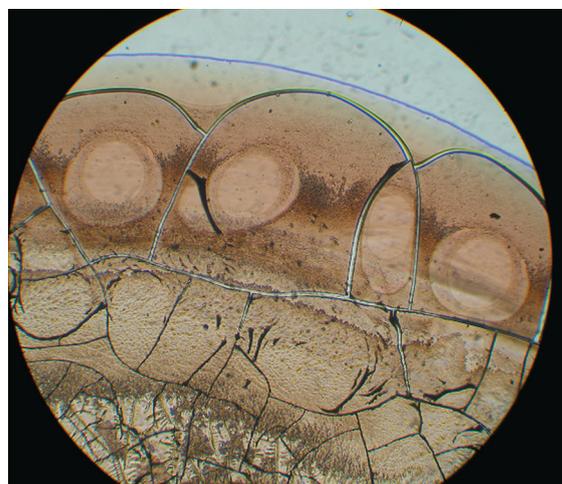
Собственная кристаллизация
Own crystallization



Тезиграфия с 0,45% NaCl
Teziography with 0.45% NaCl



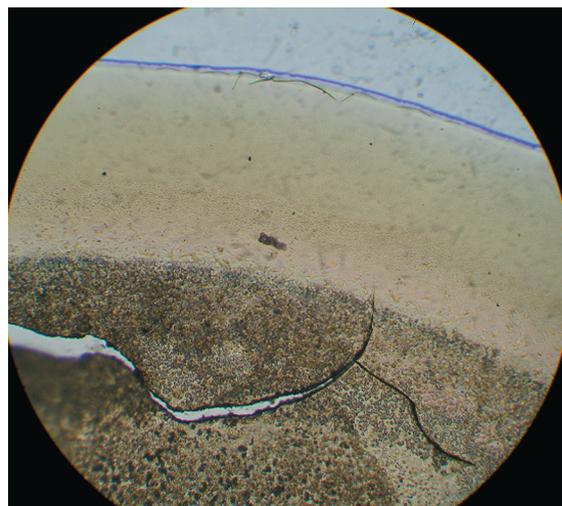
Тезиграфия с 0,9% NaCl
Teziography with 0.9% NaCl



Тезиграфия с 3% NaCl
Teziography with 3% NaCl



Тезиграфия с 0,1 N HCl
Teziography with 0.1 N HCl



Тезиграфия с 0,1 N NaOH
Teziography with 0.1 N NaOH

Рис. 1. Тезиокристаллоскопия сыворотки крови крыс с контактным ожогом (через 24 часа с момента нанесения ожога; ув. $\times 56$).
Fig. 1. Teziocrystalloscopy of blood serum in rats having experienced contact burn (24 h after the burn; magn. $\times 56$).

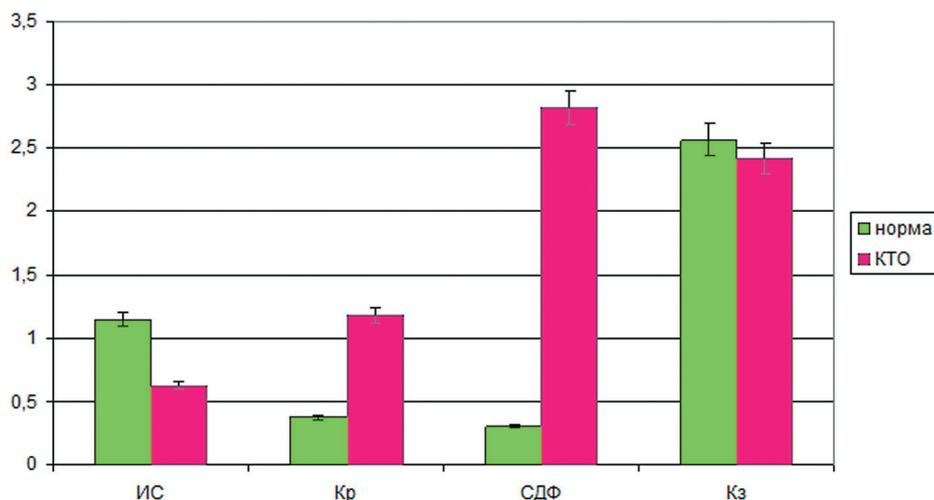


Рис. 2. Особенности собственного кристаллообразования сыворотки крови крыс в норме и при контактном ожоге.

Примечание: 1-е сутки наблюдения; * — уровень статистической значимости различий $p < 0,05$.

Fig. 2. Features of own crystallization of the blood serum under normal conditions and after contact burn

Note: first day after trauma; * — the level of statistical significance of differences $p < 0,05$.

крайне высокий уровень деструкции структурных элементов при неизменной ширине краевой белковой зоны, что косвенно свидетельствует о сохранности протеинового компонента биожидкости на фоне общей перестройки ее органоминерального состава, а также о патологическом характере преобразования кристаллопротеома сыворотки крови в условиях серьезной термической травмы.

Путем критериального анализа результата кристаллоскопии сыворотки крови здоровых и обожженных крыс установлено, что нанесение модельного повреждения приводит к существенному снижению индекса структурности (в 1,83 раза; $p < 0,05$), ассоциированному с выраженным ростом кристаллизруемости биосреды (в 3,19 раза; $p < 0,05$), что свидетельствует о модулирующем влиянии ожоговой токсемии на кристаллогенные свойства биосубстрата, проявляющемся в ингибировании дендритного роста биокристаллов. Это, с одной стороны, косвенно указывает на неорганическую природу выделяемых токсинов (в дополнительно проведенных нами исследованиях были показаны особенности модуляции кристаллогенеза биоматериала в зависимости от химической структуры вводимой токсической субстанции), а с другой стороны, верифицирует факт частичного смещения кристаллопротеома в сторону деполимеризации (преобладающими являются нанокристаллы и кристалломицеллы).

В отношении инициаторного потенциала сыворотки крови животных при контактном ожоге необходимо отметить, что при термическом по-

ражении данный показатель также претерпевает значительные трансформации (рис. 3). Так, умеренное активирующее влияние на кристаллизацию изотонического раствора хлорида натрия, наблюдающееся относительно сыворотки крови здоровых крыс, при контактном ожоге нивелируется, о чем свидетельствует практически полное сближение уровней плотности кристаллических структур в контрольном и опытном образцах тезиграфического теста. Данная тенденция имеет непосредственную статистическую значимость ($p < 0,05$), а также сонаправлена с регрессивной вариацией, отмеченной для коэффициента поясности, косвенно указывающей на преобразование состава биоматериала от исходного преобладания органических компонентов к перенасыщению биосистемы неорганическими веществами, в качестве которых в данном случае выступают токсины.

Аналогичная динамика зарегистрирована и для кристалличности тезиграфического образца изучаемого биосубстрата (рис. 3). Этот параметр, являющийся тезиграфическим аналогом кристаллоскопического индекса структурности, демонстрирует степень негэнтропии дегидратированной биосистемы на основании полуколичественной оценки сложности построения элементов фации. Поэтому снижение уровня данного показателя у обожженных животных в 2,58 раза ($p < 0,05$) по сравнению со значениями, характерными для здоровых животных, в совокупности с предельным нарастанием степени деструкции элементов образца, свидетельствующим

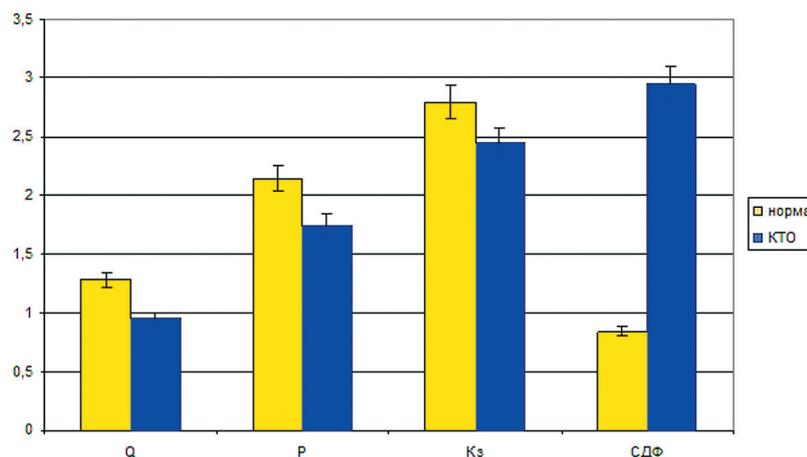


Рис. 3. Иницированный кристаллогенез сыворотки крови здоровых крыс и животных с контактным ожогом.

Примечание: базисное вещество — 0,9% раствор хлорида натрия; * — уровень статистической значимости различий $p < 0,05$.

Fig. 3. Initiated crystallization of the blood serum in healthy rats and in those after thermal injury.

Note: basic substance — 0.9% sodium chloride solution; * — the level of statistical significance of differences $p < 0,05$.

о крайне выраженном нарушении «правильности» кристаллогенеза сыворотки крови, дополнительно подтверждает отмеченную выше тенденцию к ингибированию дендритной кристаллизации.

Возникающая при термическом поражении гипопроотеинемия способствует незначительному уменьшению ширины краевой белковой зоны образца сыворотки крови животных опытной группы по сравнению со здоровыми крысами, но данная тенденция не достигает уровня статистической значимости ($p > 0,05$) вследствие высокой вариабельности концентрации белка в субстрате в норме и особенно в постожоговом периоде. Последний аспект также способствует отсутствию значимых различий по большинству дополнительных параметров, за исключением степени равномерности распределения кристаллических и аморфных элементов по текстуре микропрепарата и четкости формирования границы фации ($p > 0,05$).

Соотношение наиболее информативных критериев тизиграфии изучаемой биосреды в норме и при модельном ожоге представлено на рисунке 3.

Анализ тизиграфической картины сыворотки крови крыс в условиях физиологического (по параметрам pH и осмолярности) макроокружения позволил подчеркнуть реактивность биоматериала, визуализируемую на основании сближения основного тизиграфического коэффициента с единицей (отсутствие значимого влияния на кристаллизацию

базисного соединения), а также выраженную тенденцию к хаотизации фации (увеличение степени ее деструкции) сыворотки крови крыс опытной группы по сравнению с контрольной (в 3,51 раза; $p < 0,05$).

Изучение инициаторного профиля биосубстрата позволило установить (рис. 4, табл. 1), что при нанесении контактного термического воздействия модулирующая активность сыворотки крови крыс, оцениваемая, в частности, по уровню основного тизиграфического коэффициента, в условиях произвольной модуляции макроокружения биокристаллогенеза по параметрам осмолярности и pH существенно и статистически значимо изменяется ($p < 0,05$). В частности, при направленных сдвигах осмолярности исследуемой биосреды крыс с модельной термической травмой происходит дестабилизация ее инициаторного потенциала, а при отклонении уровня pH от нейтрального наблюдается гиперреактивность биосистемы, проявляющаяся в нарастании иницирующих свойств последней относительно уровня здоровых животных ($p < 0,05$).

В целом, кристаллогенные и иницирующие свойства сыворотки крови крыс при модельной ожоговой травме существенно трансформируются, что указывает на четко выраженную тенденцию к деполимеризации компонентов кристаллопротеома. Подобные сдвиги могут быть объяснены химической природой формирующихся фаций с одной стороны и патофизиологическими механизмами ожоговой болезни с дру-

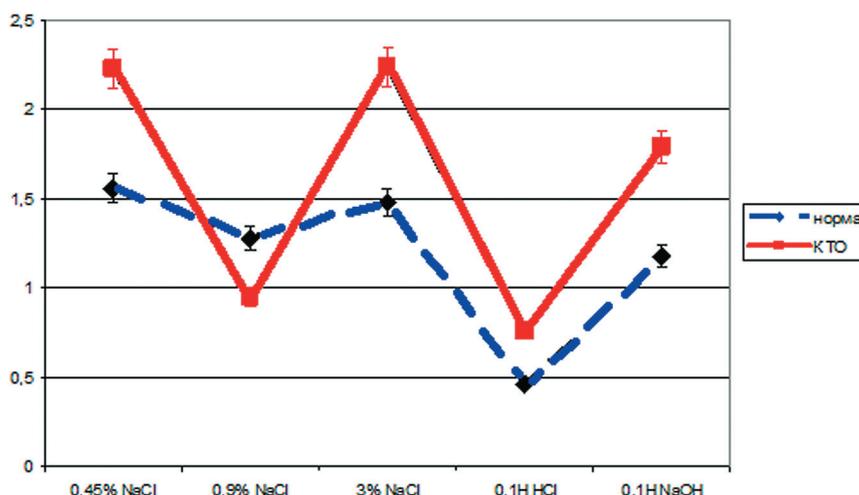


Рис. 4. Инициаторный профиль сыворотки крови здоровых крыс и животных с контактным ожогом относительно 5 базисных веществ.

Примечание: * — уровень статистической значимости различий $p < 0,05$.

Fig. 4. Initiation profile of the blood serum in terms of basic substances for healthy rats and those having experienced thermal injury.

Note: * — the level of statistical significance of differences $p < 0,05$.

Таблица 1. Инициаторный профиль сыворотки крови здоровых крыс и животных с контактным ожогом относительно 5 базисных веществ

Table 1. Initiation profile of the blood serum in terms of 5 basic substances for healthy rats and those having experienced thermal injury

Базисное вещество	Уровень основного тизиграфического коэффициента ($M \pm m$)	
	здоровые крысы — контрольная группа	крысы с ожогом — основная группа
0,45% раствор хлорида натрия	1,54 ± 0,12	2,20 ± 0,16*
0,9% раствор хлорида натрия	1,28 ± 0,10	0,95 ± 0,11*
3% раствор хлорида натрия	0,97 ± 0,09	2,23 ± 0,20*
0,1 Н раствор соляной кислоты	0,48 ± 0,11	0,81 ± 0,10*
0,1 Н раствор гидроксида натрия	1,19 ± 0,12	1,82 ± 0,15*

Примечание: * — уровень статистической значимости различий $p < 0,05$.

Note: * — the level of statistical significance of differences $p < 0,05$.

гой. Известно, что одними из основных звеньев патогенеза ожоговой болезни являются выброс в кровь больших количеств токсических субстанций, в большинстве своем относящихся к белкам и полипептидам, а также сопряженная с этим диспротеинемия [1, 3]. Это обстоятельство непосредственно влияет на состояние органической компоненты биологической жидкости, выступающей в качестве специфической матрицы для образующихся в процессе дегидратации органо-минеральных агрегатов [3, 6, 9, 11]. Нарушение естественной структуры последних, ассоциированное с диспротеинемией, и может рассматриваться как потенциальный механизм преобразования кристаллостаза сыворотки крови при экспериментальной термической травме. Данные явления находят максимальное отражение

в уменьшении линейных размеров формирующихся кристаллических элементов, динамике степени деструкции фаций и выраженности краевой зоны в них.

Закключение

Таким образом, модельная термическая травма у крыс сопровождается существенными сдвигами кристаллостаза организма животного, проявляющимися в существенном изменении кристаллогенных и иницирующих свойств сыворотки крови. Патологический характер наблюдаемых сдвигов кристаллогенных свойств биологической жидкости подчеркивает резкое нарастание степени деструкции кристаллических элементов образцов крыс основной группы.

Список литературы

1. Михин И.В., Кухтенко Ю.В. *Ожоги и отморожения*. Волгоград: Изд-во ВолГМУ; 2012. 87 с.
2. Salibian A.A., Rosario A.T.D., Severo L.A.M., et al. Current concepts on burn wound conversion—A review of recent advances in understanding the secondary progressions of burns. *Burns*. 2016; 42(5): 1025–1035. DOI: 10.1016/j.burns.2015.11.007
3. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Погодин И.Е. Метаболические аспекты ожогового эндотоксикоза. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2009; 1: 30–32.
4. Перетягин С.П., Стручков А.А., Мартусевич А.К., Костина О.В., Лузан А.С. Применение озона как средства детоксикации в раннем периоде ожоговой болезни. *Скорая медицинская помощь*. 2011; 12(3): 39–43.
5. Shatokhina S.N., Aleksandrin V.V., Shatokhina I.S., et al. A Marker of Cerebral Ischemia in Solid State Structures of Blood Serum. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 164(3): 366–370. DOI: 10.1007/s10517-018-3991-3
6. Shatokhina S.N., Aleksandrin V.V., Kubatiev A.A., Shabalin V.N. Blood serum structures integrated assessment of pathophysiological changes in experimental cerebral ischemia. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* 2016; 60(4): 168–173.
7. Kokornaczyk M.O., Trebbi G., Dinelli G., et al. Droplet evaporation method as a new potential approach for highlighting the effectiveness of ultra high dilutions. *Complement Ther. Med.* 2014; 22(2): 333–440. DOI: 10.1016/j.ctim.2014.02.005
8. Kokornaczyk M.O., Baumgartner S., Betti L. Polycrystalline structures formed in evaporating droplets as a parameter to test the action of Zincum metallicum 30c in a wheat seed model. *Homeopathy*. 2016; 105(2): 173–179. DOI: 10.1016/j.homp.2015.10.002
9. Яхно Т.А. Кристаллизация хлорида натрия из высыхающих капель белково-солевых растворов с разным содержанием белка. *Журнал технической физики*. 2015; 85(11): 30–37. DOI: 10.1134/s1063784215110262
10. Супильников А.А., Шатохина С.Н., Нуждин Е.В., Девяткин А.А., Биктагирова И.Р., Шабалин В.Н., Дробышев С.В., Юхимец С.Н. Изучение закономерностей распределения химических элементов в твердофазных структурах сыворотки крови человека и экспериментальных животных по данным рентгеноспектрального микроанализа. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2016; 4(24): 84–94.
11. Kokornaczyk M.O., Dinelli G., Marotti I., et al. Self-organized crystallization patterns from evaporating droplets of common wheat grain leakages as a potential tool for quality analysis. *Scientific World Journal*. 2011; 11: 1712–1725. DOI: 10.1100/2011/937149
12. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Мартусевич А.А., Перетягин П.В. Особенности функционально-метаболической адаптации организма в условиях травматического стресса. *Медицинский альманах*. 2012; 5(24): 175–178.

References

1. Mikhin I.V., Kukhtenko Yu.V. *Ozhogi i otmorozheniya*. Volgograd: Izd-vo VolGМУ; 2012. 87 p. (In Russ.).
2. Salibian A.A., Rosario A.T.D., Severo L.A.M., et al. Current concepts on burn wound conversion—A review of recent advances in understanding the secondary progressions of burns. *Burns*. 2016; 42(5): 1025–1035. DOI: 10.1016/j.burns.2015.11.007
3. Martusevich A.K., Peretyagin S.P., Pogodin I.E. Metabolic aspects of burn endotoxigenesis pathogenesis. *Patologicheskaya Fiziologiya i eksperimental'naya Terapiya*. 2009; 1: 30–32 (In Russ., English abstract).
4. Peretyagin S. P., Struchkov A.A., Martusevich A.K., Kostina O.V., Luzan A.S. Ozone therapy use in detoxication at early period of burn disease. *Skoraya Meditsinskaya Pomoshch'*. 2011; 12(3): 39–43 (In Russ.).
5. Shatokhina S.N., Aleksandrin V.V., Shatokhina I.S., et al. A Marker of Cerebral Ischemia in Solid State Structures of Blood Serum. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 164(3): 366–370. DOI: 10.1007/s10517-018-3991-3
6. Shatokhina S.N., Aleksandrin V.V., Kubatiev A.A., Shabalin V.N. Blood serum structures integrated assessment of pathophysiological changes in experimental cerebral ischemia. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.* 2016; 60(4): 168–173.
7. Kokornaczyk M.O., Trebbi G., Dinelli G., et al. Droplet evaporation method as a new potential approach for highlighting the effectiveness of ultra high dilutions. *Complement Ther. Med.* 2014; 22(2): 333–440. DOI: 10.1016/j.ctim.2014.02.005
8. Kokornaczyk M.O., Baumgartner S., Betti L. Polycrystalline structures formed in evaporating droplets as a parameter to test the action of Zincum metallicum 30c in a wheat seed model. *Homeopathy*. 2016; 105(2): 173–179. DOI: 10.1016/j.homp.2015.10.002
9. Yakhno T.A. Sodium chloride crystallization from drying drops of albumin-salt solutions with different albumin concentrations. *Technical Physics*. 2015; 60(11): 1601–1608. DOI: 10.1134/s1063784215110262
10. Supilnikov A.A., Shatohina S.N., Nuzhdin E.V., Devyatkin A.A., Biktagirova I.R., Shabalin V.N., Drobyshev S.V., Yuhimets S.N. Study of regularities of distribution of chemical elements in solid structures of human and experimental animals serum according to x-ray microanalysis. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ": Reabilitatsiya, Vrach i Zdorov'e*. 2016; 4(24): 84–94 (In Russ., English abstract).

11. Kokornaczyk M.O., Dinelli G., Marotti I., et al. Self-organized crystallization patterns from evaporating droplets of common wheat grain leakages as a potential tool for quality analysis. *Scientific World Journal*. 2011; 11: 1712–1725. DOI: 10.1100/2011/937149
12. Martusevich A.K., Solov'eva A.G., Martusevich A.A., Peretyagin P.V. The peculiarities of functional-metabolic adaptation of the organism in case of traumatic stress. *Meditinskii Al'manakh*. 2012; 5(24): 175–178 (In Russ., English abstract).

Сведения об авторах / Information about the authors

Мартусевич Андрей Кимович* — доктор биологических наук, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский медицинский исследовательский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: cryst-mart@yandex.ru; тел.: +7 (909) 144-91-82;

Верхневолжская наб., д. 18/1, г. Нижний Новгород, 603155, Россия.

Ковалева Лида Константиновна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соловьева Анна Геннадьевна — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории экспериментальной медицины Университетской клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Andrey K. Martusevich* — Dr. Sci. (Med.), Laboratory Head, Laboratory of Medical Biophysics, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: e-mail: cryst-mart@yandex.ru; +7 (909)144-91-82;

Verkhnevolzhskaya nab., 18/1, Nizhny Novgorod, 603155, Russia.

Lida K. Kovaleva — Cand. Sci. (Biol.), Research Assistant, Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University.

Anna G. Solovyeva — Cand. Sci. (Biol.), Laboratory Head, Laboratory of Experimental Medicine, University Clinic, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПЕЧЕНИ КРЫС

Д. А. Стрюков

Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,
кв. 50-летия Обороны Луганска, д. 1 г, г. Луганск, 91045, ЛНР

Аннотация

Цель: изучить гепатопротекторное влияние прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) при проведении локального облучения печени крыс в терапевтических дозах (СОД 30 Гр за 10 фракций).

Материалы и методы. Забор крови выполнялся у животных контрольной группы до начала опыта, и у крыс трех опытных групп — после завершения опыта (через 20 суток). Исследовались: уровень общего билирубина, прямого билирубина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Тесты крови производились на автоматическом клиническом анализаторе Sapphire-400 (Япония, компания Токуо Воеки Ltd). Использовались стандартные комплекты реактивов (Польша, компания Сормау).

Результаты. Проведение лучевой терапии на область печени приводило к эффективному повышению характеристик пигментного обмена, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, активности трансаминаз; уменьшению содержания липопротеидов высокой плотности. Применение прерывистой нормобарической гипоксии вызвало у подопытных животных повышение уровня билирубина, изменения в показателях липидного обмена противоположной направленности по сравнению с животными, получавшими курс лучевой терапии, не изменяло активность трансаминаз. Облучение печени на фоне ПНГ приводило к менее выраженным изменениям биохимических показателей крови, чем в группе животных, которым проводилась только лучевая терапия. Такие изменения в показателях крови крыс можно объяснить радиопротекторным эффектом прерывистой нормобарической гипоксии.

Заключение. Прерывистая нормобарическая гипоксия оказывает нормализующее гепатопротекторное действие при проведении локальной радиотерапии на область печени крыс.

Ключевые слова: лучевая терапия, печень, прерывистая нормобарическая гипоксия, пигментный обмен, липидный обмен, аминотрансферазы

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Стрюков Д.А. Гепатопротекторное воздействие прерывистой нормобарической гипоксии при лучевой терапии печени крыс. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 90–98. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-90-98>

Поступила 05.03.2019

Принята после доработки 17.04.2019

Опубликована 26.06.2019

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIA UNDER THE RADIATION THERAPY OF THE RAT LIVER

Dmitry A. Stryukov

Lugansk State Medical University,
50-letiya Oborony Luganska kv., 1g, Lugansk, 91045, Luhansk People's Republic, Ukraine

Abstract

Aim. To study the effect of intermittent normobaric hypoxia (INH) during local irradiation of the rat liver in therapeutic doses (total focal dose 30 Gy for 10 fractions) on the biochemical parameters of blood serum characterizing liver function.

Materials and methods. Blood sampling in the animals of the control group and in three tested groups was performed prior to the experiment and following the experiment (after 20 days), respectively. The following criteria of hepatocyte toxicity were investigated: the level of the general and direct bilirubin, general cholesterol and triglycerides, high- and low-density lipoproteins, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activity. Blood tests were performed using a Sapphire-400 (Tokyo Boeki Ltd, Japan) automatic clinical analyzer with the standard Cormay (Poland) sets of reactants.

Results. The experiment showed that the local radiation therapy on the liver region led to a growth in the indicators of pigment exchange, total cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides and transaminase activity. At the same time, the high-density lipoprotein level decreased. In the tested animals, INH application caused an increase in the bilirubin level and a change in lipid exchange indicators of the opposite direction in comparison with the animals receiving radiation therapy. INH did not change the transaminase activity. Liver radiation against the INH background led to less pronounced changes in blood biochemical indicators than in the group of animals having received exclusively radiation therapy. Such changes in blood indicators can be explained by a radioprotective effect of intermittent normobaric hypoxia.

Conclusion. Intermittent normobaric hypoxia has a normalizing effect on the blood biochemical indices when performing local radiation therapy on the liver region.

Keywords: radiation therapy, liver, intermittent normobaric hypoxia, pigment exchange, lipid exchange, aminotransferases

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

For citation: Stryukov D.A. Hepatoprotective Effect of Intermittent Normobaric Hypoxia Under the Radiation Therapy of the Rat Liver. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 90–98. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-90-98>

Submitted 05.03.2019

Revised 17.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Невзирая на непрерывное развитие способов излучения онкологической патологии печени, исследование новых средств остается важным [1–3]. Одним из перспективных направлений радиотерапии является использование гипокситерапии для повышения сопротивляемости организма при радиационном воздействии. Обязательным условием для таких исследований является мониторинг функционального состояния печени, а также изучение адаптационных эффектов, вызванных дозированной гипоксией при воздействии ионизирующего

излучения на область печени [4, 5]. Многочисленные исследования показали, что адаптация к гипоксии вызывает множественные биологические эффекты на уровне всего организма [6–8]. Сравнение этих эффектов позволяет найти наиболее рациональную аккомпанементную терапию для лучевой терапии злокачественных опухолей печени. Наряду с этим данные, касающиеся изучения влияния прерывистой нормобарической гипоксии на организм при лучевом поражении печени, не полностью представлены в доступной литературе, что делает данную работу актуальной.

Цель исследования: изучить гепатопротекторный эффект прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) при проведении локального облучения печени крысы в терапевтических дозах.

Материалы и методы

В эксперименте, который проводился в течение 20 дней, приняли участие 60 белых беспородных взрослых лабораторных крыс-самцов массой 220–280 г. Содержание и уход за животными осуществлялся в соответствии со статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных» (1985), приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и соблюдении норм «Европейской конвенции по защите позвоночных животных», которые используются в экспериментальных и других научных целях.

Животные были разделены на 4 равные группы по 15 крыс (контрольная группа — КГ; три опытные группы — ОГ).

Животные ОГ 1 подвергались воздействию ПНГ по методике, предложенной Р.Б. Стрелковым [9]. Животные ОГ 2 прошли курс локальной лучевой терапии (ЛТ) на область печени (СОД 30 Гр для 10 фракций). Животным ОГ 3 проводилась ЛТ на фоне ПНГ. Более подробно методика описана в предыдущей нашей статье [10]. Забор крови для биохимического анализа производили у животных КГ до начала эксперимента и у крыс трех ОГ после окончания эксперимента (через 20 дней). В соответствии с целью работы были изучены: общий (БО) и прямой билирубин (БП), общий холестерин (ХО) и триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛВП), липопротеины низкой плотности (ЛНП), активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Анализы крови проводили на автоматическом клиническом анализаторе Sapphire-400 (Япония, Tokyo Boeki Ltd) с использованием стандартного набора реагентов от польской компании Cormay.

Оценка полученных результатов проводилась с помощью методов статистики с использованием табличного редактора Microsoft Excel и системы для статистического анализа данных Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения количественных данных в группах осуществляли с использованием критерия Шапиро — Уилка.

Количественные данные в группах проверялись на нормальное распределение с использо-

ванием критерия Шапиро — Уилка, а при подтверждении распределения Гаусса данные анализировались с использованием параметрических статистических методов. Количественные характеристики оценивались с использованием среднего арифметического (M), стандартного отклонения отклонения (σ), тестирование статистической гипотезы проводилось с использованием t -критерия Стьюдента (для анализа образцов с распределением, близким к нормальному).

Оценку размера эффекта воздействия ПНГ и ЛТ проводили с помощью стандартизованной разности средних (коэффициент Коэна — КК), которая определялась как отношение разностей между исходными средними значениями и полученными после экспериментального воздействия к суммарному стандартному отклонению. Согласно Cohen (1992), если размер эффекта не превышает 0,2, говорят о слабом эффекте терапии, если он оказывается равным 0,5 — говорят об эффекте средней силы, и если он превышает 0,8 — то говорят о большом эффекте воздействия. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости был принят равным 5%, то есть нулевая гипотеза была отвергнута при $p < 0,05$ [11].

Результаты и обсуждение

В процессе проведения опыта у всех подопытных и контрольных крыс клиническое состояние не выходило за границы физиологической нормы, потребление корма и воды также соответствовало обычным потребностям.

Содержание как прямого, так и общего билирубина во всех ОГ к окончанию опыта (на 20-й день) по соотношению с данными КГ было статистически значимо ($p \leq 0,001$) увеличенным (табл. 1, рис. 1 а).

Однако наиболее выраженным было изменение этих показателей у животных ОГ 2, прошедших курс ЛТ. У крыс ОГ 3, у которых ЛТ проводилась на фоне ПНГ, также было увеличенное содержание билирубина, но оно было статистически значимо ($p \leq 0,001$) меньшим, чем в ОГ 2, но большим, чем в ОГ 1.

К 20-м суткам опыта содержание общего холестерина и триглицеридов статистически значимо ($p \leq 0,001$) было меньше в ОГ 1, больше в ОГ 2 и ОГ 3, чем исходно в КГ. При этом в ОГ 3 эти показатели были статистически значимо ($p \leq 0,001$) меньше, чем в ОГ 2, но больше, чем в ОГ 1 (табл. 1, рис. 1 в). Изменения содержания липопротеидов разной плотности в ОГ носили разнонаправленный характер. Так, липопротеиды высокой плотности повышались в ОГ 1,

Таблица 1. Биохимические показатели крови крыс опытных и контрольной групп
Table 1. Blood biochemical parameters of rats in the experimental and control groups

Показатели	Исходные КГ М±σ	20-е сутки		
		ОГ1 М±σ	ОГ2 М±σ	ОГ3 М±σ
БО (мг/дл)	1,25±0,35	2,63±0,56*	74,45±17,56* ^Δ	9,71±2,21* ^{Δ#}
БП (мг/дл)	0,12±0,03	0,55±0,17*	44,31±17,55* ^Δ	1,47±0,58* ^{Δ#}
ХО (ммоль/л)	1,77±0,23	1,08±0,22*	2,79±0,33* ^Δ	2,09±0,16* ^{Δ#}
ЛВП (моль/л)	0,81±0,07	1,24±0,07*	0,46±0,12* ^Δ	0,75±0,08* ^{Δ#}
ЛНП (моль/л)	0,57±0,09	0,36±0,07*	0,78±0,07* ^Δ	0,66±0,08* ^{Δ#}
ТГ (ммоль/л)	0,93±0,12	0,43±0,08*	2,57±2,00* ^Δ	0,90±0,22* ^{Δ#}
АлАТ (Е/л)	62,57±4,33	61,80±2,99	449,50±63,60* ^Δ	75,04±6,49* ^{Δ#}
АсАТ (Е/л)	49,32±4,36	49,47±2,77	290,91±74,20* ^Δ	61,87±10,14* ^{Δ#}

Примечание: м* — статистически значимые ($p \leq 0,001$) отличия показателей в конце эксперимента от исходных в КГ; ^Δ — от ОГ1; # — от ОГ2. КГ — контрольная группа, ОГ — опытные группы, БО — общий билирубин, БП — прямой билирубин, ХО — общий холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

Note: m* — statistically significant ($p \leq 0,001$) differences of the indicators at the end of the experiment from the initial values in the control group; ^Δ — from EG 1; # — from EG 2. CG — control group, EG — experimental groups, GB — general bilirubin, DB — direct bilirubin, GC — general cholesterol, HDL — high-density lipoproteins, LDL — low-density lipoproteins, TG — triglycerides, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase.

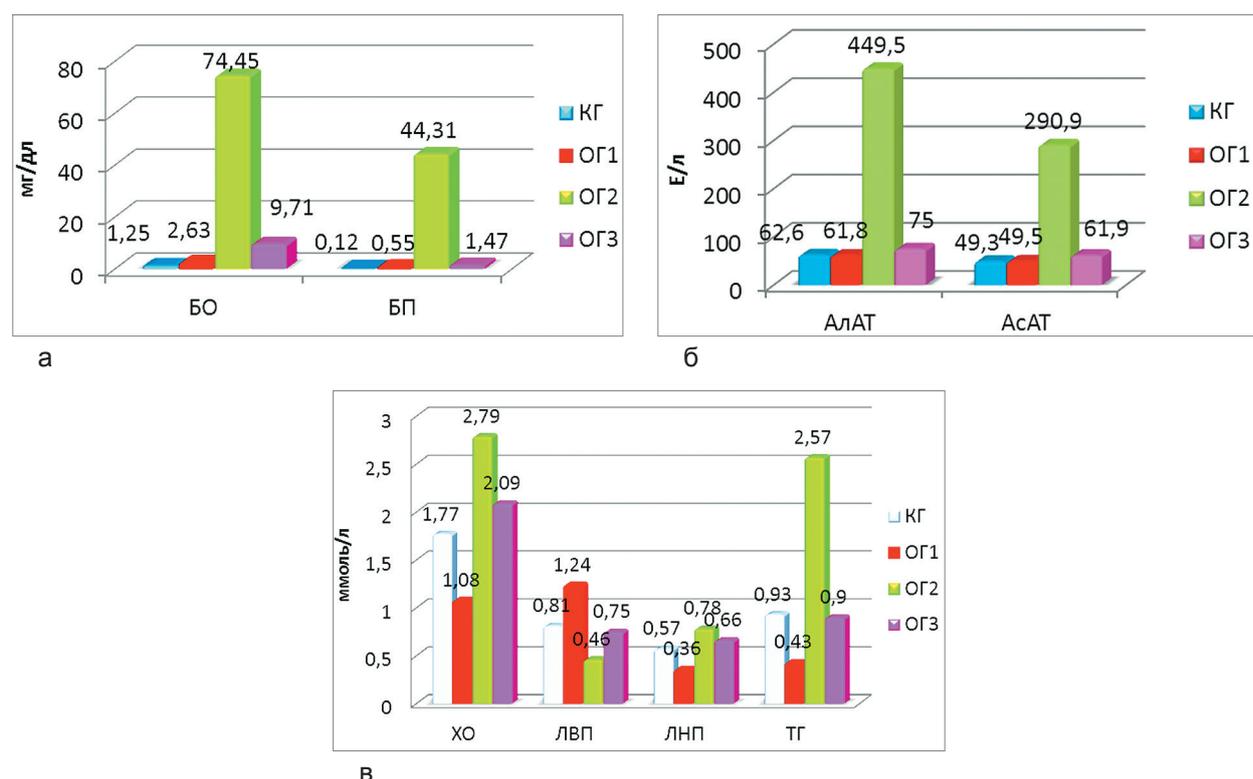


Рис. 1. Изменения содержания в крови крыс опытных групп (ОГ) показателей пигментного (а), липидного обмена (в) и активности ферментов (б) в процессе эксперимента в сравнении с данными интактных животных контрольной группы (КГ). БО — билирубин общий, БП — билирубин прямой, ХО — общий холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

Fig.1. Changes in the content of pigment (а), lipid (в) metabolism and enzyme activity (б) indicators during the experiment in the experimental groups (EG) compared to the intact animals of the control group (CG). GB — general bilirubin, DB — direct bilirubin, GC — general cholesterol, HDL — high density lipoproteins, LDL — low density lipoproteins, TG — triglycerides, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase.

снижались в ОГ 2 и приближались к исходным значениям в ОГ 3. Липопротеиды низкой плотности, наоборот, в ОГ 1 понижались, в ОГ 2 — повышались, а в ОГ 3 — приближались к исходным значениям (табл. 1, рис. 1 в).

Активность аминотрансферазы на 20-е сутки эксперимента статистически значимо не изменялась ($p \geq 0,05$) в ОГ 1, значимо ($p \leq 0,0001$) увеличивалась в ОГ 2, была увеличенной в ОГ 3 по сравнению с данными КГ и ОГ 1, но значимо ниже ($p \leq 0,0001$), чем в ОГ 2 (табл. 1, рис. 1 б).

Оценка размера действия ПНГ и ЛТ на исследуемые характеристики крови у подопытных крыс проводилась при помощи коэффициента Коэна (КК) (табл. 2).

Воздействие ПНГ на изменения показателей пигментного обмена было высокоэффективным как для общего (КК=1,6), так и для прямого (КК=3,0) билирубина. Воздействие ЛТ на показатели пигментного обмена оказало значимо больший эффект, нежели ПНГ: КК 5,9 для общего и 3,6 для прямого билирубина. В опытной группе, где проводилась ЛТ на фоне ПНГ, эффект воздействия был значимо более выражен по сравнению с группой, где проводилась только ПНГ, но ниже, чем в группе, где проводилась только ЛТ: КК=3,7 для общего билирубина и КК=3,2 для прямого (табл. 2, рис. 2 а).

Продуктивность изменений характеристик липидного обмена при действии ПНГ (ОГ 1) была высокой для уменьшения холестерина (КК= -0,9), ЛНП (КК= -0,8) и средней для триглицеридов (КК= -0,6), а увеличение ЛВП было высокоэффективным (КК=1,5). Воздействие ЛТ (ОГ 2) приводило к противоположным изменениям: высокоэффективное увеличение холестерина (КК=0,9) и триглицеридов (КК=1,2), уменьшение ЛВП (КК= -1,1), увеличение ЛНП было средней эффективности (КК=0,6). При комбинированном воз-

действии ЛТ на фоне ПНГ (ОГ 3) наблюдалось малоэффективное изменение всех показателей (для ХО КК=0,2; для ЛВП КК= -0,3; для ЛНП КК=0,4 и для ТГ КК=0,0) (табл. 2, рис. 2 в).

Оценка размера действия ПНГ (ОГ 1) на ферментную активность у экспериментальных крыс при помощи коэффициента Коэна продемонстрировала, что к 20-м суткам изменение активности трансаминаз было низким: КК=0,1 для АлАТ, и 0,2 для АсАТ. Расчет действия ЛТ (ОГ 2) на активность ферментов показал эффективно-значимое увеличение как для АлАТ (КК=8,2), так и для АсАТ (КК=4,5). При комбинированном воздействии ЛТ на фоне ПНГ (ОГ 3) наблюдалось эффективно увеличение активности трансаминаз (для АлАТ КК=1,2, для АсАТ КК=0,9) (табл. 2, рис. 2 б).

В итоге показатели, полученные во время эксперимента, демонстрируют, что курс локальной лучевой терапии на область печени (ОГ 2) приводил к следующим изменениям биохимических показателей крови экспериментальных животных: эффективное увеличение показателей пигментного обмена, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов; значимое увеличение активности трансаминаз; уменьшение содержания липопротеидов высокой плотности. Полученные результаты в данной группе животных указывают на развитие холестаза и нарушение функции гепатоцитов, что может быть следствием некротических изменений печени [12].

В группе животных, которым проводилась гипокситерапия (ОГ 1), наблюдались следующие изменения биохимических показателей крови. Уровень билирубина эффективно повышался; изменения в показателях липидного обмена имели обратную направленность по соотношению с ОГ 2 (уменьшение содержания общего холестерина, липопротеидов низкой плотности

Таблица 2. Оценка эффективности изменений биохимических показателей крови крыс опытных групп, выраженная с помощью коэффициента Коэна

Table 2. Evaluation of the effectiveness of changes in the biochemical blood parameters of rats in the experimental groups, expressed using the Cohen coefficient

Показатели	Коэффициент Коэна		
	ОГ 1	ОГ 2	ОГ 3
Билирубин общий (мг/дл)	1,6	5,9	3,7
Билирубин прямой (мг/дл)	3,0	3,6	3,2
ХО (ммоль/л)	-0,9	0,9	0,2
ЛВП (ммоль/л)	1,5	-1,1	-0,3
ЛНП (ммоль/л)	-0,8	0,6	0,4
ТГ (ммоль/л)	-0,6	1,2	0,0
АлАТ (Е/л)	0,1	8,2	1,2
АсАТ (Е/л)	0,2	4,5	0,9

Примечание: см. табл. 1.

Note: see table 1.

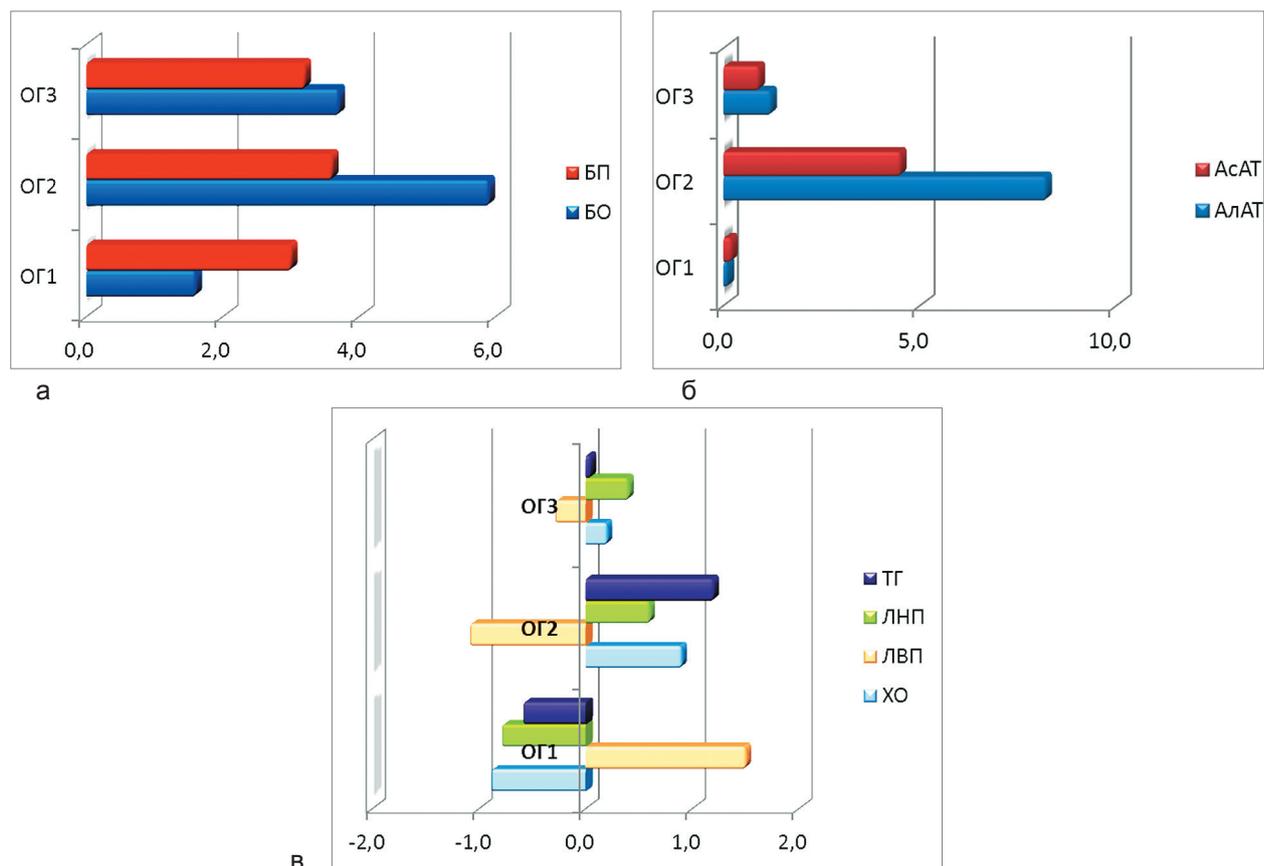


Рис. 2. Эффективность изменения содержания в крови крыс опытных групп (ОГ) показателей пигментного (а), липидного (в) обмена и активности ферментов (б) в процессе эксперимента, выраженная с помощью коэффициента Коэна. БО — билирубин общий, БП — билирубин прямой, XO — общий холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

Fig. 2. The effectiveness of changes in pigment (a), lipid (в) metabolism and enzyme activity (б) during the experiment in the experimental groups (EG), expressed using the Cohen coefficient. GB — general bilirubin, DB — direct bilirubin, GC — general cholesterol, HDL — high density lipoproteins, LDL — low density lipoproteins, TG — triglycerides, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase.

и триглицеридов, повышение липопротеидов высокой плотности). Активность трансаминаз эффективно значимо не изменялась. Полученные данные совпадают с данными других исследователей и свидетельствуют о развитии адапционных и метаболических резервов организма при проведении курса прерывистой нормобарической гипоксии. Известно, что при воздействии ПНГ происходит адаптация клеточных структур в новых условиях функционирования (накопление недоокисленных продуктов), которая сопровождается активацией синтеза белков, что способствует модификации структуры и свойств макромолекул, создает запас прочности биохимических реакций и возможность их полноценного протекания в условиях пониженного содержания кислорода. В результате включения всех вышеперечисленных механизмов в организме стимулируются процессы, улучшающие функционирование тканей и органов. Также происходит

повышение активности антиоксидантной системы — системы защиты клеточных мембран. ПНГ снижает активность перекисного окисления липидов в клеточных мембранах [13, 14].

При проведении облучения на область печени в СОД 30 Гр на фоне ПНГ (ОГ 3) у экспериментальных животных наблюдались менее выраженные изменения биохимических показателей крови, чем в группе, которым проводилась только лучевая терапия (ОГ 2). Уровень общего билирубина повышался в 6,6 раза (в ОГ 2 — в 62,6 раза); уровень прямого билирубина повышался в 12,4 раза (в ОГ 2 — в 491,1 раза). Показатели липидного обмена и активность трансаминаз находились в пределах нормы. Такие изменения исследуемых параметров крови можно объяснить радиопротекторным эффектом прерывистой нормобарической гипоксии, на что указывают и другие исследователи [15–17].

Проанализировав данные эксперимента, можно сделать вывод о нормализующем действии прерывистой нормобарической гипоксии на биохимические показатели крови экспериментальных животных при проведении локальной радиотерапии на область печени.

Заключение

Проведение прерывистой нормобарической гипоксии у крыс приводит к увеличению показателей пигментного обмена, уменьшению общего холестерина и липопротеидов низкой плотности при значительном увеличении липопротеидов высокой плотности.

Локальная лучевая терапия на печень крыс в дозе СОД 30 Гр приводит к значительному увеличению общего и прямого билирубина, активности АЛТ и АсАТ на фоне увеличения факторов атерогенности крови.

Применение локальной лучевой терапии печени крыс на фоне прерывистой нормобарической гипоксии сопровождалось компенсацией выявленных изменений с незначительными их изменениями по сравнению с контролем, что указывает на гепатопротекторный эффект прерывистой нормобарической гипоксии и обосновывает возможность ее использования в качестве терапии сопровождения при проведении курса радиотерапии на печень.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Смертность от злокачественных новообразований населения России и странах СНГ в 2012 г.* М.: Издательская группа РОНЦ; 2014. 226 с.
2. Белкина С.В., Петин В.Г. Прогнозирование повышения радиочувствительности клеток млекопитающих при последовательном применении гипертермии и ионизирующего излучения. *Российский биотерапевтический журнал.* 2014; 13(3): 65–69.
3. Некласова Н.Ю., Жаринов Г.М., Гребенюк А.Н. Модификация радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей при лучевой терапии злокачественных новообразований. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2014; 54(6): 597–605. DOI: 10.7868/S0869803114060095
4. Янко Р.В., Березовский В.А., Чака Е.Г., Левашов М.И., Плотнокова Л.Н., Литовка И.Г. Морфофункциональная характеристика гепатоцитов нормотензивных и гипертензивных крыс после воздействия прерывистой нормобарической гипоксии. *Regul. Mech. Biosyst.* 2017; 8(2): 265–270. DOI: 10.15421/021741
5. Ключникова Е.А., Аббазова Л.В., Лоханникова М.А., Ананьев С.С., Павлов Д.А., Балыкин М.В. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017; 4: 155–163. DOI: 10.23648/UMB.2017.28.8755
6. Нурмухамбетов А.Н., Рыспекова Н.Н., Балабекова М.К., Аканов А.А. Современные молекулярные механизмы адаптации к гипоксии (обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* 2013; 5(1): 184–190.
7. Шустов Е.Б., Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Станкова Н.В., Ревякин А.О., Матвеев Е.Л., Ким А.Е., Шуленин Н.С. Гипоксия физической нагрузки: изучение у человека и лабораторных животных. *Биомедицина.* 2014; 4: 4–16.
8. Richard N.A., Sahota I.S., Winder N., Ferguson S., Sheel A.W., Koehle M.S. Richard N.A. Acute mountain sickness, chemosensitivity and cardio-respiratory responses in humans exposed to hypobaric and normobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2014; 116(7): 945–952. DOI: 10.1152/jappphysiol.00319.2013
9. Караш Ю.М., Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. *Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации.* М.: Медицина; 1988. 362 с.
10. Стрюков Д.А., Тананакина Т.П. Состояние периферической крови у крыс при проведении курса лучевой терапии на печень, проводимого на фоне прерывистой нормобарической гипоксии. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2016; 6(4): 44–51.
11. Ланг Т.А., Сесик М. *Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов.* М.: Практическая медицина; 2011. 480 с.
12. Щупак А.Ю., Пучков Ю.Б. Особенности изменений в паренхиме печени при остром токсическом гепатите по данным патоморфологического исследования. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2015; 3: 22–25.
13. Малах О.Н. Влияние предварительной гипобароадаптации на морфофункциональное состояние печени экспериментальных животных при токсическом воздействии. *Вестник Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта.* 2008; 1(47): 155–159.
14. Li P., Wu J., Zhao L., Feng X.W. Effects and relationship of intermittent hypoxia on serum lipid levels, hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1, and hypoxia-inducible factor 1alpha. *Sleep Breath.* 2016. 20(1): 167–173. DOI: 10.1007/s11325-015-1200-4
15. Балыкин М.В., Зайнеева Р.Ш., Каманина Т.В., Васильева Е.В., Жарков А.В. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на кардиореспираторную систему и биохимический состав крови у лиц зрелого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014; 3: 60–66.

16. Mathias D., Mitchel R.E.J., Barclay M., Wyatt H., Bugden M., Priest N.D., Whitman S.C., Scholz M., Hildebrandt G., Kamprad M., Glasow A. Correction: low-dose irradiation affects expression of inflammatory markers in the heart of ApoE $-/-$ mice. *PLoS One*. 2016; 11(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0157616
17. Rosen E.M., Day R., Singh V.K. New approaches to radiation protection. *Front. Oncol.* 2015; 4: 381. DOI: 10.3389/fonc.2014.00381

References

- Davydov M.I., Aksel' E.M. *Mortality from malignant neoplasms in Russia's population and CIS countries in 2012*. Moscow: RONTs; 2014. 226 p. (In Russ.).
- Belkina S.V., Petin V.G. Prognosis of the mammalian cell radiosensitivity increase under sequential action of hyperthermia and ionizing radiation. *Rossiiskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2014; 13(3): 65–69 (In Russ., English abstract).
- Neklasova N.Yu., Zharinov G.M., Grebenyuk A.N. Modification of Radiosensitivity in Malignant and Normal Tissues during Radiotherapy of Malignant Neoplasms. *Radiatsionnaya Biologiya. Radioekologiya*. 2014; 54(6): 597–605 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7868/S0869803114060095
- Yanko R.V., Berezovskii V.A., Chaka E.G., Levashov M.I., Plotnikova L.N., Litovka I.G. Morphofunctional characteristics of hepatocytes after exposure to intermittent normobaric hypoxia in normotensive and hypertensive rats. *Regul. Mech. Biosyst.* 2017; 8(2): 265–270 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15421/021741
- Klyuchnikova E.A., Abbazova L.V., Lokhannikova M.A., Anan'ev S.S., Pavlov D.A., Balykin M.V. Effect of intermittent normobaric hypoxia on systemic hemodynamics, biochemical blood composition and physical performance in elderly people. *Ul'yanovskii Mediko-Biologicheskii Zhurnal*. 2017; 4: 155–163 (In Russ., English abstract). DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8755
- Nurmukhambetov A.N., Ryspekova N.N., Balabekova M.K., Akanov A.A. Modern molecular mechanisms of adaptation to hypoxia (literature review). *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo Meditsinskogo Universiteta*. 2013; 5(1): 184–190 (In Russ.).
- Shustov E.B., Karkishchenko N.N., Karkishchenko V.N., Kapanadze G.D., Stankova N.V., Revyakin A.O., Matveenko E.L., Kim A.E., Shulenin N.S. Hypoxia of physical activity: studying at the athletes and laboratory animals. *Biomeditsina*. 2014; 4: 4–16 (In Russ., English abstract).
- Richard N.A., Sahota I.S., Winder N., Ferguson S., Sheel A.W., Koehle M.S. Richard N.A. Acute mountain sickness, chemosensitivity and cardio-respiratory responses in humans exposed to hypobaric and normobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2014; 116(7): 945–952. DOI: 10.1152/jappphysiol.00319.2013
- Karash Yu.M., Strelkov R.B., Chizhov A.Ya. *Normobaric hypoxia in treatment, prevention and rehabilitation*. Moscow: Meditsina; 1988. 362 p. (In Russ.).
- Stryukov D.A., Tananakina T.P. The state of peripheral blood in rats in the course of radiotherapy of the liver conducted on the background of normobaric hypoxia. *Krymskii Zhurnal Eksperimental'noi i Klinicheskoi Meditsiny*. 2016; 6(4): 44–51 (In Russ.).
- Lang T.A., Sesik M. *Kakopisyvat' statistiku v meditsine. Annotirovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov*. M.: Prakticheskaya meditsina; 2011. 480 p. (In Russ.).
- Shchupak A.Yu., Puchkov Yu.B. Characteristics of changes in liver parenchyma in acute toxic hepatitis according to data of pathomorphological studies. *Dal'nevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal*. 2015; 3: 22–25 (In Russ., English abstract).
- Malakh O.N. Influence of a preliminary hypobaroadaptation on a morphofunctional state of the liver of experimental animals by toxic effect. *Vesnik Vitsebskaga Dzyarzhaynaga Universiteta*. 2008; 1(47): 155–159 (In Russ.).
- Li P., Wu J., Zhao L., Feng X.W. Effects and relationship of intermittent hypoxia on serum lipid levels, hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1, and hypoxia-inducible factor 1 α . *Sleep Breath*. 2016. 20(1): 167–173. DOI: 10.1007/s11325-015-1200-4
- Balykin M.V., Zaineeva R.Sh., Kamanina T.V., Vasil'eva E.V., Zharkov A.V. Effect of intermittent normobaric hypoxia on the cardiorespiratory system and the biochemical composition of the blood in middle-aged adults. *Ul'yanovskiy Mediko-biologicheskii Zhurnal*. 2014; 3: 60–66 (In Russ., English abstract).
- Mathias D., Mitchel R.E.J., Barclay M., Wyatt H., Bugden M., Priest N.D., Whitman S.C., Scholz M., Hildebrandt G., Kamprad M., Glasow A. Correction: low-dose irradiation affects expression of inflammatory markers in the heart of ApoE $-/-$ mice. *PLoS One*. 2016; 11(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0157616
- Rosen E.M., Day R., Singh V.K. New approaches to radiation protection. *Front. Oncol.* 2015; 4: 381. DOI: 10.3389/fonc.2014.00381

Сведения об авторе / Information about the author

Стрюков Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры физиологии Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки».

Контактная информация: e-mail: stryukov@mail.ru, тел.: +38 (099) 711-33-71;

ул. Коцюбинского, д. 27, кв. 192, г. Луганск, 91055, ЛНР.

Dmitry A. Stryukov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Physiology, Lugansk State Medical University.

Contact information: e-mail: stryukov@mail.ru, tel.: +38 (099) 711-33-71;

Kotsyubinskogo str., 27-192, Lugansk, 91055, LPR.

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-99-107>

ГЕНДЕРНО-ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ПРИКРЕПЛЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ТЕРРИТОРИАЛЬНОЙ ПОЛИКЛИНИКИ КРАСНОДАРА

Е. В. Болотова¹, А. В. Концевая², И. В. Ковригина^{3,*}, Л. П. Люберицкая⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петроверигский пер., д. 10, г. Москва, 101990, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

⁴ Федеральное казенное учреждение «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Краснодарскому краю» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, ул. Чапаева, д. 58, г. Краснодар, 350000, Россия

Аннотация

Цель: изучение гендерно-возрастных особенностей смертности от болезней системы кровообращения (БСК) и отдельных нозологических форм за 2015 и 2018 годы среди прикрепленного для оказания первичной медико-санитарной помощи населения к амбулаторно-поликлиническому отделению ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Материалы и методы. Изучена смертность от БСК с учетом гендерно-возрастных особенностей среди контингента взрослого населения по данным из карт амбулаторного пациента умерших пациентов (форма 025/у), выписок из протоколов патологоанатомического исследования, данных медицинских свидетельств о смерти за 2015 и 2018 годы. Рассчитаны нестандартизированные (НСПС) и стандартизированные (СПС) показатели смертности.

Результаты. Смертность от всех причин по медицинской организации (МО) в 2015 г. составила 6,2 на 1000 населения; общее число смертей от БСК в 2015 г. — 49,6%. НСПС от БСК составил 307,81 на 100 тыс. населения, в том числе, НСПС от цереброваскулярных болезней (ЦВБ) — 44,68; от ишемической болезни сердца (ИБС) — 129,08; от инфаркта миокарда — 4,96. СПС от БСК составила 201,96, из них у мужчин — 70,58, у женщин — 131,38. Первое ранговое место в структуре смертности от БСК в 2015 году занимали хронические формы ИБС — 41,94%; второе ранговое место (35,48%) — диагнозы, требующие дополнительной интерпретации и изучения первичной медицинской документации (нечетко определенные причины смерти); а третье (14,52%) — смертность от ЦВБ. В 2018 году первое ранговое место занимали хронические формы ИБС — 47,54%; второе место — смертность от ЦВБ (36,21%); третье место (16,39%) — другие заболевания (коды МКБ I26, I71.1, R00.8).

Заключение. Показана необходимость большего внимания со стороны кардиологических и терапевтических служб первичной медико-санитарной помощи в кодировании причин смерти от БСК.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, возраст, пол, смертность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Болотова Е. В., Концевая А. В., Ковригина И. В., Люберецкая Л. П. Гендерно-возрастные особенности смертности от болезней системы кровообращения на примере прикрепленного населения территориальной поликлиники Краснодара. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 99–107. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-99-107>

Поступила 10.04.2019

Принята после доработки 24.04.2019

Опубликована 26.06.2019

AGE/SEX-SPECIFIC MORTALITY RATES FROM CIRCULATORY SYSTEM DISEASES AMONG OUTPATIENTS OF A KRASNODAR POLYCLINIC

Elena V. Bolotova¹, Anna V. Kontsevaya², Irina V. Kovrigina^{3,*},
Larisa P. Lyuberitskaya⁴

¹Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²National Medical Research Centre for Preventive Medicine,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990, Russia

³Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky,
Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai,
1 Maya str., 67, Krasnodar, 350086, Russia

⁴Main Bureau of Medical and Social Expertise in Krasnodar Krai,
Chapayeva str., 58, Krasnodar, 350000, Russia

Abstract

Aim. In this work, we undertook a study of age/sex-specific mortality rates from circulatory system diseases and certain nosological forms in 2015 and 2018 among outpatients of Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 delivering primary healthcare services.

Materials and methods. We studied age/sex-specific mortality rates from circulatory system diseases among adult population using the data from the medical records of deceased outpatients (Form 025/u), extracts from autopsy reports, as well as medical certificates of death for 2015 and 2018. Non-standardised and standardised mortality rates were calculated.

Results. In 2015, all-cause mortality rate by the medical organisation reached 6.2 per 1,000 population, with the total number of deaths from circulatory system diseases amounting to 49.6%. The non-standardised mortality rates from the circulatory system diseases totalled 307.81 per 100,000 population, including the non-standardised mortality rates from cerebrovascular diseases (44.68), ischemic heart disease (129.08) and myocardial infarction (4.96). Standardised mortality rates from circulatory system diseases amounted to 201.96 (men — 70.58, women — 131.38). In 2015, chronic ischemic heart disease (41.94%) ranked first as

the cause of mortality among circulatory system diseases followed by diagnoses requiring additional interpretation and examination of primary medical documentation (35.48%), i.e. not clearly defined causes of death; and cerebrovascular diseases (14.52%). In 2018, chronic ischemic heart disease also ranked first (47.54%) followed by cerebrovascular (36.21%) and other diseases (16.39%) (ICD codes I26, I71.1, R00.8).

Conclusion. It is shown that more attention from the cardiological and therapeutic services of primary health care is required in coding death-causing circulatory system diseases.

Keywords: circulatory system diseases, age, sex, mortality

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bolotova E.V., Kontsevaya A.V., Kovrigina I.V., Lyuberitskaya L.P. Age/Sex-Specific Mortality Rates from Circulatory System Diseases Among Outpatients of a Krasnodar Polyclinic. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 99–107. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-99-107>

Submitted 10.04.2019

Revised 24.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) занимают первое место в структуре смертности во всем мире [1]. Лидирующие позиции БСК в структуре заболеваемости и смертности населения Российской Федерации (РФ) сохраняются, несмотря на активно проводимые медицинские и социально-экономические мероприятия, и составляют 50% от общего количества умерших [2]. Нозологическая структура причин смерти за последние 40 лет претерпела незначительные изменения и превосходит величины данных показателей в экономически развитых странах [3, 4]. При этом нозологическая структура БСК в РФ отличается от нозологической структуры стран с более низким уровнем смертности. Доля смертей, приходящихся на ИБС, в РФ в отдельные годы (2007–2008) достигала 57%. В последние годы наблюдается тенденция к снижению доли смертей, приходящихся на ИБС, до 47,4%, что, тем не менее, превышает соответствующий показатель в развитых странах. Второе ранговое место занимает смертность от цереброваскулярных болезней (ЦВБ), ее доля составляет 36,21%, что значительно выше в сравнении со странами Западной Европы. Доля смертей от иных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в развитых странах составляет около 50%, в то время как в России — около 15%. Однако в РФ смерть от данной группы заболеваний развивается в более раннем возрасте [5]. Согласно данным официальной статистики, с 2006 года в РФ отмечается стойкая тенденция к снижению смертности от БСК. Вместе с тем недостаточно изученным остается вопрос, за счет какой нозологии происходит снижение данного показателя [6].

Цель исследования: изучение гендерно-возрастных особенностей смертности от БСК и отдельных нозологических форм за 2015 и 2018 годы среди населения, прикрепленного для оказания первичной медико-санитарной помощи к амбулаторно-поликлиническому отделению ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского».

Материалы и методы

Изучена смертность от БСК с учетом гендерно-возрастных особенностей контингента взрослого населения, прикрепленного для оказания первичной медико-санитарной помощи к амбулаторно-поликлиническому отделению ГБУЗ «НИИ-ККБ № 1» Краснодара в 2015 и 2018 гг. (n = 20 142 человек). Протокол исследования одобрен на заседании Независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ПМ» Министерства здравоохранения России от 14.12.2017 г. В исследовании проанализированы данные, полученные из следующих источников: карты амбулаторного пациента умерших пациентов (форма 025/у), выписки из протоколов патологоанатомического исследования (в случае наличия), данные медицинских свидетельств о смерти (в случае наличия) за 2015 и 2018 годы. Проведено изучение нозологической структуры смертности и определена доля каждой из ее причин в общем числе умерших.

В качестве «стандартного населения» была выбрана европейская возрастная структура населения, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения. [7, 8] (веса для стандартизации представлены в табл. 1).

С целью проведения анализа по гендерно-возрастным характеристикам популяция взрослых

Таблица 1. Возрастная структура европейского стандарта населения, используемая ВОЗ (в долях)*
Table 1. Age structure of the European Population Standard used by WHO (in fractions)*

Возраст (лет)	Европейский стандарт	Возраст (лет)	Европейский стандарт
0	0,016	45–49	0,070
1–4	0,064	50–54	0,070
5–9	0,070	55–59	0,060
10–14	0,070	60–64	0,050
15–19	0,070	65–69	0,040
20–24	0,070	70–74	0,030
25–29	0,070	75–79	0,020
30–34	0,070	80–84	0,010
35–39	0,070	85+	0,010
40–44	0,070	-----	-----

Примечание: * Данные Росстата (описание методов стандартизации общих показателей естественного движения населения).

Note: * — data provided by Federal State Statistics Service of the Russian Federation (description of methods for standardising indicators of vital statistics).

пациентов была разделена на пятилетние возрастные группы.

Все данные консолидированы в электронную базу данных в формате MS Excel 2016. Нестандартизированные и стандартизированные показатели смертности (НСПС и СПС) рассчитывались с помощью MS Excel 2016 (Microsoft Inc., США).

Определение СПС производилось по формуле расчета коэффициента смертности методом прямой стандартизации:

$$K_{станд} = \sum t_x \times P_x^{станд}, t_x = S_x / P_x, (1)$$

где: $K_{станд}$ — стандартизированный показатель изучаемой популяции; $P_x^{станд}$ — доли соответствующих возрастных групп в структуре населения, принятого за европейский стандарт; P_x — среднегодовая численность населения в возрастной группе x в изучаемой популяции; S_x — число смертей в возрастной группе x в изучаемой популяции.

Дальнейшую статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Сравнение групп по качественному признаку осуществлялось с помощью построения таблиц сопряженности. Сравнение наблюдаемых и ожидаемых частот проводили с использованием точного критерия Фишера, при $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий по частоте изучаемого признака отклонялась.

Результаты

Общее число умерших среди прикрепленного взрослого населения за 2015 г. составило 125 человек, из них от БСК — 62 (49,6%). Общее число умерших среди прикрепленного взросло-

слового населения за 2018 г. снизилось до 110 человек, при этом количество смертей от БСК существенно не изменилось — 61 (55,5%). Относительный показатель смертности от всех причин в 2015 г. составил 6,2 на 1000 населения, а в 2018 г. наблюдается его снижение до 5,5 на 1000 населения. НСПС от БСК в 2015 г. составил 307,81 на 100 тыс. населения, СПС — 201,95 на 100 тыс. населения. В 2018 году наблюдается тенденция к снижению НСПС от БСК до 302,85 на 100 тыс. населения на фоне некоторого роста СПС до 235,21 на 100 тыс. населения. Абсолютные значения и их доля в структуре смертей исследуемой популяции, распределение по совпадающим группам кодам МКБ представлены в таблице 2.

В структуре смертности от БСК доля хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) была максимальной и составила 41,94% ($n = 26$) в 2015 году и 47,54% ($n = 29$) в 2018 году, что было достоверно выше ($p < 0,0001$) по сравнению с долей смертей от иных БСК в оба периода. В 2015 году НСПС от ИБС составил 129,08 на 100 тыс. населения, СПС — 78,2 на 100 тыс. населения, а в 2018 году, соответственно, 158,87 на 100 тыс. и 123,92 на 100 тыс. населения.

Второе ранговое место в структуре причин смерти в 2015 году занимал код R00.8 (другие и неуточненные аномалии сердечного ритма) на фоне патологического состояния, которое привело к возникновению вышеуказанной причины, I50.1 — левожелудочковая недостаточность. Данное кодирование причин смерти затруднительно для интерпретации и требует дополнительного изучения медицинской документации. Так, доля смертей от левожелудочковой недостаточности (ЛЖН) составила 35,48% ($n = 22$), НСПС

Таблица 2. Распределение причин смерти от болезней БСК по кодам МКБ в исследуемой популяции
Table 2. Distribution of deaths from circulatory system diseases in the studied population by ICD codes

Коды болезней МКБ*	Частота смертей от БСК (2015 г.)	Частота смертей от БСК (2018 г.)	Доля в % от общего числа смертей от БСК (n = 62) 2015 г.	Доля в % от общего числа смертей от БСК (n = 61) 2018 г.
I 21.0	1	2	1,61	3,23
I 23.0	1	0	1,61	0,00
I 25.1	5	4	8,06	6,45
I 25.2	2	0	3,23	0,00
I 25.5	4	1	6,45	1,61
I 25.8	13	24	19,35	38,71
I 25.9	2	0	3,23	0,00
I 26	1	3	1,61	4,84
I 50.0	16	30	27,42	48,39
I 50.1	22	10	35,48	16,13
I 63.3	1	0	1,61	0,00
I 63.9	3	2	4,84	3,23
I 64	2	0	3,23	0,00
I 67.8	8	5	12,90	8,06
I 69.3	0	2	0,00	3,23
I 71.1	1	1	1,61	1,61
I 33.0	1	0	1,61	0,00
R 00.8	22	6	35,48	9,68

Примечание: * — Учитываются случаи совмещенных диагнозов (2–3 причины смерти), поэтому итоговый показатель не равен 100%.

Note: * — the cases of combined diagnoses (2–3 causes of death) are taken into account; therefore, the final indicator is not equal to 100%.

от ЛЖН — 109,22 на 100 тыс. населения, а СПС — 72,13 на 100 тыс. населения. В 2018 году второе ранговое место занимала смертность от ЦВБ, при этом НСПС составил 54,61 на 100 тыс. населения, а СПС — 42,6 на 100 тыс. населения, что объясняется изменениями подходов к проведению патологоанатомических исследований и кодированию причин смерти.

На третьем ранговом месте в 2015 году стояла смертность от ЦВБ (I63–I69.9). Доля ЦВБ в структуре смертности от БСК составляла 14,52%, при этом НСПС от ЦВБ составил 44,68 на 100 тыс. населения, а СПС — 31,78 на 100 тыс. В 2018 году третье ранговое место занимали другие заболевания — 16,39% (коды МКБ I26, I71.1, R00.8), НСПС составил 49,65 на 100 тыс. населения, а СПС — 38,73 на 100 тыс. населения. Обращает на себя внимание, что доля хронических форм ИБС, включая коды I25.2–I25.9, как причин смерти в 2015 г. составила 20,8% (n = 26), а в 2018–26,4% (n = 29) от всех причин смерти.

Данные о распределении отдельных нозологических групп, НСПС и СПС от БСК в исследуемой популяции за 2015 год представлены в таблице 3.

В таблицах 4, 5 представлены показатели смертности от БСК за 2015 и 2018 гг. в пятилет-

них возрастных подгруппах с учетом их гендерного состава. В возрастном периоде от 18 до 44 лет смертей от БСК зарегистрировано не было. В возрастных группах 75–79 и 85–89 лет отмечается увеличение показателей смертности от БСК (возрастные различия статистически значимы, $p < 0,05$). При этом максимальное увеличение смертности выявлено в возрастной группе 85–89 лет; в абсолютных числах — 30 человек в 2015 году (доля в общей структуре смертности от БСК — 48,4%), 16 человек в 2018 году (доля в общей структуре смертности от БСК — 26,2%).

При анализе амбулаторных карт пациентов, умерших от БСК (форма 025/у), установлено, что 29,1% лиц, умерших от БСК, за медицинской помощью не обращались более 3 лет, их анамнез не был известен или отсутствовали указания на БСК. При этом 64,5% умерших наблюдались в территориальной поликлинике с БСК, из них с различными формами ИБС наблюдалось 33,9%, с артериальной гипертензией — 22,6%, по поводу других заболеваний — 6,1% умерших. Обращает на себя внимание, что только 45,6% умерших от ЛЖН и аномалий сердечного ритма наблюдались в медицинском учреждении с БСК; наблюдались, но БСК не зарегистрированы

Таблица 3. Нозологическая структура смертей в общем числе умерших от БСК в 2015 году
Table 3. Nosological structure of total deaths from circulatory system diseases in 2015

Нозологическая группа/показатель	Год	Смертность БСК	Смертность ЦВБ	Смертность ИБС	Смертность ЛЖН	Смертность ИМ	Смертность другие заболевания БСК
Абсолютное число	2015	62	9	26	22	1	4
	2018	61	11	32	6	2	10
Доля (%)	2015	100	14,52	41,94	35,48	1,61	6,45
	2018	100	18,03	52,46	9,84	3,28	16,39
НСПС	2015	307,81	44,68	129,08	109,22	4,97	19,86
	2018	302,85	54,61	158,87	29,79	9,93	49,65
СПС	2015	201,96	31,78	78,21	72,13	2,93	16,91
	2018	235,21	42,6	123,92	23,24	7,75	38,73

Таблица 4. Показатели смертности от БСК с учетом возрастной и гендерной принадлежности в 2015 году
Table 4. Age/sex-specific mortality rates from circulatory system diseases in 2015

Возрастная группа	Абс. число смертей от БСК			% смертей в данной возрастной группе			% от общего числа смертей БСК			НСПС от БСК на 100 000			СПС от БСК (европейский стандарт)		
	Всего	муж.	жен.	Всего	муж.	жен.	Всего	муж.	жен.	Всего	муж.	жен.	Всего	муж.	жен.
18–44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45–49	1	1	0	0,8	0,8	0	1,61	1,61	0	4,96	4,96	0,00	4,49	4,49	0
50–54	1	0	1	0,8	0	0,8	1,61	0	1,61	4,96	0,00	4,96	4,52	0	4,52
55–59	2	2	0	1,6	1,6	0	3,23	3,23	0	9,93	9,93	0,00	7,86	7,86	0
60–64	3	2	1	2,4	1,6	0,8	4,84	3,23	1,61	14,89	9,93	4,96	11,73	7,82	3,91
65–69	6	3	3	4,8	2,4	2,4	9,68	4,84	4,84	29,79	14,89	14,89	25,48	12,74	12,74
70–74	4	1	3	3,2	0,8	2,4	6,45	1,61	4,84	19,86	4,96	14,89	35,4	8,85	26,55
75–79	9	3	6	7,2	2,4	4,8	14,52	4,84	9,68	44,68	14,89	29,79	28,94	9,65	19,29
80–84	6	2	4	4,8	1,6	3,2	9,68	3,23	6,45	29,79	9,93	19,86	18,46	6,15	12,31
85+	30	6	24	24	4,8	19,2	48,39	9,68	38,71	148,94	29,79	119,15	65,08	13,02	52,06
Всего	62	20	42	49,6	16	33,6	100	32,26	67,74	307,81	99,30	208,52	201,96	70,58	131,38

Таблица 5. Показатели смертности от БСК с учетом возрастной и гендерной принадлежности в 2018 году
Table 5. Age/sex-specific mortality rates from circulatory system diseases in 2018

Возрастная группа	Абс. число смертей от БСК			% смертей в данной возрастной группе			% от общего числа смертей БСК			НСПС от БСК на 100 000			СПС от БСК (европейский стандарт)		
	Всего	муж.	жен.	Всего	муж.	жен.	Всего	муж.	жен.	Всего	муж.	жен.	Всего	муж.	жен.
18–44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00
45–49	2	2	0	1,82	1,82	0,00	3,28	3,28	0,00	9,93	9,93	0,00	8,97	8,97	0,00
50–54	3	1	2	2,73	0,91	1,82	4,92	1,64	3,28	14,89	4,96	9,93	13,55	4,52	9,03
55–59	3	1	2	2,73	0,91	1,82	4,92	1,64	3,28	14,89	4,96	9,93	11,80	3,93	7,86
60–64	9	7	2	8,18	6,36	1,82	14,75	11,48	3,28	44,68	34,75	9,93	35,21	27,39	7,82
65–69	8	4	4	7,27	3,64	3,64	13,11	6,56	6,56	39,72	19,86	19,86	33,97	16,99	16,99
70–74	6	4	2	5,45	3,64	1,82	9,84	6,56	3,28	29,79	19,86	9,93	53,10	35,40	17,70
75–79	6	3	3	5,45	2,73	2,73	9,84	4,92	4,92	29,79	14,89	14,89	19,29	9,65	9,65
80–84	8	2	6	7,27	1,82	5,45	13,11	3,28	9,84	39,72	9,93	29,79	24,62	6,15	18,46
85+	16	5	11	14,55	4,55	10,00	26,23	8,20	18,03	79,44	24,82	54,61	34,71	10,85	23,86
Всего	61	29	32	55,45	26,36	29,09	100,00	47,54	52,46	302,85	143,98	158,87	235,21	123,84	111,37

у 13,6% умерших; не обращались более 3 лет или анамнез не известен у 40,9% умерших.

Обсуждение

Полученные в нашем исследовании показатели СПС от БСК как у мужчин (70,58 на 100 тыс. населения), так и у женщин (131,38 на 100 тыс. населения) отличаются от аналогичных показателей статистических баз данных рождаемости и смертности Центра демографических исследований Экономической школы РФ, где СПС от БСК на 100 тыс. населения в 2014 году у мужчин составил 702,1, у женщин — 382 [5], СПС от БСК по Краснодарскому краю в 2015 году составил 1360,8 на 100 тыс. населения у мужчин и 725,7 на 100 тыс. у женщин [9]. Различия полученных нами данных от вышеизложенных можно объяснить особенностями возрастного распределения прикрепленного населения: в структуре обследуемого населения 75,73% составили лица трудоспособного возраста (средний возраст $43,1 \pm 17,3$ го), а также несовершенством статистического учета (не все зарегистрированные случаи смерти учтены в базе данных).

Первое ранговое место в структуре смертности от БСК приходится на хронические формы ИБС (I25) — 41,94% ($n = 26$) в 2015 и 47,54% ($n = 29$) в 2018 году, что достоверно выше ($p < 0,0001$) частоты смертей от иных болезней БСК. НСПС по ИБС составил 129,08, а СПС — 78,0 на 100 тыс. населения.

Доля хронических форм ИБС, включая коды I25.2–I25.9, как причины смерти в 2015 г. составила 20,8% ($n = 26$) от всех причин смерти, а в 2018–26,4% ($n = 29$). По РФ в 2014 году доля смертей от БСК составила 29,98%, от хронических форм ИБС (коды МКБ I25.0, I25.1, I25.9) в структуре смертей от всех причин — 15,01% [11]. Высокая частота кодирования хронических форм ИБС требует пристального внимания организаторов здравоохранения и клиницистов, особенно на уровне первичной медико-санитарной помощи. Это обусловлено в первую очередь тем, что до 88% летальных случаев по причине БСК

зарегистрировано вне стационаров и подтверждено на аутопсии только 28,3% случаев. Доля хронических форм ИБС в структуре БСК составила 48,3%, из которых только 29,5% подтвержденных на аутопсии. Острые формы ИБС, вместе с инфарктом миокарда, составляют не более 11,6% в структуре смертей от БСК, при проведении аутопсии этот диагноз регистрируют только в 7,24% случаев [12].

В нашем исследовании установлено, что значимый вклад в смертность от БСК (35,48%) вносят диагнозы, требующие дополнительной интерпретации, в частности состояние, непосредственно приведшее к смерти — R00.8 (другие и неуточненные аномалии сердечного ритма) на фоне патологического состояния, которое привело к возникновению вышеуказанной причины — I50.1 (ЛЖН). Эти особенности кодирования отмечены и в некоторых публикациях [11]. Так, в структуре смертей БСК в 2014 году более половины всех случаев (58,8%) составили нечетко определенные нозологические причины, а в структуре смертей от всех причин нечетко определенные нозологические единицы составили 29,4%. Проблема корректного кодирования причин смерти от БСК и необходимость повышения качества кодирования причин смерти при заполнении медицинского свидетельства о смерти требует большего внимания со стороны кардиологических и терапевтических служб территориальной поликлиники.

Выводы

1. Значительный вклад в смертность от БСК вносят диагнозы, требующие дополнительной интерпретации.
2. Треть пациентов, умерших от БСК, не получили медицинскую помощь в учреждении, что свидетельствует о низком охвате профилактическими осмотрами прикрепленного населения.
3. Высокая смертность от БСК обуславливает необходимость внедрения эффективных программ профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. Piccolo R., Giustino G., Mehran R., Windecker S. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *The Lancet*. 2015; 386 (9994): 702–713. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61220-X
2. *Российский статистический ежегодник (на русском и английском языках)*. Федеральная служба государственной статистики; 2015 URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_135087342078 (дата доступа: 04.02.2018).
3. Самородская И.В., Ларина В.Н., Бойцов С.А. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015 г. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(1): 32–38. DOI: 10.17116/profmed201821132-38
4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(1): 5–10.

5. Вишнеvский А. Г., Андреев Е. М., Тимонин С. А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России. *Демографическое обозрение*. 2016; 3(1): 6–34. DOI: 10.17323/demreview.v3i1.1761
6. Самородская И. В., Кондрикова Н. В., Казачек Я. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А. Нозологическая структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2013 годах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015; (4): 67–72. DOI: 10.17802/2306–1278-2015-4-67-72
7. Демин В. Ф., Пальцев М. А. Российский и международный стандарты возрастного распределения населения для медицинской статистики, медико-демографического анализа и оценки риска. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013; (1): 3–8.
8. Бойцов С. А., Андреев Е. М., Самородская И. В. Оценка возможности сравнения показателей смертности от болезней системы кровообращения в России и США. *Кардиология*. 2017; 1(57): 5–16. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.5–16
9. Махова А. В., Хорошун М. В. Сравнительный анализ смертности по основным причинам по России, Южному федеральному округу и по Краснодарскому краю за период 2012–2016 гг. *Наука без границ*. 2018; 6(23): 13–19.
10. Бойцов С. А., Самородская И. В., Эфрос Л. А., Ватолина М. А. Проблемы оценки и интерпретации показателей заболеваемости, смертности и инвалидности в результате болезней системы кровообращения. *Менеджер здравоохранения*. 2014; (6): 15–23.
11. Самородская И. В., Старинская М. А., Семёнов В. Ю., Какорина Е. П. Нозологическая и возрастная структура смертности от болезней системы кровообращения в 2006 и 2014 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2016; (6): 7–14. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-7-14
12. Бойцов С. А., Самородская И. В. Высокая смертность от болезней системы кровообращения в России: адекватны ли подходы к кодированию причин смерти? *Кардиология*. 2015; 55(1): 47–51. DOI: 10.18565/cardio.2015.1.47–51

References

1. Piccolo R., Giustino G., Mehran R., Windecker S. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *The Lancet*. 2015; 386 (9994): 702–713. DOI: 10.1016/S0140–6736(15)61220-X.
2. *Russian Statistical Yearbook (in Russian and English)*. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki; 2015 [link is active 04.02.2018]. Accessibly: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_135087342078 (In Russ.).
3. Samorodskaya I. V., Larina V. N., Boytsov S. A. Contribution of four groups of noncommunicable diseases to mortality in the Russian Federation in 2015. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018; 21(1): 32–38 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/profmed201821132–38
4. Oganov R. G., Maslennikova G. Y. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2012; 11(1): 5–10 (In Russ.).
5. Vishnevsky A., Andreev E., Timonin S. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. *Demograficheskoe Obozrenie*. 2016; 3(1): 6–34 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17323/demreview.v3i1.1761
6. Samorodskaya I. V., Kondrikova N. V., Kazachek Y. V., Barbarash O. L., Boytsov S. A. The nosological structure of mortality from circulatory system diseases in 2006 and 2013. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevaniy*. 2015; (4): 67–72 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17802/2306–1278-2015-4-67-72
7. Demin V. F., Paltcev M. A. Russian and international standards for the age distribution of the population, for the medical and demographic analysis and risk assessment. *Problemy Sotsial'noi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*. 2013; (1): 3–8 (In Russ., English abstract).
8. Boytsov S. A., Andreev E. M., Samorodskaya I. V. Evaluation of the possibility of comparing mortality rates from diseases of the circulatory system in Russia and the United States. *Kardiologiya*. 2017; 1(57): 5–16 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/cardio.2017.1.5–16
9. Makhova A. V., Khoroshun M. V. Comparative analysis of mortality for the main reasons in Russia, the southern Federal district and the Krasnodar territory for the period of 2012–2016. *Nauka Bez Granits*. 2018; 6(23): 13–19 (In Russ., English abstract).
10. Boytsov S. A., Samorodskaya I. V., Efros L. A., Vatoлина M. A. Problems of evaluation and interpretation of morbidity, mortality and disability as a result of diseases of the circulatory system. *Menedzher Zdravookhraneniya*. 2014; (6): 15–23 (In Russ., English abstract).
11. Samorodskaya I. V., Starinskaya M. A., Semyonov V. Y., Kakorina E. P. Nosologically and age-stratified mortality structure from cardiovascular diseases in the years 2006 and 2014. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal*. 2016; (6): 7–14 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-7-14
12. Boytsov S. A., Samorodskaya I. V. High cardiovascular mortality in Russia: are approaches to coding causes of death adequate? *Kardiologiya*. 2015; 55 (1): 47–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/cardio.2015.1.47–51

Сведения об авторах / Information about the authors

Болотова Елена Валентиновна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии № 1 ФПК И ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной и аналитической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ковригина Ирина Валерьевна* — заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением для прикрепленного населения г. Краснодара Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: e-mail: kovriginairina2010@mail.ru, тел.: + 7 (918) 294–92–32;

ул. Восточно-Кругликовская, д. 69, кв. 70, г. Краснодар, 350000, Россия.

Люберицкая Лариса Петровна — кандидат медицинских наук, руководитель Бюро № 5 Федерального казенного учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Краснодарскому краю» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации.

Elena V. Bolotova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Therapy No. 1, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director for Research and Analytical Work, National Medical Research Centre for Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Irina V. Kovrigina* — Head of the Outpatient Department, Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

Contact information: e-mail: kovriginairina2010@mail.ru, tel.: + 7 (918) 294-92-32;

Vostochno-Kruglikovskaya str., 69–70, Krasnodar, 350000, Russia.

Larisa P. Lyuberitskaya — Cand. Sci. (Med.), Head of Bureau No. 5, Main Bureau of Medical and Social Expertise in Krasnodar Krai, Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕЛЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Т. М. Валиев*, М. Б. Петрова, Е. М. Мохов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170000, Россия

Аннотация

Цель: проблемно-критический анализ влияния супрамолекулярных гелей на течение заживления экспериментальных ран.

Материалы. Использованы 29 источников отечественной и зарубежной литературы, включенных в базы данных РИНЦ (elibrary, режим «Расширенный поиск»), Scopus (режим «Названия статей, аннотации, ключевые слова»), Web of Science (базовый режим), PubMed (режим базового поиска), Cochrane (режим «Названия статей, аннотации, ключевые слова»).

Результаты. В статье проводится систематизация литературных данных об изученных супрамолекулярных гелях в аспекте регенерации и репарации ран.

Заключение. Повреждения кожи и подлежащих тканей человека являются актуальной проблемой медицины, что обуславливает постоянный поиск средств для стимуляции регенерации ран. Супрамолекулярные гели представляют собой перспективные соединения, которые могут быть различными по химическому составу, образовываться и разрушаться под влиянием определенных химико-физических факторов. Важными свойствами супрамолекулярных гелей являются возможность выполнения транспортной функции по доставке биологически активных веществ к тканям, антибактериальный эффект, а также ранозаживляющие свойства.

Ключевые слова: супрамолекулярные гели, раны, регенерация, эксперимент

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Валиев Т.М., Петрова М.Б., Мохов Е.М. Перспективы применения супрамолекулярных гелей в экспериментальной хирургии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 108–116. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-108-116>

Поступила 28.03.2019

Принята после доработки 23.04.2019

Опубликована 26.06.2019

PROSPECTS OF THE APPLICATION OF SUPRAMOLECULAR GELS IN EXPERIMENTAL SURGERY

Timur M. Valiev*, Margarita B. Petrova, Evgeny M. Mokhov

Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Sovetskaya str., 4, Tver, 170000, Russia

Abstract

Aim. To analyse the effect of supramolecular gels on the healing of experimental wounds using the approaches of problem-critical analysis.

Materials. 29 Russian and foreign publications indexed in RSCI (E-library, "Advanced Search" mode), Scopus ("Article title, abstracts, keywords"), Web of Science (basic mode), PubMed (basic search mode), Cochrane ("Article title, abstracts, keywords" mode) databases were analysed.

Results. Generalization of literature data published on the application of supramolecular gels under analysis for wound regeneration and repair was carried out.

Conclusion. Damage to the skin and deeper tissues is an urgent medical problem, which leads to a constant search for means to stimulate the regeneration of wounds. Supramolecular gels are promising compounds, which can be different in terms of chemical composition. These compounds can form and break down under the influence of various chemical and physical factors. Important properties of supramolecular gels involve the ability to perform the transport function for the delivery of biologically active substances to the tissues, as well as their antibacterial effect and wound-healing properties.

Keywords: supramolecular gels, wounds, regeneration, experiment

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Valiev T.M., Petrova M.B., Mokhov E.M. Prospects of the Application of Supramolecular Gels in Experimental Surgery. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 108–116. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-108-116>

Submitted 28.03.2019

Revised 23.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Повреждения кожи и глубже лежащих тканей у человека, вызванные различными неблагоприятными факторами внешней среды (механические воздействия в бытовых, производственных и боевых условиях) и патологическими изменениями внутренней среды организма (дистрофические нарушения), являются актуальной проблемой современной медицины. В частности, распространенность трофических язв венозного генеза в популяциях составляет 1–2% и имеет тенденцию к увеличению этого показателя до 4–5% у лиц старше 65 лет [1]. Более 50% случаев травматизма в России к 2013 году составили поверхностные травмы и открытые раны [2].

Одним из перспективных направлений в постоянном поиске оптимальных способов стимуляции регенерации ран является разработка и приме-

нение в качестве регенерантов и репарантов супрамолекулярных соединений [3–5], представляющих собой «группу молекулярных компонентов, индивидуальные свойства которых интегрированы в свойства целого ансамбля (ковалентного или нековалентного)», имеющего такие характерные свойства, как самосборка и самоорганизация [6].

В живых организмах разнообразные супрамолекулярные структуры играют важную роль в поддержании гомеостаза, например микротрубочки цитоскелета и микрофиламенты. Более того, межклеточный матрикс — комплекс органических и неорганических компонентов, заполняющих пространство между клетками, содержит молекулы, способные путем самосборки образовывать комплексы [7].

К супрамолекулярным системам относят в том числе искусственно синтезированные

супрамолекулярные гели, которые формируются из низкомолекулярных органических соединений путем нековалентных взаимодействий между ними с образованием супрамолекулярных сетей, улавливающих растворитель [8, 9]. Эти соединения превосходно сочетают в себе преимущества известных гидрогелей и супрамолекулярных полимеров [10].

Известны три основных типа супрамолекулярных гелей: макрогидрогели, микрогидрогели и наногидрогели. Внутренняя структура последних двух типов аналогична макрогидрогелям, однако характеризуется меньшими размерами входящих в его состав частиц. При этом все большую актуальность приобретают гели, синтезированные на основе наночастиц, поскольку именно они об-

условливают наиболее выраженные биологические и терапевтические эффекты супрамолекулярных гелей, снижают их цитотоксичность [10–13].

Цель обзора — проблемно-критический анализ влияния супрамолекулярных гелей на течение заживления экспериментальных ран.

Материалы и методы

Использованы 29 источников отечественной и зарубежной литературы, включенных в базы данных РИНЦ (elibrary, режим «Расширенный поиск»), Scopus (режим «Названия статей, аннотации, ключевые слова»), Web of Science (базовый режим), PubMed (режим базового поиска), Cochrane (режим «Названия статей, аннотации, ключевые слова»). Для формулирования поисковых запросов наряду с булевыми операторами использовались следующие ключевые слова: супрамолекулярные, гели, гидрогели, раны, регенерация, supramolecular, hydrogel*, wound*, regeneration, gel*.

Найденные аннотации статей были проанализированы на соответствие критериям включения статей в пул литературного обзора. Критерии включения: русский или английский язык публикаций; прямое указание авторами на супрамолекулярность изучаемых гелей; наличие данных о влиянии супрамолекулярных гелей на заживление ран *in vivo* и/или наличие данных об антимикробных свойствах *in vitro*.

Представленный литературный обзор является описательным и направлен на систематизацию данных об изученных супрамолекулярных гелях в аспекте регенерации и репарации ран.

Результаты и обсуждение

После осуществления поиска, а также анализа аннотаций и полных версий статей на соответствие критериям включения были отобраны 13 публикаций [14–26]. Их сводная характеристика представлена на рис. 1.

По химическому составу важными и наиболее часто встречающимися составными компонентами супрамолекулярных гелей являются различные аминокислоты, к которым относятся цистеин, фенилаланин, лизин, триптофан, лейцин, глутамин [14–22]. При этом они могут представлять собой как отдельные составные единицы с теми или иными остатками [14, 17, 18, 20], так и входить в состав пептидов [15, 16, 19, 21, 22].

Кроме того, супрамолекулярные гели могут синтезироваться на основе олигомеров глюкозы и циклических сложных эфиров гидроксикислот [23], гиалуроновой кислоты, бифосфоната и нитрата серебра [24], мицелл низ-

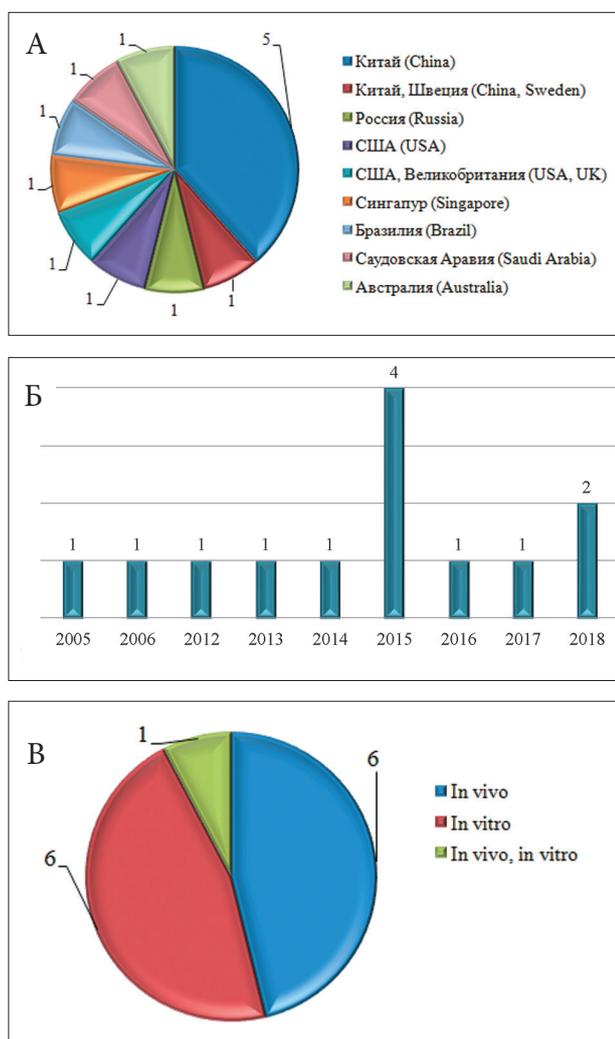


Рис. 1. Количество статей: А — по странам авторских коллективов; Б — по году публикации; В — по виду описываемых экспериментов.

Fig. 1. The number of the publications in accordance with: А — the countries of authors' teams; Б — the year of publishing; В — the type of described experiments.

комолекулярных полимеров, полиакриловой кислоты и S-нитрозоглутатиона [25], полимерного ангидрида и нитрата серебра [26].

В лабораториях Европы и Азии встречаются супрамолекулярные гели, состоящие из трех компонентов, не включая растворитель [17, 24, 25]. Однако большинство соединений содержат два вещества [14–16, 19–23, 26]. При этом одним из основных биологических свойств супрамолекулярных гелей является способность быть носителями лекарственных средств.

Так, гели могут выступать в качестве матрицы для добавления иных биологически активных средств, таких как: антибактериальные (ципрофлоксацин) [22], нестероидные противовоспалительные (напроксен, ибупрофен, индометацин) [21], гормональные (дексаметазона натрия фосфат) препараты [23], хитозан [18], нитрат серебра [18, 19]. Последнее соединение может выступать в качестве и основного компонента геля [14, 24, 26], и добавляемого активного вещества [18, 19]. Найденная информация созвучна с данными литературы, описывающими супрамолекулярные гели в целом. Известно, что процесс гелеобразования может быть детерминирован широким спектром таких факторов, как температура, оксидация, изменения pH, добавление анионов и др. [27]. Современные исследователи описывают множество физико-химических свойств супрамолекулярных гелей, например, память формы, реакция на внешние стимулы уже после процесса гелеобразования — изменения pH, температуры и др. [7, 10]. Они помогают контролировать процесс высвобождения активного вещества при изменении внешней среды. Супрамолекулярный гель с активным веществом, который будет стабилен в физиологических условиях, может быть разрушен в условиях изменения pH определенных тканей [27]. В перспективе супрамолекулярные гидрогели, состоящие из определенных биоактивных молекул (например, пептиды, белки, углеводы), могут быть использованы в качестве средств для доставки лекарственных средств к специфическим локализациям опухоли [7]. Это свойство может помочь уменьшить дозировку транспортируемого лекарства, а также снизить вероятность побочных эффектов [27].

Кроме того, супрамолекулярные гели могут применяться в тканевой инженерии, которая является перспективным способом для регенерации утраченных или поврежденных тканей и органов [10]. В этом случае гели выполняют важную роль в процессе инкапсуляции для доставки факторов роста и определенных клеток к тканям организма с целью стимулирования и поддержки их роста [10].

Растворителем для супрамолекулярных гелей, использованных в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в найденных публикациях, является вода, что дает возможность называть такие соединения супрамолекулярными гидрогелями [14–24, 26]. Подобное свойство является ключевым для их биомедицинского применения [7]. Ведь несовместимые и неметаболизируемые инородные материалы могут быть вредны и критичны для поддержания гомеостаза организма [7, 10]. Однако многие супрамолекулярные гели характеризуются высокой биосовместимостью, биodeградируемостью и биостабильностью [10].

Одним из важных свойств супрамолекулярных гелей является антибактериальная активность, что подтверждается экспериментами *in vitro*, в которых различные по своему составу гели ингибировали рост микроорганизмов. Так, соединения на основе пептидов, состоящих из лейцина и триптофана, проявляли указанные свойства в отношении *Staphylococcus aureus* [16]. Авторы относят этот эффект не к индивидуальным свойствам компонентов геля, а к особенностям именно супрамолекулярного соединения. Однако другой гель, включающий в себя пептид фенилаланин-фенилаланин-цистеин, проявил антибактериальную активность к *S. aureus* только при добавлении нитрата серебра [19]. В этой комбинации его активность была доказана и в отношении *Acinetobacter Baumannii*. Также рост золотистого стафилококка ингибировался гелями, включающими в себя гиалуроновую кислоту и нитрат серебра [24], фенилаланин и лейцин без добавления иных веществ [20]. Последнее соединение доказало свою эффективность и в отношении *Bacillus subtilis*.

Гель на основе дилизин-пептида с содержанием нестероидных противовоспалительных препаратов был активен в *S. aureus* и *Staphylococcus epidermidis* [21]. Рост эпидермального стафилококка также ингибировался соединением на основе полимерного ангидрида и нитрата серебра [26]. Однако в первом случае авторы ссылаются именно на супрамолекулярность геля и вытекающую из этого свойства антибактериальную активность [21]. Во втором случае исследователи объясняют ее выделением ионов серебра из геля [26]. Кроме того, они предоставили данные об антибактериальных свойствах в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* [26].

Кишечная палочка наряду с золотистым стафилококком является частым тестовым микроорганизмом. Так, ингибирующую активность в отношении данного вида бактерий проявили гели на основе глутамина и нитрата серебра,

глутамин и хитозан [18]. При этом в исследовании подчеркивается, что активность геля на основе глутамин и хитозан была относительно хуже аналога, содержащего серебро, но лучше, чем отсутствие какого-либо влияния на рост микроорганизмов в эксперименте *in vitro*. Также в отношении *E. coli* проявили антибактериальный эффект гели на основе гиалуроновой кислоты и нитрата серебра [24], трипептида лейцин-фенилаланин-фенилаланин и ципрофлоксацина [22]. Исследователи последнего представителя супрамолекулярных гелей доказали антибактериальную активность и в отношении *K. pneumoniae*.

Для проведения экспериментов *in vivo* с целью изучения влияния супрамолекулярных гелей на течение заживления ран использовались крысы линий Wistar [14], Sprague — Dawley [23, 24], а также мыши линий Balb/C [15], C57Bl/6 [25]. В ряде исследований линии крыс и мышей не были уточнены [17, 18].

Влияние супрамолекулярных гелей оценивалось только на поверхностных травмах [14, 15, 17, 18, 23–25], для которых согласно классификации острых ран, используемой в Национальном руководстве по клинической хирургии, характерным является повреждение на уровне кожи и подкожно-жировой клетчатки [28]. При этом данные об оценке влияния супрамолекулярных гелей на течение хронических ран в литературе отсутствуют. Вероятно, этот факт можно связать с труднодостижимой задачей их моделирования, поскольку, несмотря на отсутствие единого подхода к классификации, минимальное время течения хронического процесса заживления ран составляет 4 недели [29].

При определении области нанесения раны, как правило, выбиралась спинная поверхность тела животного [14, 15, 17, 18, 25]. Исключение составляли специфические раны на роговице глазных яблок крыс [23]. По форме повреждения представляли собой дефекты прямоугольные [14, 15], округлые [23–25], крестообразные [18] фигуры или же выполнялись в виде царапины [17]. При этом их площадь значительно варьировалась и составляла от 7–28,3 мм² [15, 23, 25] до 225 мм² [14].

Ряд авторов исследовали влияние супрамолекулярных гелей без дополнительного обсеменения раневой поверхности микроорганизмами [15, 18, 24, 25]. Однако известно моделирование инфицированных ран с внесением суточной культуры *S. aureus* [14] или формирования поврежденных, загрязненных частицами нерадиоактивного урана [17].

При оперативных вмешательствах наркоз осуществлялся с помощью ингаляционного ве-

дения эфира [14], интраперитонеального применения хлоралгидрата [18, 23], гидрохлорида кетамина или ксилазина [25].

С целью оценки влияния супрамолекулярных гелей на течение заживления ран применялись различные методики. Так, к одному из наиболее простых методов относится оценка поведения животного и визуальный осмотр состояния раны. К анализируемым характеристикам возможно отнести двигательную активность животного, его аппетит, состояние шерстного покрова, а также отечность, гиперемия и инфильтрацию краев раны, количество и характер отделяемого, сроки формирования и состояние струпа [14, 15, 18, 24]. Эти данные позволяют оценить общее течение процесса заживления [14].

Известно применение планиметрического исследования заживления ран под влиянием супрамолекулярных гелей, которое заключается в оценке площади ран в определенные временные точки [14, 24–25]. Фиксация изображений дефекта может проводиться, например, с помощью цифровой фотокамеры с последующей обработкой фотографий на компьютере [24].

Ряд исследователей для контроля заживления ран использовали данные о массе особей [17, 18]. В качестве доказательства ускорения регенерации выступало увеличение массы экспериментальных животных в сравнении с контрольными. Кроме того, в случае формирования ран, обсемененных частицами нерадиоактивного урана, авторы учитывали количество выживших особей на момент завершения эксперимента [17].

Среди группы морфологических исследований наиболее часто встречается изучение окрашенных гистологических препаратов под световым микроскопом [14, 15, 23–25]. При этом в качестве красителей выступает гематоксилин-эозин. Также упоминается проведение электронной микроскопии клеточных элементов гистологических препаратов на ультраструктурном уровне [14].

Заключение

Супрамолекулярные гели являются широко изучаемыми соединениями во многих странах мира, особенно на протяжении последних десяти лет. По химическому составу эти гели представляют собой разнообразные системы, частым компонентом которых являются аминокислоты. Супрамолекулярные гели могут выступать в качестве биологически активного соединения и являться носителями для других веществ. Этому способствуют их высокая биосовместимость, биodeградируемость и биостабильность.

Несмотря на то что индивидуальные свойства компонентов гелей интегрированы в свойства целого ансамбля, авторы приводимых исследований связывают их биологические эффекты как с особенностями структуры супрамолекулярного геля, так и с отдельными характеристиками составляющих последнего. Представленные в литературе результаты свидетельствуют об ингибирующем влиянии супрамолекулярных гелей на целый ряд микроорганизмов.

Во всех описанных в литературе экспериментах *in vivo* изучаемые супрамолекулярные гели

продemonстрировали положительное влияние на скорость заживления ран. При этом большинство полученных данных были статистически достоверными [14, 23–25]. Одновременно авторам литературного обзора не удалось обнаружить сообщений об отрицательном опыте применения супрамолекулярных гелей.

Полученные результаты полезны для формирования полного представления биологической эффективности супрамолекулярных гелей в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в контексте их влияния на течение заживления ран.

Список литературы

1. Круглова Л.С., Панина А.Н., Стрелкович Т.И. Трофические язвы венозного генеза. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 1: 21–25.
2. Щетинин С.А. Анализ частоты и последствий травматизма в России. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2: 48. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24122881_35956246.pdf
3. Du X., Zhou J., Shi J., Xu B. Supramolecular hydrogelators and hydrogels: from soft matter to molecular biomaterials. *Chemical Reviews*. 2015; 115 (24): 13165–13307. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00299
4. Webber M.J., Appel E.A., Meijer E.W., Langer R. Supramolecular biomaterials. *Nat. Mater.* 2016; 15(1): 13–26. DOI: 10.1038/nmat4474
5. Zhou J., Li J., Du X., Xu B. Supramolecular biofunctional materials. *Biomaterials*. 2017; 129: 1–27. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.014
6. Сид Дж.В., Этвуд Дж.Л. *Супрамолекулярная химия*. М.: ИКЦ «Академкнига»; 2007. 479 с.
7. Ruijiao D., Yongfeng Z., Xiaohua H., Xinyuan Z., Yunfeng L., Jian S. Functional supramolecular polymers for biomedical applications. *Adv. Mater.* 2015; 27: 498–526. DOI: 526 10.1002/adma.201402975
8. Sangeetha N.M., Maitra U. Supramolecular gels: functions and uses. *Chem.Soc. Rev.* 2005; 34(10): 821–836. DOI: 10.1039/b417081b
9. Пахомов П.М., Хижняк С.Д., Овчинников М.М., Комаров П.В. *Супрамолекулярные гели*. Тверь: Тверской государственный университет; 2011. 272 с.
10. Ruijiao D., Yan P., Yue S., Xinyuan Z. Supramolecular hydrogels: synthesis, properties and their biomedical applications. *Biomater. Sci.* 2015; 3: 937–954. DOI: 10.1039/c4bm00448e
11. Du X., Zhou J., Xu B. Supramolecular Hydrogels Made of the Basic Biological Building Blocks. *Chem. Asian J.* 2014; 9(6): 1446–1472. DOI: 10.1002/asia.201301693
12. Amin M.C., Ahmad N., Pandey M., Abeer M.M., Mohamad N. Recent advances in the role of supramolecular hydrogels in drug delivery. *Expert. Opin. Drug Deliv.* 2015; 12(7): 1149–1161. DOI: 10.1517/17425247.2015.997707
13. Dawn A., Kumari H. Low molecular weight supramolecular gels under shear: rheology as the tool for elucidating structure-function correlation. *Chemistry*. 2018; 24(4): 762–776. DOI: 10.1002/chem.201703374
14. Petrova M.B., Pavlova N.V., Kharitonova E.A., Ilyashenko N.V. Reparative histogenesis of skin: Reaction on the application of L-cysteine of argentic nitrate gel. *Open J. Regener. Med.* 2012; 1(3): 25–28. DOI: 10.4236/ojrm.2012.13004
15. Yang Z., Liang G., Ma M., Abbah A.S., Lu W.W., Xu B. D-glucosamine-based supramolecular hydrogels to improve wound healing. *Chem. Commun. (Camb)*. 2007; 8: 843–845. DOI: 10.1039/b616563j
16. Jiang L., Xu D., Sellati T.J., Dong H. Self-assembly of cationic multidomain peptide hydrogels: supramolecular nanostructure and rheological properties dictate antimicrobial activity. *Nanoscale*. 2015; 7 (45): 19160–19169. DOI: 10.1039/c5nr05233e
17. Yang Z., Xu K., Wang L., Gu H., Wei H., Zhang M., Xu B. Self-assembly of small molecules affords multifunctional supramolecular hydrogels for topically treating simulated uranium wounds. *Chem. Commun. (Camb)*. 2005; 35: 4414–4416. DOI: 10.1039/b507314f
18. Zhang Z., He T., Yuan M., Shen R., Deng L., Yi L., Sun Z., Zhang Y. The in situ synthesis of Ag/amino acid biopolymer hydrogels as mouldable wound dressings. *Chem. Commun. (Camb)*. 2015; 51 (87): 15862–15865. DOI: 10.1039/c5cc05195a
19. Turibius S., Chung-Shu W., Jie-Chuan L., Chieh C., Fu-Hsiang K. Facile synthesis of a biocompatible silver nanoparticle derived tripeptide supramolecular hydrogel for antibacterial wound dressings. *New J. Chem.* 2016; 3: 2036–2043. DOI: 10.1039/C5NJ01981H
20. Irwansyah I., Li Y.Q., Shi W., Qi D., Leow W.R., Tang M.B., Li S., Chen X. Gram-positive antimicrobial activity of amino acid-based hydrogels. *Adv. Mater.* 2015; 27 (4): 648–654. DOI: 10.1002/adma.201403339

21. McCloskey A.P., Gilmore S.M., Zhou J., Draper E.R., Porter S., Gilmore B.F., Xub B., Lavery G. Self-assembling ultrashort NSAID-peptide nanosponges: multifunctional antimicrobial and anti-inflammatory materials. *RSC Advances*. 2016; 115: 114738–114749. DOI: 10.1039/C6RA20282A
22. Marchesan S., Qu Y., Waddington L.J., Easton C.D., Glattauer V., Lithgow T.J., McLean K.M., Forsythe J.S., Hartley P.G. Self-assembly of ciprofloxacin and a tripeptide into an antimicrobial nanostructured hydrogel. *Biomaterials*. 2013; 34(14): 3678–3687. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.096
23. Huang J., Wang W., Yu J., Yu X., Zheng Q., Peng F., He Z., Zhao W., Zhang Z., Li X., Wang Q. Combination of dexamethasone and Avastin(®) by supramolecular hydrogel attenuates the inflammatory corneal neovascularization in rat alkali burn model. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2017; 159: 241–250. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.057
24. Shi L., Zhao Y., Xie Q., Fan C., Hilborn J., Dai J., Ossipov D.A. Moldable hyaluronan hydrogel enabled by dynamic metal-bisphosphonate coordination chemistry for wound healing. *Adv. Health. Mater.* 2018; 7 (5). DOI: 10.1002/adhm.201700973
25. Champeau M., Póvoa V., Militão L., Cabrini F.M., Picheth G.F., Meneau F., Jara C.P., de Araujo E.P., de Oliveira M.G. Supramolecular poly(acrylic acid)/F127 hydrogel with hydration-controlled nitric oxide release for enhancing wound healing. *Acta Biomater.* 2018; 74: 312–325. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.05.025
26. Xu F., Padhy H., Al-Dossary M., Zhang G., Ali R. Behzad, Stingl U., Rothenberger A. Synthesis and properties of the metallo-supramolecular polymer hydrogel poly[methyl vinyl ether-alt-mono-sodium maleate]-Ag-NO₃: Ag⁺/Cu²⁺ ion exchange and effective antibacterial activity. *J. Mater. Chem. B*. 2014; 37: 6406–6411. DOI: 10.1039/C4TB00611A
27. Steed J.W., Foster J.A. Exploiting cavities in supramolecular gels. Minireviews. *Angew Chem. Int. Engl.* 2010; 49: 6718–6724. DOI: 10.1002/anie.201000070
28. Савельев В.С., Кириенко А.И., редакторы. *Клиническая хирургия: национальное руководство*. Т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 864 с.
29. Оболенский В.Н. Современные методы лечения хронических ран. *Медицинский совет*. 2016; 10: 148–154. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-148-154

References

1. Kruglova L.S., Panina A.N., Strelkovich T.I. Trophic ulcers of venous genesis. *Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei*. 2014; 1: 21–25 (In Russ., English abstract).
2. Schetinin S.A. Analysis of the frequency and consequences of accidents in Russia. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2015; 2: 48 (In Russ., English abstract). URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24122881_35956246.pdf
3. Du X., Zhou J., Shi J., Xu B. Supramolecular hydrogelators and hydrogels: from soft matter to molecular biomaterials. *Chemical Reviews*. 2015; 115 (24): 13165–13307. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00299
4. Webber M.J., Appel E.A., Meijer E.W., Langer R. Supramolecular biomaterials. *Nat. Mater.* 2016; 15(1): 13–26. DOI: 10.1038/nmat4474
5. Zhou J., Li J., Du X., Xu B. Supramolecular biofunctional materials. *Biomaterials*. 2017; 129: 1–27. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.014
6. Stid Dzh.V., Etvud Dzh.L. *Supramolekulyarnaya khimiya [Encyclopedia of Supramolecular Chemistry]*. Moscow: IKTs "Akademkniga"; 2007. 479 p. (In Russ.).
7. Ruijiao D., Yongfeng Z., Xiaohua H., Xinyuan Z., Yunfeng L., Jian S. Functional supramolecular polymers for biomedical applications. *Adv. Mater.* 2015; 27: 498–526. DOI: 10.1002/adma.201402975
8. Sangeetha N.M., Maitra U. Supramolecular gels: functions and uses. *Chem.Soc. Rev.* 2005; 34(10): 821–836. DOI: 10.1039/b417081b
9. Pakhomov P.M., Khizhnyak S.D., Ovchinnikov M.M., Komarov P.V. *Supramolekulyarnye geli*. Tver': Tverskoi gosudarstvennyi universitet; 2011. 272 p. (In Russ.).
10. Ruijiao D., Yan P., Yue S., Xinyuan Z. Supramolecular hydrogels: synthesis, properties and their biomedical applications. *Biomater. Sci.* 2015; 3: 937–954. DOI: 10.1039/c4bm00448e
11. Du X., Zhou J., Xu B. Supramolecular Hydrogels Made of the Basic Biological Building Blocks. *Chem. Asian J.* 2014; 9(6): 1446–1472. DOI: 10.1002/asia.201301693
12. Amin M.C., Ahmad N., Pandey M., Abeer M.M., Mohamad N. Recent advances in the role of supramolecular hydrogels in drug delivery. *Expert. Opin. Drug Deliv.* 2015; 12(7): 1149–1161. DOI: 10.1517/17425247.2015.997707
13. Dawn A., Kumari H. Low molecular weight supramolecular gels under shear: rheology as the tool for elucidating structure-function correlation. *Chemistry*. 2018; 24(4): 762–776. DOI: 10.1002/chem.201703374
14. Petrova M.B., Pavlova N.V., Kharitonova E.A., Ilyashenko N.V. Reparative histogenesis of skin: Reaction on the application of L-cysteine of argentum nitrate gel. *Open J. Regener. Med.* 2012; 1(3): 25–28. DOI: 10.4236/ojrm.2012.13004
15. Yang Z., Liang G., Ma M., Abbah A.S., Lu W.W., Xu B. D-glucosamine-based supramolecular hydrogels to improve wound healing. *Chem. Commun. (Camb)*. 2007; 8: 843–845. DOI: 10.1039/b616563j

16. Jiang L., Xu D., Sellati T.J., Dong H. Self-assembly of cationic multidomain peptide hydrogels: supramolecular nanostructure and rheological properties dictate antimicrobial activity. *Nanoscale*. 2015; 7 (45): 19160–19169. DOI: 10.1039/c5nr05233e
17. Yang Z., Xu K., Wang L., Gu H., Wei H., Zhang M., Xu B. Self-assembly of small molecules affords multifunctional supramolecular hydrogels for topically treating simulated uranium wounds. *Chem. Commun. (Camb)*. 2005; 35: 4414–4416. DOI: 10.1039/b507314f
18. Zhang Z., He T., Yuan M., Shen R., Deng L., Yi L., Sun Z., Zhang Y. The in situ synthesis of Ag/amino acid biopolymer hydrogels as mouldable wound dressings. *Chem. Commun. (Camb)*. 2015; 51(87): 15862–15865. DOI: 10.1039/c5cc05195a
19. Turibius S., Chung-Shu W., Jie-Chuan L., Chieh C., Fu-Hsiang K. Facile synthesis of a biocompatible silver nanoparticle derived tripeptide supramolecular hydrogel for antibacterial wound dressings. *New J. Chem*. 2016; 3: 2036–2043. DOI: 10.1039/C5NJ01981H
20. Irwansyah I., Li Y.Q., Shi W., Qi D., Leow W.R., Tang M.B., Li S., Chen X. Gram-positive antimicrobial activity of amino acid-based hydrogels. *Adv. Mater*. 2015; 27(4): 648–654. DOI: 10.1002/adma.201403339
21. McCloskey A.P., Gilmore S.M., Zhou J., Draper E.R., Porter S., Gilmore B.F., Xub B., Laverty G. Self-assembling ultrashort NSAID-peptide nanosponges: multifunctional antimicrobial and anti-inflammatory materials. *RSC Advances*. 2016; 115: 114738–114749. DOI: 10.1039/C6RA20282A
22. Marchesan S., Qu Y., Waddington L.J., Easton C.D., Glattauer V., Lithgow T.J., McLean K.M., Forsythe J.S., Hartley P.G. Self-assembly of ciprofloxacin and a tripeptide into an antimicrobial nanostructured hydrogel. *Biomaterials*. 2013; 34(14): 3678–3687. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.096
23. Huang J., Wang W., Yu J., Yu X., Zheng Q., Peng F., He Z., Zhao W., Zhang Z., Li X., Wang Q. Combination of dexamethasone and Avastin(®) by supramolecular hydrogel attenuates the inflammatory corneal neovascularization in rat alkali burn model. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. 2017; 159: 241–250. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.057
24. Shi L., Zhao Y., Xie Q., Fan C., Hilborn J., Dai J., Ossipov D.A. Moldable hyaluronan hydrogel enabled by dynamic metal-bisphosphonate coordination chemistry for wound healing. *Adv. Health. Mater*. 2018; 7(5). DOI: 10.1002/adhm.201700973
25. Champeau M., Póvoa V., Militão L., Cabrini F.M., Picheth G.F., Meneau F., Jara C.P., de Araujo E.P., de Oliveira M.G. Supramolecular poly(acrylic acid)/F127 hydrogel with hydration-controlled nitric oxide release for enhancing wound healing. *Acta Biomater*. 2018; 74: 312–325. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.05.025
26. Xu F., Padhy H., Al-Dossary M., Zhang G., Ali R. Behzad, Stingl U., Rothenberger A. Synthesis and properties of the metallo-supramolecular polymer hydrogel poly[methyl vinyl ether-alt-mono-sodium maleate]-Ag-NO₃: Ag⁺/Cu²⁺ ion exchange and effective antibacterial activity. *J. Mater. Chem. B*. 2014; 37: 6406–6411. DOI: 10.1039/C4TB00611A
27. Steed J.W., Foster J.A. Exploiting cavities in supramolecular gels. Minireviews. *Angew Chem. Int. Engl*. 2010; 49: 6718–6724. DOI: 10.1002/anie.201000070
28. Savel'ev V.S., Kirienko A.I., editors. *Klinicheskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo*. V.1. M.: GEOTAR-Media; 2008. 864 p. (In Russ.).
29. Obolenskii V.N. Modern treatment methods of the chronic wounds. *Meditsinskii Sovet*. 2016; 10: 148–154 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-148-154

Сведения об авторах / Information about the authors

Валиев Тимур Михайлович* — аспирант по программе аспирантуры (направленность «Хирургия»), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: t.m.valiev@yandex.ru, тел.: +7 (904) 008-97-21;

ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия.

Петрова Маргарита Борисовна — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Timur M. Valiev* — PhD student, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: t.m.valiev@yandex.ru, tel: +7 (904) 008-97-21;

Sovetskaya str., 4, Tver, 170100, Russia.

Margarita B. Petrova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Biology, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Мохов Евгений Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Evgeny M. Mokhov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of General Surgery, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-117-128>

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ЭНЦЕФАЛОМИОКАРДИТА И ЕГО ЗООНОЗНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЧАСТЬ II. ПАТОГЕНЕЗ. КРУГ ВОСПРИИМЧИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

А. А. Калайджян¹, А. Х. Каде², П. П. Поляков^{2,*}, А. И. Гудманова³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт медицинской приматологии»,
ул. Мира, д. 177, г. Сочи, 354376, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница № 3 города Краснодара»
Министерства здравоохранения Краснодарского края,
ул. Айвазовского, д. 97, г. Краснодар, 350040, Россия

Аннотация

Среди факторов вирулентности ЭМКВ в литературе выделяют как непосредственное действие вирусных белков (B2*, L, 2A), так и воспалительную реакцию организма. В зависимости от штамма ЭМКВ и вида инфицированного животного существуют особенности в выраженности и характере клинических проявлений заболевания. Также установлены различия патогенетических механизмов тканевых поражений в зависимости от величины инфицирующей дозы вируса, как, например, при развитии ЭМКВ-индуцированного диабета. Действие вируса *in vivo* изучалось на примерах свиней, грызунов и обезьян. Круг поражаемых животных весьма широк, а инфекция распространена практически повсеместно. В том числе немало работ описывает достаточно высокую иммунологическую прослойку среди людей, а также вспышки заболеваний среди населения. Таким образом, ЭМКВ представляет опасность не только для зоопарков и приматологических центров, но имеет явный зоонозный потенциал.

Ключевые слова: вирус энцефаломиокардита, ЭМКВ-индуцированный диабет, ЭМКВ-индуцированный миокардит, факторы вирулентности ЭМКВ

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Калайджян А.А., Каде А.Х., Поляков П.П., Гудманова А.И. Характеристика вируса энцефаломиокардита и его зоонозный потенциал (обзор литературы). Часть II. Патогенез. Круг восприимчивых организмов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26 (3): 117–128. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-117-128>

Поступила 12.04.2019

Принята после доработки 30.04.2019

Опубликована 26.06.2019

THE ENCEPHALOMYOCARDITIS VIRUS (EMCV) AND ITS ZONOTIC POTENTIAL (A LITERATURE REVIEW).

PART II. PATHOGENESIS. THE CIRCLE OF SUSCEPTIBLE ORGANISMS

Akop A. Kalajdzhjan¹, Azamat Kh. Kade², Pavel P. Polyakov^{2,*}, Alla I. Gudmanova³

¹ Scientific Research Institute of Medical Primatology,
Mira str., 177, Sochi, 354376, Russia

² Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

³ Krasnodar City Clinical Hospital No. 3, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai,
Aivazovskogo str., 97, Krasnodar, 350040, Russia

Abstract

According to literature data, both the direct action of (B2 *, L, 2A) viral proteins and the inflammatory response of the body are distinguished among the Encephalomyocarditis virus (EMCV) virulence factors. Depending on the EMCV strain and the type of the infected animal, the severity and nature of the disease is shown to be characterized by specific clinical manifestations. Differences in the pathogenetic mechanisms of tissue lesions depending on the magnitude of the virus infectious dose are established, e.g., in the development of EMCV-induced diabetes. The EMCV action was studied *in vivo* on such experimental animals as pigs, rodents and monkeys. The range of affected animals is extremely wide, with the infection being common almost everywhere. Thus, numerous works describe a fairly high immunological stratum among people, as well as disease outbreaks among the population. It is concluded that EMCV is dangerous not only for zoos and primatological centres, but also has a clear zoonotic potential.

Keywords: encephalomyocarditis virus, EMCV-induced diabetes, EMCV-induced myocarditis, EMCV virulence factors

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kalaidzhyan A.A., Kade A.Kh., Polyakov P.P., Gudmanova A.I. The Encephalomyocarditis Virus (EMCV) and Its Zoonotic Potential (A Literature Review). Part II. Pathogenesis. The Circle of Susceptible Species. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskiy Vestnik*. 2019; 26(3): 117–128. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-117-128>

Submitted 12.04.2019

Revised 30.04.2019

Published 26.06.2019

Вирулентность ЭМКВ

Установлено, что ЭМКВ может вызывать миокардит, сахарный диабет, нарушения репродуктивной функции и поражения нервной системы. Важными факторами при инфицировании ЭМКВ являются вид животного, пол и возраст. На данный момент установлено несколько молекулярных детерминант, определяющих факторы вирулентности ЭМКВ. В этой главе мы опишем их и проясним, что еще следует учитывать в качестве потенциальных факторов вирулентности ЭМКВ [1].

Адгезия и инвазия — первый необходимый фактор вирулентности ЭМКВ — возможность вируса прикрепляться и проникать в клетку. Ре-

шающее значение на этапе адгезии и инвазии отдается вирусным капсидным белкам, способным связываться с клеточными рецепторами. Они могут рассматриваться в качестве пускового фактора патогенеза. Например, изолированная мутация, ведущая к замене аминокислоты (аланин 776) в полипротеине (в VP1 капсидном белке) D штамма ЭМКВ, делает вирус недиабетогенным. Эта мутация модифицирует естественную конформацию белка VP1, что нарушает сродство вируса к рецепторам β-клеток поджелудочной железы. Доказано, что ала776 играет решающую роль в инициации вирус-опосредованного поражения β-клеток, приводящего к развитию сахарного диабета. В отношении ЭМКВ-индуцированного диабета у мышей также важным

фактором является генетический фон. Описан аутомно-рецессивно наследуемый ген, определяющий уровень экспрессии рецепторов для вируса на поверхности β -клеток поджелудочной железы хозяев, вероятно, ответственный за чувствительность мышей [1]. Таким образом, в эксперименте было установлено, что SJL/J мыши предрасположены к ЭМКВ-индуцированному диабету, а C57BL/6 мыши — нет. Подобные различия в основном опосредованы меньшим числом рецепторов для вируса на поверхности β -клеток C57BL/6 мышей. Некоторые линии мышей (SJL/J, SWR/J, DBA2/J, NIH/Swiss) поражаются вирусом с развитием диабета, в то время как у других (C57BL/6J, AKR/J, CBA/J LP/J и CE/J) диабет не наблюдается [1, 47].

Описано влияние мутации треонина в позиции 100 белка VP1, вызывающее снижение ЭМКВ вирулентности [1]. Это первая статья, демонстрирующая возможность влияния мутации капсидного белка на нейровирулентность вируса. Замена Тре100 на изолейцин или пролин снижает способность ЭМКВ размножаться в мозге зараженных мышей. Однако мутации снижают лишь выраженность иммунного ответа и поражения мозга, что не предотвращает летальный исход при инфицировании высокими дозами. Экспериментально установлено, что мутация в участке Тре100 VP1-белка не оказывает выраженного влияния на нейровирулентность ЭМКВ, в то же время мутация в области Ала776 вызывает расстройство диабетогенных свойств вируса. Пока полностью не определена роль VP1 Тре100 аминокислоты, а потому нейровирулентность ЭМКВ может определяться и другими факторами [1]. Таким образом, белок VP1 влияет на вирулентность ЭМКВ, так как является структурой, посредством которой осуществляются рецептор-опосредованная адгезия и инвазия вируса. Кроме того, следует отметить, что мутации, изменяющие структуру вирусного капсида, могут также неблагоприятно сказаться на процессах сборки и высвобождения вируса. Так, задержка в процессе высвобождения вируса может быть достаточной причиной для снижения вирулентности [1].

Длина poly(C) отрезка ЭМКВ считается важным фактором вирулентности кардиовирусов. Достоверно известно, что укорочение длины отрезка poly(C) у вируса Менго выражено снижает вирулентность, превращая вирус в непатогенный для мышей. Более того, вирус Менго с укороченным отрезком poly(C) уже рассматривается исследователями как вектор для создания живой рекомбинантной вакцины [1]. Исследования различных штаммов Менго и ЭМКВ демонстри-

руют непосредственную связь между длиной отрезка poly(C) и степенью вирулентности вирусов. Следует отметить, что укорочение poly(C) влияет на свойства вирусов в различной степени: у ЭМКВ штаммов — умеренное ослабление вирулентных свойств, у штаммов вируса Менго — полная потеря вирулентности [1, 50]. Случаи укороченного отрезка poly(C) у ЭМКВ были описаны в исследованиях ЛаРуи и соавт., которые выделили подобный ЭМКВ штамм с укороченным отрезком (от 7 до 10 нуклеотидов), проявлявший, тем не менее, патогенные свойства при заражении свиней, мышей и яванских макаков [1]. Тот факт, что укорочение poly(C) отрезка меньше влияет на вирулентность ЭМКВ, чем на вирус Менго, показывает, что в зависимости от геномной последовательности данный фактор в разной степени оказывает воздействие на свойства разных вирусов [1].

Лоугран и соавт. в исследованиях 2011 г. [2] доказали существование программированной рибосомальной рамки считывания для трансляции ранее неизвестной последовательности из 129 аминокислот, названной 2B*. Что свидетельствует о наличии не одной, а двух открытых рамок считывания (ORF), кодирующих не 12, как предполагали ранее, а 13 зрелых белков. В состав 2B* белка входит 12 N-концевых аминокислот, идентичных таковым в 2B белке, и +2 рамки считывания, расположенных на GGUUUUU последовательности оснований. Путем введения мутации в эту последовательность исследователи показали, что блокировка рибосомальной рамки считывания и/или отсутствие B2 *белка у вируса ведет к фенотипическому уменьшению размеров бляшки. Важно заметить, что эффективное считывание с рамки наблюдалось исследователями только в инфицированных вирусом клетках, что говорит о возможности «запрограммированности» этого процесса вирусом. Хотя экспериментаторы не указали, как именно был восстановлен фенотип штамма после блокировки рамки считывания, однако экспрессия B2 *белка была достоверно установлена. Пока не установлено, какова роль в описанном процессе непосредственно B2 *белка и в каком объеме вовлечена в процесс рибосомальная рамка считывания. Описанное выше может играть важную роль в регуляции экспрессии вирусных генов, а также оказывать определенное влияние на жизненный цикл вируса. Степень влияния 2B *белка на вирулентные свойства ЭМКВ до конца не изучена [1].

L белок не вовлечен в процесс репликации и назван «защитным вирусным белком», так как основная его функция — противодействовать защитным механизмам клетки и способствовать

распространению вируса в организме хозяина. Для семейства *Picornaviridae* характерно наличие L белка. Он защищает как структуру, так и функции вирусов [1]. Хотя даже внутри рода имеются существенные функциональные различия. L белок — один из белков, существенно отличающихся у ТМЭВ (вирус тейлеровского мышинного энцефалита) и ЭМКВ (последовательность аминокислот совпадает на 35%). Например, L белок у афтоввирусов обладает каталитической активностью [1], а у кардиовирусов — не обладает. Длина L белка ЭМКВ — 67 аминокислот. Он содержит атипичный цинковый палец и кислотный домен и может быть фосфорилирован на Тре47 и Тир41 остатках [1]: двух остатках, не свойственных для L белка ТМЭВ. Более того, в L белке ЭМКВ отсутствует Сер1Тре-содержащий C-конец, имеющийся в L белке ТМЭВ [1]. Даже если L белок ЭМКВ не обладает какой-либо ферментной активностью, в отличие от L афтоввирусов, он подавляет выработку интерферона [1] и нарушает ядерно-цитоплазматический транспорт веществ. Связываясь с Рап-GTPазой (Ras-подобной ядерной ГТФазой, необходимой для перемещения белков и РНК через ядерные поры), протеин путем фосфорилирования инактивирует ядерные поры [1, 47-49].

Замена L белка в ТМЭВ на аналогичный L белок вируса Менго в эксперименте показала, что, несмотря на малое их соответствие (менее 40% идентичности), они оба способны блокировать транскрипцию интерферона 1-го типа, продукцию цитокинов и хемокинов, нарушать ядерно-цитоплазматический транспорт белков в клетке [1] и ингибировать сборку стресс-гранул [1, 36]. Стресс-гранулы — цитозольные скопления — застопоренные на этапе предварительной инициации трансляции комплексы, формирующиеся в клетке на фоне различных стрессовых факторов. Считается, что они отвечают за остановку процессов трансляции во время стресса посредством изоляции клеточной мРНК. По мере освобождения от действия стрессового фактора гранулы растворяются, высвобождая мРНК для дальнейшей реализации ее в процессе трансляции или обработки Р-телец. Исследованиями установлена способность L белка противодействовать защитным механизмам организма хозяина различными способами. Также в недавних исследованиях определена способность блокировать образование стресс-гранул у ТМЭВ и полиовируса (ПВ). Однако еще не доказана способность ЭМКВ вызывать в клетке образование стресс-гранул, которое бы ингибировалось L белком вируса. Остается под сомнением и наличие у L белка ЭМКВ всех функций, описанных для аналогичного протеина рекомби-

нантного ТМЭВ вируса. Кинетический анализ активности L белка ЭМКВ, встроенного в структуру рекомбинантного ТМЭВ вируса, продемонстрировал более быстрое действие, нежели L белок ТМЭВ, что, однако, оказало негативное действие на вирулентные свойства рекомбинантного вируса. Следует отметить, что репликация ЭМКВ протекает быстрее, чем ТМЭВ. Данную ситуацию следует рассматривать как эволюционную адаптацию L белков к особенностям репликации различных вирусов [1].

L белок является наиболее хорошо изученным для ЭМКВ. Это многофункциональный белок, нарушающий многие функции клетки хозяина. Подобные воздействия неблагоприятны как для клеток хозяина, так и для всего организма [1].

Еще один защитный белок ЭМКВ — это 2A белок [1]. Его длина — 143 аминокислоты, вес — 17 кДа. Белок высокоосновный и, в отличие от 2A энтеровирусов, не является протеазой. Однако при удлинении последовательности аминокислот в процессе трансляции вирусного генома, что предшествует синтезу 3С протеазы, 2A и 2В белки не связываются. Такое нарушение в последовательности полипротеинов является следствием «прыжка» рибосомы к рецепторной NPG(P) пептидной последовательности [1, 37]. Подобное поведение еще называют StopGo трансляцией, и объясняется оно взаимодействием 2A пептида с выходным тоннелем рибосомы, что препятствует прикреплению к рибосоме ПротРНК (пролин — первая аминокислота в последовательности 2В белка) [1].

Угнетение синтеза белка обусловлено действием 2A белка ЭМКВ, так как частичное удаление протеина приводит к сохранению механизмов трансляции мРНК. Блокировка синтеза клеточных белков при ЭМКВ инфекции происходит медленнее и менее выражена, чем, например, при ПВ инфекции [1]. В случае с ЭМКВ рассматриваемое действие 2A обусловлено в большей степени конкуренцией между сар- и IRES-зависимой трансляцией, нежели полной остановкой функции [38]. Описаны некоторые общие механизмы функционирования вируса с участием 2A протеина [1]. Причиной остановки сар-зависимой трансляции считается активация ингибиторов трансляции. Показано, что дефосфорилирование 4E-BP1 является триггером секвестрации eIF4E и ингибирования сар-зависимой трансляции. Непосредственно экспрессия 2A белка ЭМКВ в культуре клеток ВНК-21 вызывает гипофосфорилирование 4E-BP1 [1] и таким образом способствует ингибированию сар-зависимой трансляции. Хотя описанный механизм не удалось подтвердить в экспериментах на клетках

HeLa и L [39], во всех экспериментах описывалось торможение синтеза клеточного белка [1]. Согласно другому предположению о возможном механизме блокировки синтеза клеточных белков: происходит взаимодействие 2A протеина с ингибирующим трансляцию фактором eIF4E. Сайт связывания для eIF4E располагается между 126-134 аминокислотами 2A белка [39]. Прикрепление 2A протеина может затруднять связывание eIF4E с eIF4G (связывание eIF4E-, eIF4G и eIF4A необходимо для запуска сар-зависимой трансляции). Однако повреждение связи 2A-eIF4E точечной мутацией 2A протеина не может привести к восстановлению синтеза клеточного белка до исходного уровня [39]. На ранних стадиях, после заражения ЭМКВ, 2A протеин проникает в ядрышко при помощи сигнала ядерной локализации (NLS) [1, 39] и связывается с образующимися субъединицами рибосом [48, 49]. Мутации в NLS снижают ингибирующее влияние на сар-зависимую трансляцию. В цитозоле 2A белок взаимодействует с 40S субъединицей рибосом [1, 38], из-за чего трансляция происходит преимущественно IRES-зависимым путем. Следует отметить, что 2A протеин ЭМКВ связывается с РНК, хотя функциональное значение этой связи пока не установлено [1].

По результатам исследований, опубликованным в 2011 г., при заражении вирусом ЭМКВ культуры клеток ВНК-21, приведшем к структурным изменениям белка 2A, произошла стимуляция клеточного апоптоза путем активации каспазы 3, что, однако, не повлияло на способность 2A к торможению сар-зависимой трансляции. Из чего можно сделать вывод о важности роли 2A протеина ЭМКВ в ингибировании апоптоза [1].

Таким образом, изменения 2A белка глубоко влияют на вирулентность ЭМКВ *in vivo* и *in vitro* [1]. Исследования показали, что, несмотря на выраженные повреждения 2A протеина ЭМКВ, вирус все еще сохраняет способность к проникновению и репликации в клетках мышей, хотя и не способен более вызывать клинически выраженных симптомов болезни, в то время как дикий штамм вируса приводит к летальному исходу у мышей за неделю. Подобное действие было описано в экспериментах на двух различных штаммах ЭМКВ: вызывающем миокардит у свиней и провоцирующем аборт. На основании чего можно сделать вывод о необходимости 2A белка ЭМКВ для осуществления механизмов вирусного патогенеза у инфицированных мышей [1].

Одной из функций 2A белка ЭМКВ является противодействие защитным механизмам организма хозяина. Вирусы без 2A не способны ингибировать сар-зависимую трансляцию [1, 39],

а также блокировать апоптоз *in vitro* и в итоге теряют патогенность *in vivo* [1]. Учитывая полученные данные, белок 2A можно отнести как к факторам вирулентности, так и к защитным вирусным белкам [1].

Апоптоз — запрограммированная клеточная смерть — общий для всех клеток защитный механизм, препятствующий накоплению и распространению вирусного потомства после инфицирования клеток.

Для ЭМКВ описан в основном продуктивный тип взаимодействия с клеткой с развитием клеточной смерти. Наблюдение за поведением вируса с модифицированными 2A (у ЭМКВ) и L (у Менго) показывали связь их с активацией апоптоза [1]. Таким образом, в исследованиях достоверно установлена важная роль белков L и 2A в ингибировании апоптоза, хотя точный механизм пока не описан [1]. Во время вспышек диких штаммов ЭМКВ отмечался апоптоз клеток пораженных животных *in vivo* [1, 24, 40]. Однако не установлено достоверно, связан ли апоптоз непосредственно с действием вируса. Буэнс и соавт. высказывались, на примере ТМЭВ-инфицированных мышей, что нельзя исключить, что большинство клеток, в которых развился апоптоз, не были заражены вирусом [1, 41]. Согласно данным, опубликованным Ямадой и соавт., в сердечной ткани инфицированных ЭМКВ мышей отмечалась инфльтрация мононуклеарами без некротизированных кардиомиоцитов [1].

На данный момент достоверно не установлено, запускается ли *in vivo* блокирование апоптоза исключительно силами и средствами вируса, или же в процесс также вовлечены клеточные реакции и механизмы. В пользу гипотезы об участии в процессе клеточных элементов говорит обязательное наличие у зараженных ЭМКВ мышей NF-κB [1].

NF-κB — клеточный фактор транскрипции. Активируясь при ЭМКВ инфекции, он вызывает воспалительный ответ и ингибирует апоптоз [1, 42]. Мацумори и соавт. доказана важность NF-κB фактора в реализации вирулентных свойств ЭМКВ [1]. Таким образом, помимо ингибирования апоптоза, важным фактором в патогенезе ЭМКВ инфекции можно рассматривать воспалительную реакцию [1].

Воспалительный ответ при заражении ЭМКВ имеет важнейшее значение в патогенезе заболевания. Как было описано ранее, в некоторых исследованиях установлена значимая роль CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и макрофагов в развитии поражений нервной системы вирусом ЭМКВ [1, 30, 31]. Таким образом, можно го-

ворить об усилении нейровирулентных свойств ЭМКВ за счет присоединения воспалительной и иммунной реакций. Подобное утверждение можно отнести не только к патогенезу поражения нервной системы, но также развитию ЭМКВ-индуцированного диабета и миокардита. При заражении высокими дозами вируса диабет развивается непосредственно за счет проникновения и размножения вируса в β -клетках с последующей деструкцией островков поджелудочной железы. В то же время при низкодозовом заражении механизм патогенеза ЭМКВ реализуется за счет активации медиаторов воспаления: ИЛ-1 β , ФНО- α , а также iNOS, секретлируемых макрофагами. Действительно, подавление активации макрофагов при инфицировании является эффективным методом профилактики развития ЭМКВ-индуцированного диабета [1].

На ранних стадиях заболевания выраженное воспаление с высоким уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов отмечается также в сердечной ткани [1, 27]. У лабораторных мышей, зараженных ЭМКВ, увеличение уровня цитокинов в кардиомиоцитах коррелировало с выраженностью заболевания. Таким образом, провоспалительные медиаторы могут усиливать поражение миокарда, что оказывает негативное влияние на сердечную деятельность [1].

В последнее время также отмечается важная роль макрофагов в патогенезе ЭМКВ-индуцированного миокардита [1, 26]. Макрофаги являются мощными активаторами различных цитокинов и медиаторов воспаления. Будучи частью иммунной системы организма, они имеют сходство с базофилами. Одно из отличий — локализация в тканях, в том числе сердечной. При заражении ЭМКВ мышей с недостаточностью тучных клеток инфекция протекает без выраженной активации внутрисердечных ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α и NO, вследствие чего уменьшается некроз миокарда, снижается клеточная инфильтрация, что улучшает выживаемость [1, 26–28]. Несмотря на ослабление вирулентности ЭМКВ на фоне иммуносупрессии, на репликации вируса снижение иммунитета не влияет [1, 27]. В пользу роли медиаторов воспаления в патогенезе ЭМКВ говорят также данные других исследований. Так, ядерный фактор κ B (NF- κ B), активирующийся при инфицировании ЭМКВ, у мышей ведет к экспрессии большого числа цитокинов. Более того, ингибирование NF- κ B в экспериментах *in vivo* снижает смертность от ЭМКВ-инфекции среди животных, уменьшает некроз и инфильтрацию клеток сердца, а также выработку ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и NO [1, 27]. В двух исследованиях было отмечено, что у мышей с дефектным NF- κ B,

и как следствие отсутствием р50 субъединицы, выживаемость при ЭМКВ-инфицировании значительно выше [1]. В ряде исследований отмечено, что использование анти-ФНО- α антител с целью снижения растущего уровня ФНО- α в крови зараженных мышей уменьшает повреждение миокарда и снижает смертность в остром периоде заболевания [1]. В то же время, согласно данным других исследований, проведенных на мышах с заблокированным ФНО- α , наоборот, отмечена протективная роль медиатора в развитии острого вирусного миокардита [1, 29]. Полученные противоречивые сведения могут свидетельствовать о важной роли факторов иммунной системы, в частности ФНО- α , в процессах элиминации вируса и одновременно повреждающем действии их на организм хозяина посредством возникающего цитокинового взрыва [1].

Учитывая вышеописанное, можно заключить, что выраженная воспалительная реакция в ответ на инфицирование ЭМКВ усиливает повреждающее действие вируса. Таким образом, предполагается, что блокирование внутриклеточного транспорта белков не выгодно для вируса, так как снижает экспрессию цитокинов. Действительно, 2B и 3A белки ПВ блокируют транспорт веществ между ЭПС и КГ в клетке, когда аналогичные белки ЭМКВ — нет [1, 5, 6]. Пока достоверно не установлено, обладает ли 2BC белок ЭМКВ, подобно 2BC белку ВЯ, схожим действием [1, 7]. Было бы интересно предположить, что ЭМКВ не тормозит внутриклеточный белковый транспорт из-за важности иммунного и воспалительного ответов в реализации механизмов патогенеза вируса [1].

РНК-чувствительные клеточные рецепторы MDA-5 и RIG-1 активируются при инфицировании ЭМКВ, запуская иммунные реакции. Сам вирус активирует исключительно MDA-5 рецепторы. 3Cpго и каспазы ЭМКВ предположительно ответственны за деградацию RIG-1 рецепторов при инфицировании [1, 19]. Подобное действие на RIG-1 клеток отмечается также при введении ПВ (1:С) вакцинного штамма [1, 4].

ЭМКВ способен ингибировать способность регуляторных Т-лимфоцитов запускать альтернативный путь активации комплимента, хотя MDA-5 рецепторы запускают одновременно и альтернативный, и классический пути [1]. Одна из функций регуляторных Т-лимфоцитов — угнетение иммунного ответа — реализуется преимущественно посредством экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ-10. По некоторым данным, влияние ИЛ-10 на мышей, инфицированных ЭМКВ, проявляется в снижении выработки ИЛ-1 β и iNOS, уменьшении выраженности

повреждения миокарда и повышении выживаемости среди мышей [1].

Существуют исследования, согласно которым прикрепление вируса ЭМКВ к CCRP5-рецепторам вызывает экспрессию провоспалительных медиаторов макрофагами через 30 минут. Таким образом, для активации иммунного ответа вирусу даже не надо проникать в макрофаг [43]. Также при заражении ЭМКВ мышей, лишенных CCRP5-рецепторов, были описаны особенности: выработка сравнительно меньшего уровня iNOS и COX-2 и большего — ФНО- α , а главное — увеличение вирусной нагрузки в 7 раз. Исследователи заключили, что CCRP5-рецепторы ответственны за активацию механизмов регуляции распространения вируса [1].

Таким образом, ЭМКВ вызывает лизис пораженных клеток и ингибирование апоптоза, по крайней мере *in vitro*. Учитывая то, что литическое разрушение клеток стимулирует больший воспалительный ответ, нежели апоптотическое [1], оно выглядит предпочтительнее для ЭМКВ. Потому эффект торможения апоптоза посредством NF- κ B представляется необходимым для реализации патогенеза ЭМКВ-ассоциированной инфекции у мышей. Вирус с удаленным участком 2A (в экспериментах) более не блокировал клеточный апоптоз и не проявлял выраженных патогенных свойств для мышей *in vivo* [1]. Оба описанных механизма — торможение апоптоза и стимуляция воспаления — являются необходимыми для ЭМКВ. Также важным фактором, снижающим вирулентность, является задержка выхода вирусных частиц из клетки, когда вирус уничтожается при клеточном апоптозе. Формируются апоптотические тельца, не позволяющие распространиться вирусным частицам. Тельца активируют макрофаги и подвергаются фагоцитозу, блокируя диссеминацию организма патогенами и выраженную воспалительную реакцию. Таким образом, может существовать связь между дефектом в высвобождении вируса, отсутствием ингибирования апоптоза и тем фактом, что вирус с удаленным 2A не мог распространяться по ЦНС [1].

Патогенез ЭМКВ у различных животных

Ведущий механизм заражения ЭМКВ — фекально-оральный, который реализуется алиментарным, водным и контактно-бытовым путем [1, 14, 17]. ЭМКВ — маленький безоболочечный вирус, который очень устойчив в окружающей среде. Существуют значительные вариации в выраженности и локализации поражений, вызываемых ЭМКВ, в зависимости от пораженного животного. Наиболее изучен патогенез ЭМКВ на модели свиней, грызунов и обезьян [1].

Основные симптомы у приматов, таких как бабуины, гиббоны, шимпанзе, зеленые мартышки и резус макаки: одышка, вызванная острым коронарным синдромом, и внезапная смерть. Наиболее выраженные признаки на аутопсии: застойные явления и отек легких, гидроперикардиум, гидроторакс, асцит, гипертрофия лимфатических узлов и селезенки и бледные бело-коричневые очаговые поражения миокарда. Также возможно плацентарное инфицирование с мертворождением [19]. Подкожное введение бабуинам или африканским зеленым мартышкам вызывает сердечные и неврологические поражения, приводящие к смерти в течение недели. Инфицирование среди обезьян может приводить к высокой смертности, особенно в приматологических центрах, как, например, в колонии бабуинов в Сан-Антонио в 1992 году [1, 19], или вспышках в группах макаков резусов, участвовавших в последнее время по всему миру [1].

У свиней ЭМКВ обычно вызывает острый очаговый миокардит с внезапной смертью. Поражение миокарда характеризуется воспалением и некрозом кардиомиоцитов. Отмечаются и другие симптомы: отсутствие аппетита, вялость, параличи, одышка [20]. У наиболее восприимчивых свиней развивается тяжелый миокардит с внезапной смертью, в то же время у невосприимчивых и слабовосприимчивых свиней наблюдается легкий миокардит, а само заболевание может протекать бессимптомно. У зараженных поросят наблюдалась высокая лихорадка с летальным исходом в течение 2–11 дней, но иногда наступало выздоровление с развитием хронического миокардита. Летальность среди поросят-сосунков составила почти 100%. С возрастом летальность снижается [15].

После интраназального инфицирования поросят вирус, предположительно, распространяется через миндалины к органам-мишеням посредством циркулирующих зараженных моноцитов. Основным органом-мишенью у свиней считается сердце [1]. Через несколько дней после заражения вирус может выделяться и из других органов: мозг, селезенка, кишечник, поджелудочная железа, печень, почки, легкие, лимфатические узлы [1, 15, 20]. На вскрытии экспериментально зараженных поросят отмечались поражения миокарда, гидроперикардиум, отек легких, асцит, гидроторакс [1, 20]. Также отмечалась кардиомегалия с очагами некроза (неровными серо-белыми обесцвеченными участками). Вирус можно выделить из миокарда, даже когда участки поражения малых размеров либо вообще отсутствуют [1].

При гистологическом анализе препаратов сердца поросят описывались явления миокардита,

ассоциированного с распространенной либо ограниченной инфильтрацией и скоплением мононуклеаров, сосудистый застой, отек и фиброзные дегенеративные изменения миокарда с очагами некроза ткани [1].

У беременных свиней, инфицированных вирусом, расстройства репродуктивной функции проявлялись абортами, внутриутробной мумификацией и гибелью плода [1, 21].

У грызунов ЭМКВ-ассоциированная инфекция может протекать бессимптомно [1], но у мышей зачастую вызывает энцефалиты [21], параличи конечностей [1, 21], миокардиты или сахарный диабет 1-го типа [1, 22]. Также вирус может вызывать репродуктивные расстройства у беременных мышей [1, 24], поражения яичек (орхиты) [1, 25], а также поражения слюнных и слезных желез (сиалодакриоадениты) [1]. Чувствительность к ЭМКВ различается в зависимости от вида и возраста мыши, а также штамма вируса и инфицирующей дозы. В зависимости от инфицирующего штамма вируса ЭМКВ возможны различные клинические проявления инфекции от бессимптомного течения до выраженных симптомов с летальным исходом [1, 22]. Например, штамм D ЭМКВ провоцирует диабет, в то время как штамм M — миокардит.

ЭМКВ-индуцированные миокардиты характеризуются некрозом миокарда и клеточной инфильтрацией, что достаточно широко используется в качестве модели для изучения вирусного миокардита. Данные многих исследований описывают воспаление в качестве основного поражающего фактора [1, 26–28], однако существуют альтернативные мнения [1, 29]. В последние годы решающую роль в развитии сердечной недостаточности и остановки сердечной деятельности, связанной с ЭМКВ-опосредованным поражением миокарда у мышей, отводят лаброцитам [1, 26].

Во время вспышек ЭМКВ инфекции у пораженных мышей регистрировались также параличи задних конечностей и энцефалиты, что свидетельствует о вовлечении в инфекционный процесс центральной нервной системы (ЦНС). После лабораторного заражения высокими дозами вируса у мышей наблюдались энцефалиты и параличи конечностей на 4-е сутки болезни, и ни в одном случае не наступало выздоровление [1]. Поражения головного мозга характеризовались в основном периваскулярной клеточной инфильтрацией в виде периваскулярных манжет, мультифокальным некрозом нервной ткани и диффузным глиозом [1, 23] с преимущественной локализацией в гиппокампе [1]. ЭМКВ также вызывает поражения спинного мозга: очаговая

дегенерация, лимфоцитарная инфильтрация, умеренный некроз нейронов и демиелинизация [1]. Заражение низкими дозами вируса приводит к развитию периферического парапареза задних конечностей с возможным выздоровлением [1]. В отличие от ТМЭВ, ЭМКВ не вызывает стойкого поражения головного мозга. Доказано, что параличи задних конечностей и демиелинизация, ассоциированные с инфицированием ЭМКВ, частично развиваются из-за инфильтрации макрофагами и лимфоцитами [1]: лечения мышей антимакрофагальными антителами, антителами против CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов было достаточно для ограничения паралитического синдрома и снижения повреждения спинного мозга, что позволяет говорить о роли этих клеток в повреждении ЦНС [1, 30, 31].

В исследованиях с интракраниальным заражением мышей отмечалось окислительное повреждение нейронов за счет выработки НАДФН-оксидазы в микроглии [1]. Таким образом, поражение тканей ЦНС хозяев возникает вследствие развития воспалительной и иммунной реакций.

Заражение высокими дозами ЭМКВ (D) генетически чувствительных мышей приводит к развитию сахарного диабета на 3–4-е сутки болезни. Предположительно диабет в данном случае возникает из-за острого поражения β-клеток поджелудочной железы размножающимся вирусом, без вовлечения в процесс иммунной системы. Наоборот, при заражении низкими дозами ЭМКВ центральную роль в патогенезе развития диабета играет активация иммунного ответа, особенно макрофагов, с поражением β-клеток поджелудочной железы. Инактивация макрофагов непосредственно перед развитием вирусной инфекции полностью предотвращает ЭМКВ-индуцированный диабет [1]. Представляется, что при низкодозовом инфицировании мышей репликация вируса изначально происходит в β-клетках, что ведет к активации макрофагов в островках поджелудочной железы. Активированные макрофаги вырабатывают растворимые медиаторы интерлейкин-1β (ИЛ-1β), ФНО-α и оксид азота (NO), запускающие механизмы апоптоза в β-клетках [1, 23].

По результатам мониторинга этиологии лихорадочных вирусных заболеваний собак, проведенного с использованием RT-PCR в Пекине (2015 год), примерно в 6% случаев обнаруживался штамм EMCV-C15 вируса. В исследования включались животные с симптомами гипертермии, диареи и одышки. При ПЦР реального времени нуклеиновые кислоты вируса были выделены из тканей сердца, печени, селезенки, легких, почек и головного мозга, в которых средняя вирусная нагрузка составляла приблизительно

$4,37 \times 10^5$, $3,52 \times 10^4$, $3,64 \times 10^4$, $9,72 \times 10^3$, $9,27 \times 10^3$ и $2,68 \times 10^5$ геномов EMCV соответственно. Следует также отметить, что ЭМКВ обнаруживался во всех случаях совместно с парвовирусом собак (CPV). В дальнейших опытах с инфицированием собак выделенным ранее штаммом EMCV-S15 по результатам патологоанатомического вскрытия животных определялись отек легких, перикардиальный выпот, признаки миокардита, поражения ЦНС по типу энцефалита. Среди клинических проявлений отмечались параличи задних конечностей, одышка, интоксикационный синдром — слабость, ухудшение аппетита [1].

Эпидемиология и зоонозный потенциал

ЭМКВ был впервые выделен в 1945 г. во Флориде [1, 45] от гиббона, позже — от свиньи во время вспышки в Панаме в 1958 г. [1, 52]. С 1945 г. по настоящее время ЭМКВ выделен от многих диких и домашних животных в различных районах по всему миру: Европе [1, 2], Канаде [1, 9], Южной Америке [1, 52, 10], Австралии [1, 11], Кореи [1, 12] и Китае [1, 13].

Неполный перечень животных, от которых удалось выделить ЭМКВ, включает также полевок, белок, слонов, свиней, диких кабанов, енотов, антилоп, львов, птиц и некоторых видов нечеловекообразных обезьян [1, 11, 14, 45]. Также отмечалось инфицирование среди людей [1]. Накопленные данные свидетельствуют о широком распространении ЭМКВ и возможности поражать многие виды животных.

Естественным резервуаром принято считать грызунов (мышей и крыс). У крыс инфекция протекает бессимптомно, а вирус может выделяться с мочой и калом еще в течение 29 дней после заражения [1]. О важной роли грызунов в эпидемиологии инфекции говорят также нахождение их поблизости от ферм, где регистрировались вспышки ЭМКВ [15, 16], и ограничения в распространении инфекции среди свиней при горизонтальной передаче. Однако исследования, проведенные в Греции, свидетельствуют о необходимости рассмотрения в качестве естественных хозяев также и диких кабанов [1].

ЭМКВ всегда рассматривалась как потенциально зоонозная инфекция. Тем не менее связь между заражением человека и клинически выраженным заболеванием все еще четко не установлена. Хотя в некоторых экспериментах было описано инфицирование первичных культур клеток человека, а также однозначно установлена чувствительность человеческих клеток к ЭМКВ [1].

Между 1940 и 1950 гг. в Германии и Голландии были описаны случаи заболеваний среди детей,

сопровождающиеся лихорадкой и изолированными энцефалитами без признаков менингита. Биологическим методом от грызунов были выделены некоторые штаммы ЭМКВ (MM, AK, Li32, Ortilb и SVM) [1]. Однако типы штаммов ЭМКВ устанавливались с использованием лишь серологических тестов, без вирусологического подтверждения. К сожалению, выделенные штаммы недоступны для дальнейшего изучения. В более ранних исследованиях в г. Манила, Филиппины, у 17 солдат на военной базе обнаружили нейтрализующие антитела к ЭМКВ. У всех отмечалось лихорадочное заболевание в течение трех дней. У трех из четырех пациентов регистрировали повышение титра антител к вирусу [1]. В 1948 г. после выделения вируса Менго от макаки резус исследователь, занимавшийся вирусом и ухаживавший за животными, перенес нелетальный энцефалит. Между тем из образцов его крови был выделен вирус [1].

Между 1950 и 2009 гг. не было отмечено клинически выраженной формы заболевания, ассоциированного с ЭМКВ. Однако серологические исследования, проведенные на клинически здоровых людях, выявили распространенность от 2,3 до 15% серопозитивных людей [1, 18]. Более поздние исследования, проведенные в Австрии, установили, что 5% людей, занимавшихся деятельностью, связанной с непосредственным контактом с животными, были серопозитивны к ЭМКВ. А среди охотников показатель достиг 15% [1].

В исследованиях 2009 г., проведенных в Перу, были описаны случаи заболевания людей. В исследование включили пациентов с лихорадочными заболеваниями, клинические проявления которых наиболее походило на вызванные ЭМКВ инфекцией. Вирус действительно был выделен в острой фазе заболевания от двоих пациентов с тошнотой, головными болями, одышкой. В ходе молекулярного анализа не было выделено вирусов, кроме ЭМКВ [1]. Выделение вируса в острой фазе заболевания говорит в пользу возможности ЭМКВ вызывать у человека заболевание с клиническими проявлениями. При более широком изучении получили данные о том, что ЭМКВ может быть ответственен за почти 1% всех случаев лихорадочных заболеваний в Перу среди исследованных образцов [10]. Несмотря на низкую заболеваемость, восприимчивость человека к вирусу довольно велика. Как оказалось, от 6 до 15% городского населения Перу серопозитивны к ЭМКВ [1, 10]. Эти недавно полученные данные подтверждают предположение Р. Теша в 1978 г.: «ЭМКВ-инфекция у людей довольно распространена, однако большинство случаев среди людей, вероятнее всего, бессимптомны и/или не зарегистрированы».

Список литературы / References

1. Carocci M., Bakkali-Kassimi L. The encephalomyocarditis virus. *Virulence*. 2012; 3 (4): 351–367. DOI: 10.4161/viru.20573
2. Loughran G., Firth A.E., Atkins J.F. Ribosomal frame-shifting into an overlapping gene in the 2B-encoding region of the coronavirus genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108(46): E1111–E1119. DOI: 10.1073/pnas.1102932108
3. Balvay L., Soto Rifo R., Ricci E.P., Decimo D., Ohlmann T. Structural and functional diversity of viral IRESes. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009; 1789(9–10): 542–557. DOI: 10.1016/j.bbtagrm.2009.07.005
4. Papon L., Oteiza A., Imaizumi T., Kato H., Brocchi E., Lawson T.G., Akira S., Mechti N. The viral RNA recognition sensor RIG-I is degraded during encephalomyocarditis virus (EMCV) infection. *Virology*. 2009; 393(2): 311–318. DOI: 10.1016/j.virol.2009.08.009
5. de Jong A.S., de Mattia F., Van Dommelen M.M., Lanke K., Melchers W.J., Willems P.H., van Kuppeveld F.J. Functional analysis of picornavirus 2B proteins: effects on calcium homeostasis and intracellular protein trafficking. *J. Virol.* 2008; 82(7): 3782–3790. DOI: 10.1128/JVI.02076-07
6. Choe S.S., Dodd D.A., Kirkegaard K. Inhibition of cellular protein secretion by picornaviral 3A proteins. *Virology*. 2005; 337(1): 18–29. DOI: 10.1016/j.virol.2005.03.036
7. Moffat K., Knox C., Howell G., Clark S.J., Yang H., Belsham G.J., Ryan M., Wileman T. Inhibition of the secretory pathway by foot-and-mouth disease virus 2BC protein is reproduced by coexpression of 2B with 2C, and the site of inhibition is determined by the subcellular location of 2C. *J. Virol.* 2007; 81(3): 1129–1139. DOI: 10.1128/JVI.00393-06
8. Canelli E., Luppi A., Lavazza A., Lelli D., Sozzi E., Martin A.M., Gelmetti D., Pascotto E., Sandri C., Magnone W., Cordioli P. Encephalomyocarditis virus infection in an Italian zoo. *Virol. J.* 2010; 7: 64. DOI: 10.1186/1743-422X-7-64
9. Czechowicz J., Huaman J.L., Forshey B.M., Morrison A.C., Castillo R., Huaman A., Caceda R., Eza D., Rocha C., Blair P.J., Olson J.G., Kochel T.J. Prevalence and risk factors for encephalomyocarditis virus infection in Peru. *Vector. Borne. Zoonotic. Dis.* 2011; 11(4): 367–374. DOI: 10.1089/vbz.2010.0029
10. Oberste M.S., Gotuzzo E., Blair P., Nix W.A., Ksiazek T.G., Comer J.A., Rollin P., Goldsmith C.S., Olson J., Koche T.J. Human febrile illness caused by encephalomyocarditis virus infection, Peru. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(4): 640–646. DOI: 10.3201/eid1504.081428
11. An D.-J., Jeong W., Jeong H.-Y., Yoon S.H., Kim H.J., Choi C.U., Park B.K. Encephalomyocarditis in Korea: serological survey in pigs and phylogenetic analysis of two historical isolates. *Vet. Microbiol.* 2009; 137(1–2): 37–44. DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.01.005
12. Ge X., Zhao D., Liu C., Wang F., Guo X., Yang H. Sero-prevalence of encephalomyocarditis virus in intensive pig farms in China. *Vet. Rec.* 2010; 166(5): 145–146. DOI: 10.1136/vr.b4766
13. Billinis C. Encephalomyocarditis virus infection in wildlife species in Greece. *J. Wildl. Dis.* 2009; 45(2): 522–526.
14. Psalla D., Psychas V., Spyrou V., Billinis C., Papaioannou N., Vlemmas I. Pathogenesis of experimental encephalomyocarditis: a histopathological, immunohistochemical and virological study in rats. *J. Comp. Pathol.* 2006; 134(1): 30–39. DOI: 10.1016/j.jcpa.2005.06.008
15. Spyrou V., Maurice H., Billinis C., Papanastassopoulou M., Psalla D., Nielen M. Transmission and pathogenicity of encephalomyocarditis virus (EMCV) among rats. *Vet. Res.* 2004; 35(1): 113–122. DOI: 10.1051/vetres:2003044
16. Kluivers M., Maurice H., Vyt P., Koenen F., Nielen M. Transmission of encephalomyocarditis virus in pigs estimated from field data in Belgium by means of R0. *Vet Res.* 2006; 37(6): 757–766. DOI: 10.1051/vetres:2006035
17. Koenen F. *Chapter 17: Encephalomyocarditis Virus*. In: Straw B.E., D'Allaire S., Zimmerman J.J., Taylor D.J., editors. *Disease of the Swine*. 9th ed. Boston: Blackwell Science; 2006.
18. Juncker-Voss M., Prosl H., Lussy H., Enzenberg U., Auer H., Lassnig H., Müller M., Nowotny N. Screening for antibodies against zoonotic agents among employees of the Zoological Garden of Vienna, Schönbrunn, Austria. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 2004; 117(9–10): 404–409.
19. Masek-Hammerman K., Miller A.D., Lin K.C., MacKey J., Weissenböck H., Gierbolini L., Burgos A., Perez H., Mansfield K.G. Epizootic myocarditis associated with encephalomyocarditis virus in a group of rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Vet. Pathol.* 2012; 49(2): 386–392. DOI: 10.1177/0300985811409254
20. Gelmetti D., Meroni A., Brocchi E., Koenen F., Cammarata G. Pathogenesis of encephalomyocarditis experimental infection in young piglets: a potential animal model to study viral myocarditis. *Vet Res.* 2006; 37(1): 15–23. DOI: 10.1051/vetres:2005041
21. Psalla D., Psychas V., Spyrou V., Billinis C., Papaioannou N., Vlemmas I. Pathogenesis of experimental encephalomyocarditis: a histopathological, immunohistochemical and virological study in mice. *J. Comp. Pathol.* 2006; 135(2–3): 142–145. DOI: 10.1016/j.jcpa.2006.04.003
22. Yoon J.-W., Jun H.-S. Viruses cause type 1 diabetes in animals. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1079(1): 138–146. DOI: 10.1196/annals.1375.021
23. Nakayama Y., Su W., Ohguchi A., Nakayama H., Doi K. Experimental encephalomyocarditis virus infection in pregnant mice. *Exp. Mol. Pathol.* 2004; 77(2): 133–137. DOI: 10.1016/j.yexmp.2004.02.003

24. Yamanouchi-Ueno A., Nakayama Y., Doi K. Characteristics of testicular lesions in mice infected with a low dose of encephalomyocarditis (EMC) virus. *Exp. Mol. Pathol.* 2004; 77(2): 72–76. DOI: 10.1016/j.yexmp.2003.12.008
25. Doi K. Experimental encephalomyocarditis virus infection in small laboratory rodents. *J. Comp. Pathol.* 2011; 144(1): 25–40. DOI: 10.1016/j.jcpa.2010.05.001
26. Matsumori A., Yamamoto K., Shimada M. Cetirizine a histamine H1 receptor antagonist improves viral myocarditis. *J. Inflamm. (Lond)*. 2010; 7: 39. DOI: 10.1186/1476-9255-7-39
27. Wang J.-F., Meissner A., Malek S., Chen Y., Ke Q., Zhang J., Chu V., Hampton T.G., Crumpacker C.S., Abelmann W.H., Amende I., Morgan J.P. Propranolol ameliorates and epinephrine exacerbates progression of acute and chronic viral myocarditis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 289(4): H1577–1583. DOI: 10.1152/ajpheart.00258.2005
28. Matsumori A., Nunokawa Y., Yamaki A., Yamamoto K., Hwang M.W., Miyamoto T., Hara M., Nishio R., Kitaura-Inenaga K., Ono K. Suppression of cytokines and nitric oxide production, and protection against lethal endotoxemia and viral myocarditis by a new NF-kappaB inhibitor. *Eur. J. Heart. Fail.* 2004; 6(2): 137–144. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.10.007
29. Nasu-Nishimura Y., Taniuchi Y., Nishimura T., Sakudo A., Nakajima K., Ano Y., Sugiura K., Sakaguchi S., Itohara S., Onodera T. Cellular prion protein prevents brain damage after encephalomyocarditis virus infection in mice. *Arch. Virol.* 2008; 153(6): 1007–1012. DOI: 10.1007/s00705-008-0086-x
30. Takeda M., Ohtsuka R., Nakayama Y., Doi K. The role of CD4(+) T cells in biphasic hind limb paralysis induced by the D variant of encephalomyocarditis virus (EMC-D) in DBA/2 mice. *Exp. Anim.* 2004; 53(1): 31–35.
31. Ano Y., Sakudo A., Kimata T., Uraki R., Sugiura K., Onodera T. Oxidative damage to neurons caused by the induction of microglial NADPH oxidase in encephalomyocarditis virus infection. *Neurosci. Lett.* 2010; 469(1): 39–43. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.11.040
32. Bardina M.V., Lidsky P.V., Sheval E.V., Fominykh K.V., van Kuppeveld F.J., Polyakov V.Y., Agol V.I. Mengovirus-induced rearrangement of the nuclear pore complex: hijacking cellular phosphorylation machinery. *J. Virol.* 2009; 83(7): 3150–3161. DOI: 10.1128/JVI.01456-08
33. Porter F.W., Brown B., Palmenberg A.C. Nucleoporin phosphorylation triggered by the encephalomyocarditis virus leader protein is mediated by mitogen-activated protein kinases. *J. Virol.* 2010; 84(24): 12538–12548. DOI: 10.1128/JVI.01484-09
34. Porter F.W., Palmenberg A.C. Leader-induced phosphorylation of nucleoporins correlates with nuclear trafficking inhibition by cardiomyoviruses. *J. Virol.* 2009; 83(4): 1941–1951. DOI: 10.1128/JVI.01752-08
35. Porter F.W., Bochkov Y.A., Albee A.J., Wiese C., Palmenberg A.C. A picornavirus protein interacts with Ran-GTPase and disrupts nucleocytoplasmic transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(33): 12417–12422. DOI: 10.1073/pnas.0605375103
36. Borghese F., Michiels T. The leader protein of cardiomyoviruses inhibits stress granule assembly. *J. Virol.* 2011; 85(18): 9614–9622. DOI: 10.1128/JVI.00480-11
37. Okuwa T., Taniura N., Saito M., Himeda T., Ohara Y. Opposite effects of two nonstructural proteins of Theiler's murine encephalomyelitis virus regulates apoptotic cell death in BHK-21 cells. *Microbiol. Immunol.* 2010; 54(10): 639–643. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2010.00260.x
38. Groppo R., Palmenberg A.C. Cardiomyovirus 2A protein associates with 40S but not 80S ribosome subunits during infection. *J. Virol.* 2007; 81(23): 13067–13074. DOI: 10.1128/JVI.00185-07
39. Groppo R., Brown B.A., Palmenberg A.C. Mutational analysis of the EMCV 2A protein identifies a nuclear localization signal and an eIF4E binding site. *Virology.* 2011; 410(1): 257–267. DOI: 10.1016/j.virol.2010.11.002
40. Ohguchi A., Nakayama Y., Yasoshima A., Doi C., Mikami T., Uetsuka K., Doi K. Encephalomyocarditis virus-induced apoptosis and ultrastructural changes in the lacrimal and parotid glands of mice. *Exp. Mol. Pathol.* 2006; 80(2): 201–207. DOI: 10.1016/j.yexmp.2005.06.003
41. Buenz E.J., Sauer B.M., Lafrance-Corey R.G., Deb C., Denic A., German C.L., Howe C.L. Apoptosis of hippocampal pyramidal neurons is virus independent in a mouse model of acute neurovirulent picornavirus infection. *Am. J. Pathol.* 2009; 175(2): 668–684. DOI: 10.2353/ajpath.2009.081126
42. Roos F.C., Roberts A.M., Hwang I.I.L., Moriyama E.H., Evans A.J., Sybingco S., Watson I.R., Carneiro L.A., Gedye C., Girardin S.E., Ailles L.E., Jewett M.A., Milosevic M., Wilson B.C., Bell J.C., Der S.D., Ohh M. Oncolytic targeting of renal cell carcinoma via encephalomyocarditis virus. *EMBO Mol. Med.* 2010; 2(7): 275–288. DOI: 10.1002/emmm.201000081
43. Christmann B.S., Moran J.M., McGraw J.A., Buller R.M.L., Corbett J.A. Ccr5 Regulates Inflammatory Gene Expression in Response to Encephalomyocarditis Virus Infection. *Am. J. Pathol.* 2011; 179(6): 2941–2951. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.08.012
44. Luo Y.K., Liang L., Tang Q.H., Zhou L., Shi L.J., Cong Y.Y., Lin W.C., Cui S.J. Isolation and characterization of encephalomyocarditis virus from dogs in China. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 438. DOI: 10.1038/s41598-017-00435-x
45. Maurice H., Nielen M., Brocchi E., Nowotny N., Kassimi L.B., Billinis C. The occurrence of encephalomyocarditis virus (EMCV) in European pigs from 1990 to 2001. *Epidemiol. Infect.* 2005; 133(3): 547–557. DOI: 10.1017/S0950268804003668

46. Higuchi H., Hara M., Yamamoto K., Miyamoto T., Kinoshita M., Yamada T., Uchiyama K., Matsumori A. Mast cells play a critical role in the pathogenesis of viral myocarditis. *Circulation*. 2008; 118(4): 363–372. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741595
47. Onodera T., Yoon J.W., Brown K.S., Notkina A.L. Evidence for a single locus controlling susceptibility to virus-induced diabetes mellitus. *Nature*. 1978; 274: 693–696. DOI: 10.1038/274693a0
48. Aminev A.G., Amineva S.P., Palmenberg A.C. Encephalomyocarditis viral protein 2A localizes to nucleoli and inhibits cap-dependent mRNA translation. *Virus Res*. 2003; 95(1–2): 45–57. DOI: 10.1016/S0168-1702(03)00162-X
49. Martin L.R., Neal Z.C., McBride M.S., Palmenberg A.C. Mengovirus and encephalomyocarditis virus poly(C) tract lengths can affect virus growth in murine cell culture. *J. Virol.* 2000; 74(7): 3074–3081. DOI: 10.1128/JVI.74.7.3074-3081.2000
50. Banerjee R., Tsai W., Kim W., Dasgupta A. Interaction of poliovirus-encoded 2C/2BC polypeptides with the 3' terminus negative-strand cloverleaf requires an intact stem-loop b. *Virology*. 2001; 280 (1):41–51. DOI: 10.1006/viro.2000.0770
51. Helwig F.C., Schmidt C.H. A filter-passing agent producing interstitial myocarditis in anthropoid apes and small animals. *Science*. 1945; 102(2637): 31–33. DOI: 10.1126/science.102.2637.31
52. Dea S., Bilodeau R., Sauvageau R., Martineau G.P. Outbreaks in Quebec pig farms of respiratory and reproductive problems associated with encephalomyocarditis virus. *J. Vet. Diagn. Invest.* 1991; 3(4): 275–282. DOI: 10.1177/104063879100300401

Сведения об авторах / Information about the authors

Калайджян Акоп Андроникович — аспирант лаборатории молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии».

Каде Азамат Халидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Поляков Павел Павлович* — ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: pal.pal.p@yandex.ru, тел.: +7 (861) 262-40-31;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Гудманова Алла Игоревна — врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 3 города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Akop A. Kalajdzhan — PhD Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Scientific-Research Institute of Medical Primatology.

Azamat Kh. Kade — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Pavel P. Polyakov* — Research Assistant, Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: pal.pal.p@yandex.ru, tel.: +7 (861) 262-40-31;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Alla I. Gudmanova — Physician, Krasnodar City Clinical Hospital No. 3, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-129-134>

СИНДРОМ БАРДЕ — БИДЛЯ С ВРОЖДЕННОЙ АНОМАЛИЕЙ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК У ДЕВОЧКИ 14 ЛЕТ

А. В. Бурлуцкая, Н. В. Савельева*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

Аннотация

Цель: показать разнообразие и тяжесть клинической симптоматики редкого наследственного заболевания — синдрома Барде — Бидля у девочки 14 лет.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнестических сведений, течения заболевания, лабораторных и инструментальных данных, а также проводимой терапии пациентки 14 лет с синдромом Барде — Бидля.

Результаты. У пациентки 14 лет с наследственным синдромом Барде — Бидля (полидактилия, отставание в умственном развитии, прогрессирующее ожирение, пигментная ретинопатия) выявлена врожденная аномалия развития почек — гипоплазия и дисплазия единственной правой почки, осложненная хроническим вторичным пиелонефритом, с развитием хронической болезни почек. В анализах мочи выявлена лейкоцитурия, бактериурия и протеинурия. На УЗИ почек эхо-признаки диффузных изменений паренхимы правой почки, левая почка не определяется. Заключение динамической реносцинтиграфии: изображение левой почки достоверно не визуализируется (резкое снижение функции или отсутствие почки), сохраненная фильтрационная функция и умеренное снижение экскреторной функции правой почки. На фоне антибактериальной (цефтриаксон) и симптоматической терапии купировались синдром интоксикации, лейкоцитурия, бактериурия и протеинурия.

Заключение. Представлен клинический случай синдрома Барде — Бидля с врожденной аномалией развития почек (с нарушением функции), но с нормальным строением внутренних половых органов и половым развитием. В дальнейшем из-за развития хронической болезни почек пациентке необходимо получать специализированную нефрологическую помощь, а также наблюдаться у эндокринолога, так как высок риск развития сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: наследственный синдром, ожирение, полидактилия, дисплазия почек

Для цитирования: Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В. Синдром Барде — Бидля с врожденной аномалией развития почек у девочки 14 лет. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 129–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-129-134>

Поступила 01.04.2019

Принята после доработки 22.04.2019

Опубликована 26.06.2019

BARDET — BIEDL SYNDROME WITH CONGENITAL KIDNEY MALFORMATION IN A 14-YEAR-OLD GIRL

Anna V. Burlutskaya, Natalia V. Savelyeva*

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To show the variety and severity of the clinical symptoms of a rare hereditary disease — Bardet — Biedle syndrome — in a 14-year-old girl.

Materials and methods. We carried out a retrospective analysis of anamnestic data, the course of the disease, laboratory and instrumental data, as well as the therapy of a 14-year-old patient with Bardet-Biedle syndrome.

Results. A 14-year-old patient with hereditary Bardet — Biedle syndrome (polydactyly, mental retardation, progressive obesity, pigment retinopathy) was found to have a congenital abnormality of kidney development — hypoplasia and dysplasia of the only right kidney complicated by chronic secondary pyelonephritis with the development of chronic kidney disease. Urine tests revealed leukocyturia, bacteriuria and proteinuria. The echo-signs of diffuse changes in the parenchyma of the right kidney were found during the ultrasound kidney examination. The left kidney was not determined. The conclusion of dynamic renal scintigraphy: the image of the left kidney is not reliably visualized (a sharp decrease in the function or absence of the kidney), the preserved filtration function and a moderate decrease in the excretory function of the right kidney. Intoxication syndrome, leukocyturia, bacteriuria and proteinuria were relieved against the background of antibacterial (Ceftriaxone) and symptomatic therapy.

Conclusion. We have described a clinical case of the Bardet — Biedle syndrome with congenital kidney malformation (impaired function), but with the normal structure of the internal reproductive organs and sexual development. In the future, due to the development of chronic kidney disease, the patient should receive specialized nephrological care, as well as be observed by endocrinologist due to a high risk of developing type 2 diabetes mellitus.

Keywords: hereditary syndrome, obesity, polydactyly, kidney dysplasia

For citation: Burlutskaya A.V., Savelyeva N.V. Bardet — Biedl Syndrome with Congenital Kidney Malformation in a 14-Year-Old Girl. *Kubanskiy Nauchnyy Meditsinskiy Vestnik*. 2019; 26(3): 129–134. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-129-134>

Submitted 01.04.2019

Revised 22.04.2019

Published 26.06.2019

Введение. Синдром Барде — Бидля — наследственная дизэнцефально-ретиная патология, проявляющаяся ожирением, умственной отсталостью, ретинопатией, гипогенитализмом и другими пороками развития. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Симптомокомплекс впервые описан в 1866 г. Джоном Лоренсом и Робертом Муном, которые выявили сочетание пигментной дистрофии сетчатки с гипогенитализмом, ожирением и умственной отсталостью. В 1920 г. Жорж Бард и Роберт Бидль добавили к данному симптомокомплексу полидактилию [1, 2]. Согласно современным представлениям синдром Барде — Бидля выделен

из ранее общего синдрома Лоренса — Муна — Барде — Бидля. Для синдрома Лоренса — Муна характерны параплегия, а ожирение и полидактилия отсутствуют. Распространенность синдрома точно не установлена. В единичных сообщениях синдром Барде — Бидля встречается достаточно редко, популяционная частота среди новорожденных 1:120 000–1:160 000 [3].

Синдром Барде — Бидля характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом. Преимущественно сочетаются 3 или 4 признака (неполная форма), реже 5 признаков (полная форма). Основные симптомы — это пигментный ретинит и другие изменения сетчатки (93%), ожи-

рение (90%) и умственная отсталость (87%). Полидактилия обнаруживается у 60–70% больных [1, 3]. Из пороков развития внутренних органов чаще выявляются дефекты развития почек (поликистоз, гипоплазия), реже пороки сердца [2, 4, 5].

Ретинопатия появляется вследствие отложения пигмента на периферии сетчатки и в области соска зрительного нерва. Прогрессирующие изменения на сетчатке приводят к потере зрения к 20–25 годам (более 70% больных слепнут). Кроме того, встречаются другие аномалии: атрофия зрительных нервов, макулярная дистрофия, нистагм, катаракта и микрофтальм [2].

Ожирение чаще начинается уже на первом году жизни и прогрессирует очень быстро, практически всегда развиваясь до 3-й и 4-й степени [6–8].

Умственная отсталость проявляется от легкой степени до полной глубокой идиотии. Тяжелая форма олигофрении, как правило, присуща лицам с полным набором признаков рассматриваемой патологии. Снижение интеллекта может сочетаться с речевыми расстройствами, спастической параплегией, судорожным синдромом, мозжечковыми и экстрапирамидными нарушениями. В то же время при этом синдроме не исключен и нормальный интеллект [1, 7].

Гипогонадизм наблюдается у 74–85% больных мужчин и у 45–53% женщин. Он возникает в результате первичной недостаточности половых желез или в результате пониженной продукции гонадотропных гормонов. Для мужчин характерны евнухоидный вид, резкое ожирение, гинекомастия, малые размеры яичек и наружных половых органов, рост волос на лобке по женскому типу. У женщин могут полностью отсутствовать вторичные половые признаки, наблюдаться аменорея и гипоплазия половых органов. Вместе с тем в ряде случаев возможно нормальное половое развитие со способностью к деторождению [1, 2, 7, 9].

Изменения кистей и стоп характеризуются увеличением числа пальцев (полидактилия), возможно сочетание со сращением соседних пальцев (синдактилия) и их укорочением (брахидактилия). В ряде случаев отмечается только брахидактилия.

Диагностика данного наследственного синдрома, как правило, не представляет затруднений [10]. Специфического лечения нет. Ожирение корректируют назначением диеты, полидактилию устраняют оперативным путем. Разработаны методы предупреждения прогрессирования снижения зрения вследствие пигментной дегенерации сетчатки.

Так как заболевание считается редким, это побудило нас поделиться собственным наблюдением.

Цель исследования: показать разнообразие и тяжесть клинической симптоматики редкого наследственного заболевания — синдрома Барде — Бидля у девочки 14 лет.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнестических сведений, течения заболевания, лабораторных и инструментальных данных, а также проводимой терапии пациентки 14 лет с синдромом Барде — Бидля, которая наблюдалась в сентябре 2018 г. в педиатрическом отделении МБУЗ «Детская городская клиническая больница № 1» г. Краснодар. От официальных представителей пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов.

Результаты и обсуждения. Пациентка Н., 14 лет, впервые поступила в педиатрическое отделение МБУЗ «Детская городская клиническая больница № 1» в сентябре 2018 года с жалобами на слабость, боль в животе, дискомфорт при мочеиспускании, повышение температуры тела до 38 °С.

Анамнез. Ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. Первый ребенок — сын от другого отца, здоровый. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания и острого респираторного заболевания в первом триместре, хронической гипоксии плода во второй половине. Родилась через естественные родовые пути с массой 3800 г и ростом 52 см. При рождении у девочки имеется шестой палец на кистях и стопах. В психомоторном развитии развивалась с отставанием: начала садиться в 12 мес., ходить — 15 мес., говорить — 5 лет. До настоящего времени имеет трудности в чтении и письме, отстает в умственном развитии, ходит в коррекционную школу. Всегда развивалась с отставанием в физическом развитии и с избытком массы тела. Особенно заметно ожирение стало прогрессировать после года. На втором году жизни шестые пальцы на кистях и стопах удалены. В возрасте 2-х лет генетиком поставлен диагноз — синдром Лоренса — Муна — Барде — Бидля. Наблюдается у офтальмолога по причине пигментной ретинопатии и прогрессирующей миопии тяжелой степени. Половое развитие по возрасту, менархе в 13 лет.

Жалобы со стороны мочевыводящих путей и изменения в анализах мочи ранее не выявлялись и по этому поводу не обследовалась. Около месяца назад перенесла острое респираторное заболевание, получала симптоматическую терапию. В течение недели перед госпитализацией отмечались эпизоды подъема температуры тела до 38 °С, стала жаловаться на боли в животе и неприятные ощущения при мочеиспускании.



Рис. 1. Внешний вид пациентки.
Fig. 1. The appearance of the patient.

Данные объективного осмотра. При осмотре, в первую очередь, обращали на себя внимание отставание в физическом развитии и выраженное ожирение III–IV степени (рис. 1).

Рост пациентки был 142 см, масса — 86 кг, и физическое развитие расценено как низкое и дисгармоничное за счет ожирения. Кроме того, имели место множество стигм дизэмбриогенеза, брахидактилия (рис. 2 а, б). В области мизинцев на кистях и стопах отмечались послеоперационные рубцы вследствие удаления шестых пальцев.



Рис. 2 а. Брахидактилия кистей.
Fig. 2 а. Brachydactyly of the hands.



Рис. 2 б. Брахидактилия стоп.
Fig. 2 б. Brachydactyly of the feet.



Рис. 3. Изображение почек в результате динамической реносцинтиграфии.
Fig. 3. Kidney image (dynamic renal scintigraphy).

При общении девочка была застенчивая, немногословная, часто затруднялась с ответом на простые вопросы, и отмечался скудный словарный запас при беседе. При этом пациентка умела себя обслуживать, но все делала под присмотром матери. Со стороны внутренних органов при физикальном исследовании изменений не выявлено. За весь период наблюдения в отделении эпизодов артериальной гипертензии не зарегистрировано, АД было в пределах 95/55–120/70 мм рт. ст. Отечный синдром отсутствовал. Половое развитие соответствовало возрасту, половая формула — Ма3, Ах3, Р3, Ме2.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования

В результате обследования выявлены признаки острого бактериального воспаления: в анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты — $15,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 82%) и повышение СРБ — 46,72 мг/л (норма до 5,00 мг/л). В анализах мочи изменения, характерные для бактериального воспалительного процесса в почках: лейкоцитурия (в общем анализе мочи — 10–15 в п/зр, в пробе Нечипоренко — 16 000 в 1 мл), бактериурия (уропатогенная кишечная палочка 1000 КОЕ в 1 мл), протеинурия (колебания белка в одной порции мочи 0,3–1,0 г/л, потеря белка за сутки — 1,5 г). Кроме того, отмечалось снижение концентрационной функции почек в виде гипоизостенурии (колебания удельного веса в пределах 1004–1008) и азотемия (мочевина 9 ммоль/л, креатинин — 164,0 мкмоль/л).

Показатели биохимического анализа крови: билирубин, трансаминазы (АЛТ, АСТ), триглицериды, глюкоза (4,7 ммоль/л) были в пределах нормальных величин.

Исследование крови на гормоны: повышение С-пептида до 5,710 нг/мл (при норме 1,100–4,400 нг/мл); а такие показатели, как инсулин, пролактин и гормоны тиреоидного профиля оказались в пределах референсных значений. В данном случае, увеличение С-пептида может быть вследствие двух причин: это снижение функции почек (т.к. С-пептид метаболизируется в почках) и прогрессирующее ожирение (как ранний признак дебюта сахарного диабета 2-го типа).

Заключение УЗИ почек: эхо-признаки диффузных изменений паренхимы правой почки, левая почка в типичном месте и местах возможной дистопии не определяется.

В результате УЗИ органов брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия и диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы.

Заключение динамической реносцинтиграфии: изображение левой почки достоверно не визуализируется (резкое снижение функции или отсутствие почки), сохраненная фильтрационная функция и умеренное снижение экскреторной функции правой почки (рис. 3).

При проведении УЗИ органов малого таза структурной патологии не выявлено.

Таким образом, у пациентки 14 лет с наследственным синдромом Барде — Бидля выявлена врожденная аномалия развития почек — гипоплазия и дисплазия единственной правой почки, осложненная хроническим вторичным пиелонефритом и с развитием хронической болезни почек.

В отделении пациентка получала антибактериальную (цефтриаксон) и симптоматическую терапию, на это фоне купировались синдром интоксикации, лейкоцитурия, бактериурия и протеинурия.

Заключение. Данный генетический синдром является редким, и клинический случай интересный. У девочки выявлен синдром Барде — Бидля (полидактилия, умственная отсталость средней степени, прогрессирующее ожирение, пигментная ретинопатия) с врожденной аномалией развития почек (с нарушением функции), но при этом имеет место нормальное строение внутренних половых органов и половое развитие соответствует возрасту. В дальнейшем из-за развития хронической болезни почек пациентке необходимо получать специализированную нефрологическую помощь, а также наблюдаться у эндокринолога, так как высок риск развития сахарного диабета 2-го типа.

Список литературы

1. Гинтер Е.К., Пузырев В.П. *Наследственные болезни: национальное руководство: краткое издание*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
2. Горбунова М.А., Корженевская В.Н. *Генетика в клинической практике: руководство для врачей*. СПб.: СпецЛитБ, 2015. 329 с.
3. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) наследственных болезней у детей в России и пути ее решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012; 2: 4–8.
4. Инзель Т.Н. *Дифференциальный диагноз генетически детерминированных синдромов и наследственных заболеваний*. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 192 с.
5. Лысова Е.В., Савенкова Н.Д. САКУТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология*. 2017; 21(3): 69–74. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74
6. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии*. 2015; 61(2): 39–44. DOI: 10.14341/probl201561239-44
7. Касымова С.Д., Мирахмедова М.А. Синдром Лоренса — Муна — Барде — Бидля. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2017. 3: 98–100.
8. Волеводз Н.Н., Ерёмкина И.А., Семичева Т.В. Ранняя диагностика синдрома Барде — Бид-

ля, ассоциированного с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2008; 1: 39–43. DOI: 10.14341/omet2008139-43

9. Ansari M. R., Junejo A. M. Bardet-Biedl syndrome presenting with end stage renal failure. *J Coll Phys-*

icians Surg Pak. 2006; 16(7): 487–488. DOI: 7.2006/JCPSP.487488

10. Hou J. W. Bardet-Biedl syndrome initially presenting as McKusick-Kaufman syndrome. *J Formos Med Assoc*. 2004; 103(8): 629–632.

References

1. Ginter E. K., Puzyrev V. P. *Nasledstvennye bolezni: natsional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie*. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 464 p. (In Russ.).

2. Gorbunova M. A., Korzhenevskaya V. N. *Genetika v klinicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachei*. Sankt-Peterburg: SpetsLitB, 2015. 329 p. (In Russ.).

3. Novikov P. V. The problem of rare (orphan) hereditary diseases in children in Russia and the ways of its solution. *Ros Vest Perinatal I Pediatr*. 2012; 2: 4–8 (In Russ., English abstract).

4. Inzel T. N. *Differentsial'nyi diagnosticheski determinirovannykh sindromov I nasledstvennykh zabolevaniy*. Moscow: ООО "Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo". 2016. 192 p. (In Russ.).

5. Lysova E., Savenkova N. D. CAKUT-syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Nefrologiya*. 2017; 21(3): 69–74 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-3-69-74

6. Peterkova V. A., Vasyukova O. V. About the new classification of obesity in the children and adolescents. *Problemy endokrinologii*. 2015; 61(2): 39–44 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/probl201561239-44

7. Kasymova S. D., Mirakhmedova M. A. Laurence-Moon Bard-Bidl syndrome. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdavoookhraneniya*. 2017. 3: 98–100 (In Russ., English abstract).

8. Volevodz N. N., Eremina I. A., Semicheva T. V. Early diagnosis of Bardet-Biedl syndrome associated with obesity. *Ozhirenie I metabolizm*. 2008; 1: 39–43 (In Russ.). DOI: 10.14341/omet2008139-43

9. Ansari M. R., Junejo A. M. Bardet-Biedl syndrome presenting with end stage renal failure. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006; 16(7): 487–488. DOI: 7.2006/JCPSP.487488

10. Hou J. W. Bardet-Biedl syndrome initially presenting as McKusick-Kaufman syndrome. *J Formos Med Assoc*. 2004; 103(8): 629–632.

Сведения об авторах / Information about the authors

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Савельева Наталья Владимировна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: nvk.kem@mail.ru, тел.: +7 (928) 263-29-23;

ул. Яблоновская, д. 7, г. Краснодар, 350089, Россия.

Anna V. Burlutskaia — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Paediatrics Department No.2, Kuban State Medical University.

Natalia V. Savelyeva* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Paediatrics Department No.2, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: nvk.kem@mail.ru, tel.: +7 (928) 263-29-23;

Yablonevaya str., 7, Krasnodar, 350089, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-135-140>

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И. И. Куценко, С. К. Батмен*, С. Р. Каде, М. М. Тхатль

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель: анализ клинического случая беременности и родов у женщины с трансплантацией почки в анамнезе с благоприятным исходом для матери и плода.

Материалы и методы. Изучена индивидуальная карта течения беременности, проведенного обследования и история родов пациентки с трансплантированной почкой в анамнезе.

Клинический случай. В статье описано клиническое наблюдение беременной, находящейся на постоянной иммуносупрессивной терапии после операции по аллотрансплантации трупной почки.

Заключение. Ведение беременности у пациенток с трансплантированной почкой должно осуществляться под наблюдением акушера-гинеколога, нефролога и уролога, постоянным клинико-лабораторным контролем всех показателей состояния организма матери (анализы крови и мочи, контроль артериального давления) и плода (УЗИ, доплерометрия). Данная категория пациентов относится к группе высокого риска по развитию осложнений для матери и плода.

Ключевые слова: беременность, трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, артериальная гипертензия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Куценко И.И., Батмен С.К., Каде С.Р., Тхатль М.М. Ведение беременности и родов после трансплантации почки: клиническое наблюдение. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(3): 135–140. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-135-140>

Поступила 03.04.2019

Принята после доработки 19.04.2019

Опубликована 26.06.2019

MANAGEMENT OF PREGNANCY AND LABOUR AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION: CLINICAL CASE

Irina I. Kutsenko, Saida K. Batmen*, Setenay R. Kade, Marieta M. Tkhatl

Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To present a clinical case of pregnancy and childbirth in a woman with a kidney transplant with a favourable outcome for the mother and the fetus.

Materials and methods. We studied all medical documents — the pregnancy record, observations and delivery record — of a woman with a transplanted kidney.

Clinical case. The article describes the clinical observation of a pregnant woman, who is intended for continuous immunosuppressive therapy after the operation on cadaveric kidney allotransplantation.

Conclusion. Pregnancy management in patients with a transplanted kidney should be carried out under the supervision of an obstetrician-gynecologist, nephrologist and urologist, as well as under the permanent clinical and laboratory monitoring of all indicators of the mother's body (blood and urine tests, blood pressure control) and the fetus (ultrasound, Doppler). This category of patients belongs to a high-risk group in terms of complications for the mother and fetus.

Keywords: pregnancy, kidney transplantation, immunosuppressive therapy, arterial hypertension

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kutsenko I.I., Batman S.K., Kade S.R., Thatl M.M. Management of Pregnancy and Labour After Kidney Transplantation: Clinical Case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(3): 135–140. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-3-135-140>

Submitted 03.04.2019

Revised 19.04.2019

Published 26.06.2019

Введение

Трансплантация почки является одним из самых перспективных методов заместительной почечной терапии, к которой также относятся хронический гемодиализ и перитонеальный диализ. Но пациенты на заместительной диализной терапии имеют низкие показатели, определяющие качество жизни, а также значительно меньшую прогнозируемую продолжительность жизни. Так, согласно данным литературы, пациенты с патологией почек, находящиеся на постоянном гемодиализе, живут в среднем на 10–20 лет меньше тех лиц, кому выполнена трансплантация почки [1].

В связи с тенденцией к росту хронических заболеваний почек и эффективностью заместительной почечной терапии для улучшения качества и продолжительности жизни увеличилась частота трансплантаций почек. Достаточно большая доля из них приходится на женщин репро-

дуктивного возраста, что должно учитываться для восстановления способности таких пациенток к воспроизведению здорового потомства [2–4]. Согласно статистическим данным, клинические случаи беременности у женщин с трансплантированной почкой в анамнезе участились [5]. Именно поэтому проблема ведения беременности, родов и послеродового периода у таких женщин является актуальной.

Стабильная функция трансплантата — залог благоприятного течения беременности и родов, требующих особого контроля на протяжении всей беременности [2, 5]. Рекомендательный интервал после трансплантации для наступления беременности 1–2 года, т.к. к этому моменту достигается стабилизация иммуносупрессии с минимальными побочными эффектами на другие органы и низкий риск инфекционных осложнений [3, 4]. И, напротив, по прошествии большого промежутка времени после трансплантации су-

существует риск отторжения и дисфункции почек. Стабильность функции трансплантированного органа в большой степени зависит от адекватности иммуносупрессивной терапии [6]. Требования к иммуносупрессивной терапии в период беременности — это профилактика отторжения трансплантата при минимальных побочных эффектах [2, 7]. Этим требованиям соответствуют такие иммунодепрессанты, как такролимус, микрофенолатамофетил, циклоспорин А. Основная задача, стоящая перед специалистами, — это подбор оптимальных доз иммуносупрессоров в течение беременности [8, 9]. Требуется проведение контроля концентрации иммуносупрессивного препарата в крови и его адекватная коррекция для предотвращения развития дисфункции или отторжения трансплантата [3, 5]. Контроль концентрации препаратов иммуносупрессии проводится не реже 1–2 раз в месяц в I и II триместрах и еженедельно в III триместре беременности [6, 7]. В послеродовом периоде роженицам с трансплантатом почки назначают препараты, подавляющие лактацию, которые влияют на концентрацию иммуносупрессивных препаратов в крови, что нужно учитывать при коррекции доз после родов [5, 6]. Кроме того, важно исключить эмбриотоксический и тератогенный эффект иммуносупрессивных препаратов.

В течение беременности возможны различные осложнения: артериальная гипертензия, преэклампсия, анемия, пиелонефрит трансплантированной почки, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, вирусно-бактериальные инфекции [8–10].

Способ и сроки родоразрешения беременных с трансплантированной почкой зависят от функции трансплантата [9] и течения беременности. При стабильности трансплантата на протяжении всего периода беременности естественные роды не противопоказаны, но в 97% случаев родоразрешение проводится оперативным путем в связи с наличием многочисленных осложнений беременности (преэклампсия, гипоксия плода и др.) [9, 10].

Цель исследования: анализ клинического случая течения беременности и родов у женщины с трансплантацией почки в анамнезе с благоприятным исходом для матери и плода.

Материалы и методы исследования

Изучена индивидуальная карта течения беременности, проведенного обследования и история родов пациентки с трансплантированной почкой в анамнезе. От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Клинический случай

Пациентка К., 26 лет, находилась на стационарном лечении в отделении акушерской патологии беременности государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Из анамнеза жизни: родилась доношенной, от второй беременности. Беременность у матери протекала без осложнений. Наследственность не отягощена. В детстве болела ветряной оспой, корью, ОРВИ. Менструальная функция не нарушена. Гинекологические заболевания отрицает. Начало половой жизни в 20 лет. Контрацепция — барьерные способы. В 2010 году перенесла мультиинфарктное состояние головного мозга. В 2010 году выставлен диагноз «АРМС: гипоплазия обеих почек. Хроническая болезнь почек С5». С 31.03.2011 находится на постоянном перитонеальном диализе. 01.06.2012 проведена операция по аллотрансплантации трупной почки. Находится на постоянной иммуносупрессивной терапии. Регулярно наблюдается у нефролога. В 2017 году выявлен хронический гепатит С минимальной степени активности.

Акушерско-гинекологический анамнез: гинекологические заболевания отрицает. Беременность первая, наступила самостоятельно, без предгравидарной подготовки. На учете по беременности с 5–6 недель. Женскую консультацию посещала регулярно.

Течение беременности: на 9–10-й неделе проведена консультация нефролога. Рекомендован прием метилпреднизолона 4 мг, такролимуса 4 мг, канефрона (2 табл. × 3 р/д). В I триместре осложнений в течении беременности не выявлено. Во втором триместре в сроке 21–22 недели впервые выявлены эпизоды повышения АД до 140/90 мм. рт. ст. Консультирована кардиологом. Выставлен диагноз: Симптоматическая артериальная гипертензия на фоне аномалии мочеполовой системы (АРМС): гипоплазия обеих почек, хроническая почечная недостаточность (ХПН) терминальной стадии. Назначен прием бисопролола 5 мг 1 раз в день, утром.

В сроке 38 недель госпитализирована в Перинатальный центр государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Данные объективного обследования: общее состояние при поступлении удовлетворительное, нормостенического телосложения.

Кожные покровы и видимые слизистые бледные, чистые. Периферические лимфатические

узлы не пальпировались. В легких: везикулярное дыхание, хрипов не было, ЧДД 16 в мин. Сердце: границы сердца не расширены. ЧСС — 82 уд/мин. АД — 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет беременности. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул регулярный, оформлен. Отеки голеней, стоп (ОГС 25 см). Общая прибавка веса составила 8 кг.

В общем анализе крови: эритроциты — $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 118 г/л, лейкоциты — $7,6 \times 10^9/л$, гематокрит — 34,5%, тромбоциты — $159 \times 10^9/л$.

В биохимическом анализе крови: общий белок — 60 г/л, мочевины — 3,2 ммоль/л, креатинин — 81 мкмоль/л, АЛТ — 11 Ед/л, АСТ — 16 Ед/л.

В коагулограмме: РФМК — 26 мг/дл, фибриноген — 6,2 мг/л, АЧТВ — 40,1 с, ПТВ — 18,1 с.

В общем анализе мочи: удельный вес — 1,010, белок — 0,25 г/л, эритроциты — 50 кл/мл, эритроциты в поле зрения — 5–10, суточная протеинурия — 0,5 г/л.

Клиренс креатинина — 90 мкмоль/л.

По данным УЗИ плода: прогрессирующая беременность 38 недель, размеры плода соответствуют сроку гестации.

По данным доплерометрии МППК: нарушений гемодинамики не выявлено.

По данным эхокардиографии: гемодинамически значимой патологии не выявлено.

По данным УЗИ почек: в правой подвздошной области почка-трансплантат размерами 115×65 мм, контуры неровные, четкие, толщина паренхимы в норме, чашечно-лоханочная система расширена, чашечки — 6 мм, лоханка — до 15 мм, очаговой патологии нет.

Консультация гематолога: Гиперкоагуляционный синдром. Беременность 38 недель. Рекомендован прием гепарина 5000 Ед 3 р/д подкожно, ежедневно до родов.

Консультация нефролога: выставлен диагноз «АРМС: гипоплазия обеих почек. Хроническая болезнь почек С5. Постоянный перитонеальный диализ с 31.03.2011 Аллотрансплантация трупной почки от 01.06.2012. Постоянная иммуносупрессивная терапия. Симптоматическая артериальная гипертензия. Беременность 38 недель». Рекомендовано продолжать иммуносупрессивную терапию в прежнем объеме.

Консультация терапевта: Рекомендовано продолжить прием бисопролола 5 мг утром, растительных диуретиков (канефрон по 2 табл.×3 р/д).

Выставлен клинический диагноз: Беременность 38 недель. Вызванные беременностью отеки. АРМС: гипоплазия обеих почек. Хроническая болезнь почек С5. Постоянный перитонеальный диализ с 31.03.2011 Аллотрансплантация трупной почки от 01.06.2012 Постоянная иммуносупрессивная терапия. Симптоматическая артериальная гипертензия. Мультиинфарктное состояние головного мозга. Хронический вирусный гепатит С минимальной степени активности. Гиперкоагуляционный синдром.

Больной проводилось лечение в стационаре: магния сульфат 250 мг/мл — 20 мл, внутривенно, капельно, 1 р/сутки; гепарин — 5000 Ед 3 р/д, п/к; бисопролол — 5 мг 1 р/д, метилпреднизолон — 4 мг, такролимус — 4 мг, компрессионный трикотаж.

В сроке 39 недель, учитывая наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, родоразрешена в плановом порядке путем операции кесарева сечения. Извлечен живой плод мужского пола, массой 3080 г, ростом 50 см, 8–9 баллов по шкале Апгар.

В послеоперационном периоде проводилась комплексная терапия: эноксапарин натрия — 4 тыс. анти-ХА МЕ 1 р/д, п/к, окситоцин — 1 мл 2 р/д в/м, антибактериальная терапия (ампициллин+сульбактам 1,5 г 3 р/д в/в), продолжение иммуносупрессивной терапии (метилпреднизолон — 4 мг, такролимус — 4 мг), подавление лактации (бромокриптин — 2,5 мг 2 р/д), антигипертензивная терапия (бисопролол — 5 мг 1 р/д).

На 6-е сутки после операции кесарева сечения больная в удовлетворительном состоянии выписана из стационара вместе с ребенком.

На момент выписки:

в общем анализе крови: гемоглобин — 113 г/л, лейкоциты — $9,59 \times 10^9/л$, Нt — 37,7%, тромбоциты — $239 \times 10^9/л$;

в биохимическом анализе крови: общий белок — 61,7 г/л, мочевины — 5,8 ммоль/л, креатинин — 74,6 мкмоль/л, АЛТ — 15 Ед/л, АСТ — 21,3 Ед/л;

в коагулограмме: РФМК — 22 мг/дл, фибриноген — 5,2 мг/л, АЧТВ — 33,7 с, ПТВ — 10,5 с;

в общем анализе мочи: удельный вес — 1,015, белок — 0,25 г/л, эритроциты — 25 кл/мл, лейкоциты — 5–10 в поле зрения, эритроциты в поле зрения — 5–10, суточная протеинурия — 0,5 г/л.

Заключение

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что беременность у женщин, перенесших трансплантацию почки, может иметь благоприятный исход. Пациенты во всех случаях должны включаться в категорию повышенного риска, а беременность должна протекать под динамическим наблюдением акушера-гинеколога, нефролога, трансплантолога. Важен постоянный клинико-лабораторный контроль всех показателей состояния организма матери и плода.

Для успешного функционирования транспланта и предотвращения его отторжения беременным с пересаженной почкой необходимо постоянное лечение иммунодепрессантами. Выбор оптимальной дозы иммуносупрессивной терапии с минимальными побочными эффектами — основная задача специалистов и залог успешного завершения беременности. Примером ведения такой пациентки с благоприятным исходом для нее и плода является описанный клинический случай.

Список литературы

1. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». *Трансплантация почки: Национальные клинические рекомендации*. М.; 2013. 50 с.
2. Кравченко Н.Ф., Кандидова И.Е., Ходжаева З.С. Ведение беременности и родов после трансплантации солидных органов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017; 2(16): 15–20.
3. Rupley D.M., Janda A.M., Kapeles S.R., Wilson N.M., Berman D., Mathur A.K. Preconception counseling, fertility, and pregnancy complications after abdominal organ transplantation: a survey and cohort study of 532 recipients. *Clin. Transplant*. 2014; 28(9): 937–945. DOI: 10.1111/ctr.12393
4. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002; 17(Suppl. 4): 50–55.
5. Kable T., Alcaraz A., Budde K., Humke U., Karam G., Lucan M., Nicita G., Susal C. *Трансплантация почки: Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов*. Федянин М.Ю. Пер. с англ. М.: АБВ-Пресс; 2011. 98 с.
6. Aivazoglou L., Sassa N., Silva H.T. Ju., Satoa J.L., Medina-Pestanab J.O., De Oliveiraa L.G. Pregnancy after renal transplantation: an evaluation of the graft function. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 155(2): 129–131. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.11.020
7. Hirachan P., Pant S., Chhetri R., Joshi A., Khar-el T. Renal transplantation and pregnancy. *Arab. J. Nephrol. Transplant*. 2012; 5(1): 41–46.
8. Josephson M.A., McKay D.B. Pregnancy in the renal transplant recipient. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2010; 37(2): 211–222. DOI: 10.1016/j.ogc.2010.02.008
9. Perales-Puchalt A., Vila Vives J.M., Lopez Montes J., Diago Almela V.J., Perales A. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(8): 1363–1366. DOI: 10.3109/14767058.2011.634461
10. Vazquez-Rodriguez J.G., Rios-Chavarria A.L. Perinatal complications in women with kidney transplant. *Nefrologia*. 2012; 32(5):639–646. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2012.May.11234

References

1. All-Russian public organization of transplantologists «Russian transplantological society». *Transplantatsiyapochki: Natsional'nye klinicheskiereko mendatsii [Kidney transplantation: National clinical guidelines]*. Moscow; 2013. 50 p. (In Russ.).
2. Kravchenko N.F., Kandidova I.E., Khodzhaeva Z.S. Management of pregnancy and childbirth after solid organs transplantation. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2017; 2(16): 15–20 (In Russ., English abstract).
3. Rupley D.M., Janda A.M., Kapeles S.R., Wilson N.M., Berman D., Mathur A.K. Preconception counseling, fertility, and pregnancy complications after abdominal organ transplantation: a survey and cohort study of 532 recipients. *Clin. Transplant*. 2014; 28(9): 937–945. DOI: 10.1111/ctr.12393
4. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002; 17(Suppl. 4): 50–55.
5. Kable T., Alcaraz A., Budde K., Humke U., Karam G., Lucan M., Nicita G., Susal C. *Transplantatsiyapochki: Klinicheskie rekomendatsii Evropejskoj assotsiatsii urologov [Kidney transplantation: Clinical guidelines of the European Association of urologists]*. Fedyanin M.Yu. Transl. from Engl. M.: ABV-Press; 2011. 98 p. (In Russ.).
6. Aivazoglou L., Sassa N., Silva H.T. Ju., Satoa J.L., Medina-Pestanab J.O., De Oliveiraa L.G. Pregnancy after renal transplantation: an evaluation of the graft function. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 155(2): 129–131. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.11.020

7. Hirachan P., Pant S., Chhetri R., Joshi A., Kharel T. Renal transplantation and pregnancy. *Arab. J. Nephrol. Transplant.* 2012; 5(1): 41–46.
8. Josephson M.A., McKay D.B. Pregnancy in the renal transplant recipient. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2010; 37(2): 211–222. DOI: 10.1016/j.ogc.2010.02.008
9. Perales-Puchalt A., Vila Vives J.M., Lopez Montes J., Diago Almela V.J., Perales A. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(8): 1363–1366. DOI: 10.3109/14767058.2011.634461
10. Vazquez-Rodriguez J.G., Rios-Chavarria A.L. Perinatal complications in women with kidney transplant. *Nefrologia.* 2012; 32(5): 639-646. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2012.May.11234

Сведения об авторах / Information about the authors

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Батмен Саида Казбековна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: tkhatl.saida@mail.ru; тел.: +7 (918) 385-35-38;

пр-т П. Знаменского, д. 5, г. Краснодар, 350063, Россия.

Каде Сэтэнай Рамазановна — студентка 6-го курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тхатль Мариэта Муратовна — студентка 5-го курса стоматологического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Saida K. Batmen* — Cand. Sci.(Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: tkhatl.saida@mail.ru; tel.: +7 (918) 385-35-38;

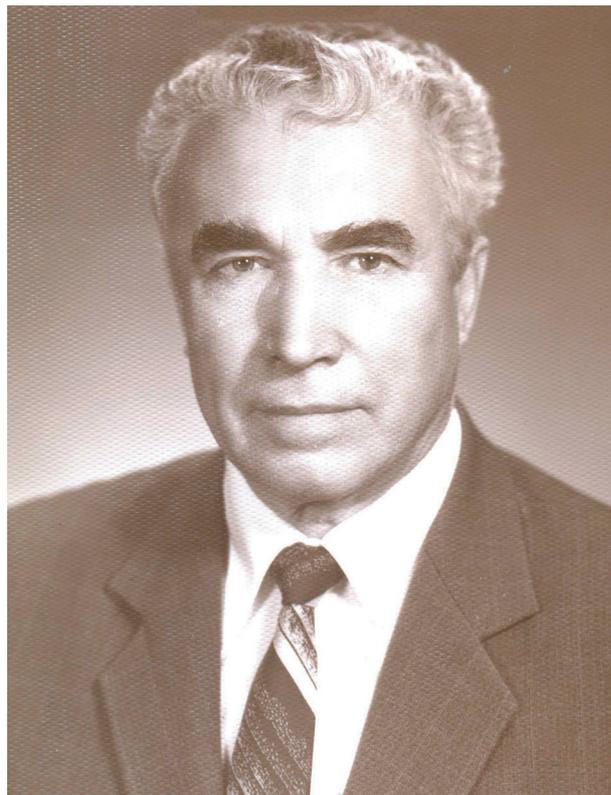
Prospect P. Znamenskogo, 5, 350063, Krasnodar, Russia.

Setenay R. Kade — Student, Medical Faculty, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Marieta M. Tkhatl — Student, Dentistry Faculty, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СИНИЦКИЙ ДЕМЬЯН АНДРЕЕВИЧ



1 ноября 2018 года исполнилось 100 лет со дня рождения заслуженного изобретателя СССР, инженера Демьяна Андреевича Синицкого, много лет работавшего в Кубанском государственном медицинском университете, вначале в качестве инженера лаборатории медицинской техники, затем старшего инженера проблемной научно-исследовательской лаборатории, которую он сам и организовал. На инициативной основе в 1968 году в Кубанском медицинском институте им. Красной армии он начал проводить экспериментальные исследования по влиянию магнитных полей на опухолевый рост. Результатом этих исследований явились два изобретения: «Способ лечения злокачественных опухолей» и устройство, реализующее этот способ «Магнитотерапевтический аппарат Д.А. Синицкого» (а.с. № 721953 и 826587). Сущность предложенного способа заключается в общем воздействии на организм больного вращающегося магнитного поля, индукция которого за один цикл постепенно увеличивается от нуля до заданного максимума и затем снижается до нулевого значения. Автор назвал это магнитное поле вихревым и разработал схему и конструкцию магнитотерапевтической установки «Магнитотурботрон», а при шефской безвозмездной помощи ряда промышленных предприятий г. Краснодара было изготовлено две установки для экспериментальных и клинических исследований. Экспериментальные исследования, проведенные им, на здоровых жи-

вотных и животных со спонтанными опухолями, показали, что вихревое магнитное поле (ВМП), не вызывая каких-либо нежелательных побочных действий, обладает противоопухолевой эффективностью. Исходя из этого президиум Ученого медицинского совета Минздрава СССР вынес решение о проведении апробации предложенного способа на больных генерализованным раком молочной железы. На основании результатов лечения первых 10 больных комиссией, проводившей работу по подбору больных и наблюдению за ходом лечения, в отчете сделаны выводы об отсутствии побочных действий и наличии противоопухолевой эффективности ВМП. Принимая это во внимание, Кубанский медицинский институт ходатайствовал о создании специальной лаборатории, а Государственный комитет СССР по науке и технике и Совет Министров РСФСР приняли в июле 1980 года решение «Об организации проблемной научно-исследовательской лаборатории по использованию магнитных полей для лечения больных злокачественными новообразованиями в Кубанском медицинском институте им. Красной армии». В этих решениях были определены основные направления научной деятельности лаборатории: разработка оптимальных режимов и доз воздействия магнитными полями при лечении больных с различными формами и стадиями злокачественных опухолей; разработка научных основ и изучение механизмов влияния ВМП на организм здоровых и пораженных опухолевым

процессом животных и человека. После создания лаборатории в ней были проведены исследования по трем направлениям: изучение влияния ВМП на клеточные культуры опухолевых клеток, экспериментальные исследования на перевиваемых опухолях животных и клинические изучения с больными генерализованными и локализованными опухолями.

Наверное, впервые в университете было изучено влияние ВМП на культуры опухолевых клеток. Показано, что магнитное поле угнетает рост клеток саркомы-45, рака легкого, рака молочной железы, культивируемых в диффузионных камерах *in vivo*, ингибирует процессы сфероидообразования этими клетками, пролиферативная активность клеток снижается при достоверном уменьшении митотического индекса. В митотическом цикле изменяется соотношение фаз митозов с нарастанием числа метафаз и увеличением патологии митозов, а в их спектре преобладает патология, связанная с повреждением митотического аппарата. ВМП индуцирует апоптоз в опухолевых клетках саркомы-45, рака легкого, рака молочной железы с увеличением апоптотического индекса.

Далее отмечено, что ВМП ингибирует рост перевиваемых опухолей РС-1 карциносаркомы Уокера и др. При изучении кинетики роста этих опухолей выявлено, что ВМП достоверно уменьшает средний объем опухолей на всех этапах ее воздействия. Удельная скорость роста опухолей замедляется и даже может принимать отрицательные значения. Все эти показатели свидетельствовали о высокой противоопухолевой эффективности ВМП в эксперименте. Можно было предположить, что, используя ВМП в клинике, например при комплексном лечении новообразований, можно достичь лучшего локального контроля опухоли. При моделировании метастазирования в регионарные лимфоузлы (ЛУ), используя перевиваемые опухоли РС-1 и карциносаркому Уокера, получены данные о морфофункциональных изменениях в ЛУ при воздействии ВМП. ВМП задерживало метастазирование в ЛУ, что подтверждалось морфологической верификацией. Теоретически можно было предположить, что, используя ВМП в клинике, например, при комплексном лечении злокачественных опухолей, можно осуществлять системный контроль опухоли.

Доказана целесообразность включения магнитотерапии в комплексное лечение больных раком молочной железы, рака легкого и других опухолей. Отмечена целесообразность включения ВМП в комплекс лечебных мероприятий при раке молочной железы IIIA стадии. При использовании

такого комплекса лечения увеличивалась наблюдаемая 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость. ВМП в сочетании с лучевой терапией в предоперационном периоде улучшало клинические факторы прогноза и объективный эффект лечения. Сочетанное предоперационное лечение лучевой терапией с ВМП усиливало морфологические признаки регрессии опухоли. Морфологическая картина рака молочной железы после сочетанного предоперационного воздействия лучевой терапии с ВМП характеризовалось усилением повреждения паренхимы, нарастанием некрозов в сравнении с предоперационной лучевой терапией. Исследования также позволяли рекомендовать ВМП в комплексное лечение нерезектабельного местнораспространенного немелкоклеточного (НМРЛ) рака легких. Выявлено, что ВМП ингибирует пролиферативную активность в клетках больных НМРЛ, что в плане выживаемости является хорошим прогностическим признаком. Проведенное исследование по выявлению экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в опухолях больных НМРЛ, подвергавшихся воздействию ВМП, указало на снижение его накопления. Это свидетельствует о более благоприятном прогнозе по выживаемости у больных НМРЛ, если в комплекс их лечебных мероприятий будет включено ВМП. При изучении уровня апоптоза в клетках НМРЛ больных, подвергавшихся воздействию ВМП, как прогностического фактора, связанного с их выживаемостью, получены данные о его индукции. Используя комплексное лечение с включением ВМП, было отмечено снижение регистрации токсических проявлений, таких как нейтропения, лейкопения, лимфопения, снижение уровня гемоглобина, слабости, анорексии, дисфагии, эзофагита, одышки, тошноты, рвоты, пневмонита. Показатели лечения — трехлетняя выживаемость и средняя продолжительность жизни — были лучше.

Это только часть научной работы лаборатории. По материалам проведенных исследований было защищено несколько диссертационных работ, в том числе две докторские. Подготовлены пособия для врачей по комплексному лечению злокачественных новообразований с использованием ВМП, одобренные и утвержденные Министерством здравоохранения РФ. Магнитотерапевтическая установка разрешена Министерством здравоохранения РФ к применению в медицинской практике на территории РФ, изготавливается на двух предприятиях России (Нижний Новгород, Бийск) и используется более чем в 100 лечебных учреждениях.

Кафедра Онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС

КЕТЛИНСКИЙ СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ 21.07.1940–12.06.2019



12 июня 2019 года ушел из жизни главный научный сотрудник ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор Сергей Александрович Кетлинский, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за конструирование бактериальных продуцентов, организацию биотехнологического производства субстанций и препаратов на основе рекомбинантных цитокинов человека и внедрение разработанного медицинского препарата Беталейкин®, автор 6 монографий и 215 статей в отечественных и зарубежных журналах.

Сергей Александрович родился в 1940 году. Окончил Первый Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова, работал научным сотрудником НИИЭМ РАМН. В 1982 году переходит во ВНИИ особо чистых биопрепаратов и заведует лабораторией иммунологии. В 1982 году сотрудники возглавляемой им лаборатории иммунофармакологии одними из первых в СССР и России начали углубленно заниматься цитокинами и их рецепторами, участвовали в со-

здании библиотеки кДНК из активированных монулеаров донорской крови, на основе которой создавались рекомбинантные цитокины не только для научно-исследовательских, но и для практических целей. Под его руководством впервые в стране создавались диагностические тесты для количественного определения цитокинов при различных заболеваниях человека, известные сегодня в России и за рубежом.

Глубоко скорбим о невозможной утрате крупного ученого, талантливого, мудрого, светлого человека, нашего друга и единомышленника и выражаем самые искренние соболезнования родным и близким.

Сергей Александрович являлся для нас примером самого преданного и самоотверженного служения науке, высочайшей работоспособности, чуткости и бескорыстия, равнодушного отношения к любой жизненной ситуации. Светлая ему память.

Коллектив Кубанского государственного медицинского университета и медицинская общественность понесли невозможную утрату. Сергей Александрович Кетлинский навсегда останется в наших сердцах и памяти!

