

**Научно-практическое
издание**

Зарегистрировано Государственным комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 16.04.1999 г. № 018703.

Издается ежеквартально.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Вестник Российской военно-медицинской академии» обязательна.

Редактор В.Я. Апчел
Корректор С.М. Ефимчик

Компьютерная верстка
Н.А. Дергачёвой

Адрес редакции:
194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, дом 6
Тел. (812) 329-7194
Факс (812) 542-4609

E-mail: vestnikvmeda@mail.ru

Тираж 300 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ИП Мочалов Сергей Вячеславович
162000 Вологодская область,
г. Череповец,
ул. Сергея Перца, д. 3
Заказ _____



© «Вестник Российской военно-медицинской академии»

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

VESTNIK
ROSSIJSKOI VOENNO-MEDICINSKOI
ACADEMII

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации



2019

3 (67)

Индекс для подписки
в каталоге «Пресса России» – Т70943

Главный редактор**член-корр. РАН****д.м.н. профессор А.Я. Фисун****Редакционная коллегия**

д.м.н. профессор **Котив Б.Н.** (*зам. главного редактора*)
д.м.н. профессор **Цыган В.Н.** (*зам. главного редактора*)
д.м.н. профессор **Апчел В.Я.** (*ответственный секретарь*)

д.м.н. профессор **Алексанин С.С.** (*Санкт-Петербург*)
член-корр. РАН д.м.н. профессор **Бельских А.Н.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Беляев А.М.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Будко А.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.фарм.н. доцент **Бунин С.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Гайворонский И.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Гайдар Б.В.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. доцент **Ивченко Е.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Лобзин Ю.В.**
(*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Майстренко Н.А.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Сысоев В.Н.** (*Санкт-Петербург*)
д.фарм.н. профессор **Мирошниченко Ю.В.**
(*Санкт-Петербург*)
член-корр. РАН, д.м.н. профессор **Одинак М.М.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Парфенов В.Е.** (*Санкт-Петербург*)
к.м.н. **Рыжман Н.Н.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Самохвалов И.М.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Софронов Г.А.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Халимов Ю.Ш.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН д.м.н. профессор **Хубулава Г.Г.**
(*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Хурцилава О.Г.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Чепур С.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН д.м.н. профессор **Черешнев В.А.**
(*Екатеринбург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Шевченко Ю.Л.**
(*Москва*)
д.м.н. профессор **Шелепов А.М.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Шустов С.Б.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН д.м.н. профессор **Щербук Ю.А.**
(*Санкт-Петербург*)
академик РАН д.м.н. профессор **Ушаков И.Б.** (*Москва*)
академик РАН д.м.н. профессор **Янов Ю.К.**
(*Санкт-Петербург*)

Editor-in-Chief**corresponding member of the Russian Academy
of Sciences M.D. professor A.Ya. Fisun****Editorial board**

M.D. professor **Kotiv B.N.** (*deputy editor*)
M.D. professor **Tsygan V.N.** (*deputy editor*)
M.D. professor **Apchel V.Ya.** (*executive secretary*)

M.D. professor **Alexanin S.S.** (*Saint-Petersburg*)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Belskikh A.N.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Belyaev A.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Budko A.A.** (*Saint-Petersburg*)
D.Ph.S. docent **Bunin S.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Gaivoronskiy I.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Gaidar B.V.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. docent **Ivchenko E.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Lobzin Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Maistrenko N.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Sysoev V.N.** (*Saint-Petersburg*)
D.Ph.S. professor **Miroshnichenko Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Odinak M.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Parfienov V.E.** (*Saint-Petersburg*)
C.M.S. **Ryzhman N.N.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Samokhvalov I.M.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Sofronov G.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Khalimov Yu. Sh.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Khubulava G.G.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Khurtsilava O.G.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Chepur S.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Chereshnev V.A.** (*Ekaterinburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Shevchenko Yu.L.** (*Moscow*)
M.D. professor **Shelepov A.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Shustov S.B.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
professor M.D. **Scherbuk Yu.A.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Ushakov I.B.** (*Moscow*)
academician of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor **Yanov Yu.K.** (*Saint-Petersburg*)

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А., Нажмудинов Р.З., Воробьева М.Н., Кравчук А.Ю.
Синдром карпального канала: от оптимизации дифференциальной диагностики к рациональной терапии 7

Тарумов Д.А., Марченко А.А., Малаховский В.Н., Ушаков В.Л., Гончаренко А.Ю., Мавренков Э.М., Труфанов А.Г., Литвинцев Б.С., Лобачев А.В., Исхаков Д.Н., Железняк И.С., Шамрей В.К., Фисун А.А.
Объективизация латентной наркологической патологии у потенциального воинского контингента с применением специальных методов магнитно-резонансной томографии 13

Сигуа Б.В., Земляной В.П., Гуржий Д.В., Качиури А.С., Мельников В.А., Винничук С.А.
Диагностика и особенности эндовидеохирургического лечения посттравматического лимфоцеле 26

Кудинова А.Н., Гордиенко А.В., Сотников А.В., Носович Д.В., Епифанов С.Ю.
Ранние маркеры легочной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста после перенесенного инфаркта миокарда 30

Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Тоджибаев У.А., Калашникова А.А., Бельских А.Н., Захаров М.В., Мануилов А.С., Саватеев А.В.
Применение методик эфферентной терапии в комплексном лечении пациентов, страдающих хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр 34

Гаврилов Г.В., Адлейба Б.Г., Станишевский А.В., Гайдар Б.В., Свистов Д.В., Лобзин В.Ю., Колмакова К.А.
Роль биомаркеров цереброспинальной жидкости в дифференциальной диагностике идиопатической нормотензивной гидроцефалии 41

Сериков А.А., Иорданишвили А.К.
Изменение внутренней картины болезни в процессе лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава 46

Малов Ю.С., Кучмин А.Н., Борисов И.М., Малова А.М.
Диастола желудочков в норме и при сердечной недостаточности 52

Зайцев В.А., Халимов Ю.Ш., Жекалов А.Н.
Гипофизарно-гонадная система как показатель функционального состояния мужской репродуктивной системы на фоне воздействия факторов стресса 58

Иванова Л.В., Шмидт А.А., Алиева М.Т., Джигкаев М.А.
Анализ применения фотодинамической терапии вирус-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии in situ в условиях многопрофильного стационара 62

Усенко Г.А., Величко А.Я., Величко Н.П., Васендин Д.В., Усенко А.Г., Шакирова Н.А.
Взаимосвязь между динамикой солнечной активности и временем свертывания крови у больных артериальной гипертензией 65

Литвиненко Р.И., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Лянгинен Т.В., Парцерняк А.С., Сапожников Р.Ю., Душкина М.А., Романов Г.Г.
Осложненное течение субарахноидального кровоизлияния с формированием цереброкardiaльного синдрома и стрессорной гипергликемии 69

Парцерняк А.С., Халимов Ю.Ш.
Хроническое воспаление и преждевременное старение – два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии 78

CLINICAL STUDIES

Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Rashidov N.A., Nazhmudinov R.Z., Vorobyova M.N., Kravchuk A.Yu.
Carpal tunnel syndrome: from optimization of differential diagnosis to rational therapy 7

Tarumov D.A., Marchenko A.A., Malahovskiy V.N., Ushakov V.L., Goncharenko A.Yu., Mavrenkov E.M., Trufanov A.G., Litvintsev B.S., Lobachev A.V., Ishakov D.N., Zheleznyak I.S., Shamrey V.K., Fisun A.Ya.
Objectification of latent narcological pathology in a potential military contingent using special magnetic resonance imaging techniques 13

Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Gurzhiy D.V., Kachiuri A.S., Melnikov V.A., Vinnichuk S.A.
Diagnostics and features of endovideosurgical treatment of posttraumatic lymphocele 26

Kudinova A.N., Gordienko A.V., Sotnikov A.V., Nosovich D.V., Epifanov S.Yu.
Early markers of pulmonary hypertension in young and middle-aged men after myocardial infarction 30

Rakityanskaya I.A., Ryabova T.S., Todzhibaev U.A., Kalashnikova A.A., Belskich A.N., Zakharov M.V., Manuilov A.S., Savateev A.V.
The use of efferent therapy techniques in the complex treatment of patients suffering from chronic Epstein – Barr virus infection 34

Gavrilov G.V., Adleyba B.G., Stanishevskiy A.V., Gaydar B.V., Svistov D.V., Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A.
The role of cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus 41

Serikov A.A., Iordanishvili A.K.
Changes in the internal diseases picture during of the temporomandibular joint disease treatment 46

Malov Yu.S., Kuchmin A.N., Borisov I.M., Malova A.M.
Ventricular diastole is normal and in heart failure 52

Zaytsev V.A., Khalimov Yu.Sh., Zhekalov A.N.
Pituitary-gonadal system as an indicator of the functional state of the male reproductive system under the influence of stress factors 58

Ivanova L.V., Shmidt A.A., Alieva M.T., Dzhigkaev M.A.
Analysis of the use of photodynamic therapy of virus-associated cervical intraepithelial neoplasia in situ in a multidisciplinary hospital 62

Usenko G.A., Velichko A.Ya., Velichko N.P., Vasendin D.V., Usenko A.G., Schakirova N.A.
The relationship between the dynamics of Solar activity and blood clotting time in patients with hypertension 65

Litvinenko R.I., Khalimov Yu.Sh., Gaiduk S.V., Lyanginen T.V., Parcernyak A.S., Sapozhnikov R.Yu., Dushkina M.A., Romanov G.G.
Clinical case of complicated course of subarachnoid hemorrhage with formation cerebrocardial syndrome and stress hyperglycemia 69

Parcernyak A.S., Khalimov Yu.Sh.
Chronic inflammation and premature aging – two parallel processes in polymorbid cardiovascular pathology 78

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Тришкин Д.В., Фисун А.Я., Макиев Р.Г., Черкашин Д.В.
 Современное состояние и перспективы развития персонализированной медицины, высокотехнологичного здравоохранения и технологий здоровьесбережения в медицинской службе Вооруженных сил Российской Федерации 145

Качнов В.А., Тыренко В.В., Рудченко И.В., Кольцов А.В., Фисун А.Я.
 Комплексный подход к профилактике внезапной сердечной смерти, разработанный в лаборатории биотехнических систем и технологий Военного инновационного технополиса «Эра» 151

Орлова Е.С., Болекхан В.Н., Улюкин И.М., Кузьмин С.Г.
 Программное обеспечение для обработки результатов микробиологических лабораторных исследований в военно-медицинских организациях Министерства обороны России 157

Белоусов В.С., Лемешкин Р.Н., Блинов В.А., Бигунец В.Д., Пильник Н.М., Климов А.Г., Синкевич А.В.
 Совершенствование информационной поддержки системы медицинского обеспечения лиц, имеющих законодательное право на получение бесплатной медицинской помощи в медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации 163

Кирсанова А.А., Ковлен Д.В., Долгих С.В.
 Персонализированный подход к организации медицинской реабилитации военнослужащих в санаторно-курортных организациях Министерства обороны Российской Федерации 170

Свистунов С.А., Кузин А.А., Суборова Т.Н., Орлова Е.С., Куликов П.В.
 Особенности и направления профилактики инфекций на этапе оказания специализированной медицинской помощи 174

Емельянов В.Н., Кузин А.А., Товпеко Д.В.
 Эпидемиологическая значимость болезней органов дыхания для военной образовательной организации 178

ОБЗОРЫ

Цоколов А.В., Благинин А.А., Фисун А.Я.
 Авиамедицинская эвакуация пациентов, страдающих патологией систем кровообращения и дыхания 183

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н.
 Семейство В-лимфоцитов и их функции 189

Жирков И.И., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю., Дорохов Г.Ю., Фомичев А.В.
 Стратегия диагностики неалкогольной жировой болезни печени 195

Сапожников Р.Ю., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Матвеев С.Ю., Легеца В.И., Драчев И.С.
 Современное состояние и перспективы развития средств и методов ранней патогенетической терапии острого лучевого поражения 201

Степанова Т.В., Соколов В.А., Козьяев В.А.
 Хронология эвакуации обожженных после катастрофы в Башкирии в 1989 году 206

Першко В.А., Халимов Ю.Ш., Матвеев С.Ю., Батрын Е.Г.
 Современные подходы к диагностике и лечению тяжелого алкогольного гепатита 211

Власова И.А., Елчанинов А.П., Степанов А.В., Апчел В.Я.
 Диагностическая ценность определения синуклина у больных болезнью Паркинсона 217

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

Trishkin D.V., Fisun A.Ya., Makiev R.G., Cherkashin D.V.
 Current state and prospects of development of personalized medicine, high-tech health care and health saving technologies in the medical service of the Armed forces of the Russian Federation..... 145

Kachnov V.A., Tyrenko V.V., Rudchenko I.V., Koltsov A.V., Fisun A.Ya.
 An integrated approach to the prevention of sudden cardiac death, developed in the laboratory of biotechnical systems and technologies in military innovative technopolis «Era» 151

Orlova E.S., Bolekhan V.N., Uliukin I.M., Kuzmin S.G.
 Software for handling the results of microbiological laboratory researches in the military medical institutions of the Ministry of Defense of Russia 157

Belousov V.S., Lemeshkin R.N., Blinov V.A., Bigunets V.D., Pilnik N.M., Klimov A.G., Sinkiewicz A.V.
 Improvement of information support of a system of medical support of the persons having the legislative right for receiving free medical care in the medical organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation.....163

Kirsanova A.A., Kovlen D.V., Dolgikh S.V.
 Personalized approach to the organization of medical rehabilitation of military personnel in medical resort organizations of the Ministry of defense of the Russian Federation..... 170

Svistunov S.A., Kuzin A.A., Suborova T.N., Orlova E.S., Kulikov P.V.
 Features and directions for the prevention of health care-associated infections at the stage of specialized medical care 174

Emelyanov V.N., Kuzin A.A., Tovpeko D.V.
 Epidemiological significance of respiratory diseases for military educational organization 178

REVIEWS

Tsokolov A.V., Blaginin A.A., Fisun A.Ya.
 Aviamedical evacuation of patients with pathology of the cardiovascular system and respiratory system 183

Moskalev A.V., Gumilevskiy B.Yu., Apchel A.V., Tsygan V.N.
 B-lymphocytes family and their functions 189

Zhirkov I.I., Gordienko A.V., Serdyukov D.Yu., Dorohov G.Yu., Fomichev A.V.
 Strategy for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease 195

Sapozhnikov R.Yu., Khalimov Yu.Sh., Gaiduk S.V., Matveev S.Yu., Legeza V.I., Drachev I.S.
 Modern condition and prospects of development of means and methods of early pathogenetic therapy of acute radiation..... 201

Stepanova T.V., Sokolov V.A., Kozyaev V.A.
 The chronology of the evacuation of burned after accident in Bashkiria in 1989 206

Pershko V.A., Khalimov Yu.Sh., Matveev S.Yu., Batryn E.G.
 Modern approaches to diagnostics and treatment of severe alcoholic hepatitis..... 211

Vlasova I.A., Elchaninov A.P., Stepanov A.V., Apchel V.Ya.
 Diagnostic value of determination of synuclein in patients with Parkinson's disease 217

Ефремов Д.О., Герасимова О.А., Козлов К.В., Габдрахманов И.А., Жданов К.В., Карякин С.С., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И.
 Вирусный гепатит В после трансплантации печени..... 223

Шуленин К.С., Мальшева О.С., Черкашин Д.В., Улятовский В.А., Гладышева Э.В., Никашин А.Н., Филиппов В.Ю., Михеева Е.С., Обоев К.Н., Озеров А.С.
 Особенности лечения дислипидемий в клинической практике и перспективы повышения эффективности терапии статинами 228

Кольцов А.В., Калимулин О.А., Качнов В.А., Тыренко В.В., Цыган Е.Н.
 Прошлое и будущее терапии хронической сердечной недостаточности 232

Efremov D.O., Gerasimova O.A., Kozlov K.V., Gabdrakhmanov I.A., Zhdanov K.V., Karjakin S.S., Ivanov K.S., Lyashenko Yu.I.
 Viral hepatitis B after liver transplantation 223

Shulenin K.S., Malysheva O.S., Cherkashin D.V., Ulyatovski V.A., Gladysheva E.V., Nikashin A.N., Philippov V.Yu., Mikheeva E.A., Obboev K.N., Ozerov A.S.
 Dyslipidemia clinical practice treatment characteristics and perspectives of statins lipidlowering therapy efficiency upgrade 228

Koltsov A.V., Kalimulin O.A., Kachnov V.A., Tyrenko V.V., Tsygan E.N.
 Past and future of chronic heart failure therapy..... 232

НОВОЕ В ПРЕПОДАВАНИИ

Фурманов Е.Е., Лобачев И.В., Закурдаев В.В., Круглова М.В.
 Симуляционное обучение в процессе подготовки военно-медицинских специалистов 238

Александров В.Н., Болехан В.Н., Бунтовская А.С., Горичный В.А., Гурджиева А.Ю., Иванов И.А., Калюжная Л.И., Камалов А.М., Качнов В.А., Кокорина А.А., Колюбаева С.Н., Корешова Е.И., Коровин А.Е., Кривенцов А.В., Михальченков М.А., Мякошина Л.А., Нагибович О.А., Овчинников Д.В., Пак Н.В., Протасов О.В., Рудченко И.В., Свеклина Т.С., Соколова М.О., Трандина А.Е., Тыренко В.В., Чернов В.Е., Чирский В.С.
 Развитие клеточных технологий, молекулярно-генетических исследований и тканевой инженерии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Военном инновационном технополисе «ЭРА»..... 243

THE NEW IN EDUCATION

Furmanov E.E., Lobachev I.V., Zakurdaev V.V., Kruglova M.V.
 Simulation training in the process of education military medical specialists 238

Alexandrov V.N., Bolekhan V.N., Buntovskaya A.S., Gorichny V.A., Gurdzhieva A.Yu., Ivanov I.A., Kalyuzhnaya L.I., Kamalov A.M., Kachnov V.A., Kokorina A.A., Kolubaeva S.N., Korshova E.I., Korovin A.E., Kriventsov A.V., Mikhailchenkov M.A., Myakoshina L.A., Nagibovich O.A., Ovchinnikov D.V., Pak N.V., Protasov O.V., Rudchenko I.V., Sveklina T.S., Sokolova M.O., Trandina A.E., Tyrenko V.V., Chernov V.E., Chirsky V.S.
 Development of cell technology, molecular genetics and tissue engineering in S.M. Kirov military medical academy and Military innovation technopolis «ERA» 243

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Овчинников Д.В., Яковлев Р.А., Кривец А.С.
 Развитие трансфузиологии в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова: к 100-летию первого иммунологически обоснованного переливания крови в России..... 249

Самойлов В.О., Милашева Н.В.
 Строительство генеральных госпиталей в эпоху Петра Великого 254

Казаква Е.А., Мокроусов В.Н.
 220 лет преподавания ботаники в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (к первому выпуску провизоров) 259

Косачев И.Д., Ивануса С.Я., Зубарев П.Н., Хозин К.Р.
 Сын священника Е.И. Богдановский – выдающийся хирург, учёный, педагог 265

Иорданишвили А.К.
 У истоков отечественной военной стоматологии (к 120-летию со дня рождения полковника медицинской службы Я.Э. Бронштейна)..... 271

Правила для авторов 274

HISTORY OF MILITARY MEDICINE

Ovchinnikov D.V., Yakovlev R.A., Krivets A.S.
 Development of transfusiology in the Military medical academy of S.M. Kirov: dedicated to the 100th anniversary of the first immunologically justified blood transfusion in Russia..... 249

Samoilov V.O., Milasheva N.V.
 The construction of the general hospitals in the epoch of Peter the Great..... 254

Kazakova E.A., Mokrousov V.N.
 220 years of teaching botany in the Military medical academy named by C.M. Kirov (to the first issue of pharmacists) 259

Kosachev I.D., Ivanusa S.Ya., Zubarev P.N., Khozin K.R.
 Son of the priest E.I. Bogdanovsky – outstanding surgeon, scientist, teacher 265

Iordanishvili A.K.
 At the origins of the national military dentistry (to the 120th anniversary of the colonel of the medical service Ya.E. Bronstein) 271

Instruction to author 274

С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Н.А. Рашидов,
Р.З. Нажмудинов, М.Н. Воробьева, А.Ю. Кравчук

Синдром карпального канала: от оптимизации дифференциальной диагностики к рациональной терапии

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Обосновывается возможность оптимизации дифференциальной диагностики и рационального лечения синдрома карпального канала. Установлено, что клиничко-неврологическое обследование больных с оценкой симптома «встряхивания» является специфичным (93,2%) и чувствительным (95,9%) маркером синдрома карпального канала. Использование витаминов группы В и ипидакрина в составе комбинированной терапии позволяет достоверно ($p > 0,05$) понизить степень выраженности чувствительных и двигательных нарушений, улучшить функциональную активность пораженной руки, что коррелирует с положительными изменениями параметров электронейромиографии (восстановление сенсорной проводимости). Многомерный анализ результатов исследования позволил выявить клинические предикторы эффективности консервативной терапии больных данного профиля: общая длительность заболевания менее 3 недель, отсутствие выраженной гипотрофии мышц тенара, амплитуда моторного ответа при стимуляции п. *medianus* напряжением электрического тока $> 5,5$ мВ, моторная проводимость по срединному нерву $> 51,6$ м/с, устранение сенсорных нарушений после 1-го сеанса локальных блокад с глюкокортикостероидным средством, использование витаминов группы В и ипидакрина. При наличии этих клинических предикторов эффективности консервативной терапии вероятность купирования болевого синдрома и достижения результатов по опроснику исходов и неспособности руки и кисти ≤ 10 баллов с помощью консервативной терапии у пациентов с диагностированным синдромом карпального канала составила около 90%. Таким образом, идентификация синдрома карпального канала должна осуществляться с учетом диагностической ценности клинических симптомов (симптом «встряхивания», гипестезия в зоне иннервации срединного нерва) и проб Тинеля и Фалена. Лечение больных, страдающих синдромом карпального канала, следует регламентировать с учетом клинических предикторов эффективности консервативной терапии и показаний для хирургического вмешательства. При планировании консервативного лечения синдрома карпального канала в состав базовой терапии целесообразно включать витамины группы В и ипидакрина.

Ключевые слова: карпальный канал, локальная инъекционная терапия, клинические предикторы эффективности терапии, симптом «встряхивания», проба Тинеля, проба Фалена, электронейромиография, опросник исходов и неспособности руки и кисти.

Введение. Синдром карпального канала (СКК) является одним из наиболее ярких и часто встречающихся заболеваний периферической нервной системы (ПНС) и возникает вследствие длительного сдавления (компрессионно-ишемическое повреждение) срединного нерва на уровне запястного канала у 3,8% людей в общей популяции [4, 6] в любой период жизни человека, но пик заболеваемости приходится на возраст 45–60 лет (лишь 10% пациентов моложе 31 года). Преимущественно страдают женщины (5:1) [15, 17]; примерно в 50% случаев СКК возникает билатерально [5]. По данным центра лечения боли при клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, на долю СКК приходится 86,7% всех компрессионно-ишемических невропатий. Несмотря на широкую распространенность, дифференциальная диагностика и рациональное лечение СКК до настоящего времени представляет собой сложную клиническую проблему.

Развитию СКК способствует ряд факторов риска (ожирение, беременность, гипотиреоз, сахарный диабет и др.), но ведущим механизмом повреждения

срединного нерва является долговременное механическое сдавление вследствие длительной экспозиции кисти в позиции сгибания/разгибания, перегрузки мышц-сгибателей кисти и пальцев, длительной вибрации руки. Для удобства дифференциальной диагностики патогенетических форм СКК факторы риска систематизируют в следующие группы:

1) увеличивающие тканевое давление внутри КК: беременность, менопауза, ожирение, почечная недостаточность, гипотиреоз, использование пероральных контрацептивов, хроническая сердечная недостаточность [16];

2) деформирующие контур КК: последствия перелома дистальной части лучевой кости, посттравматический артрозо-артрит лучезапястного сустава;

3) уменьшающие объем КК: опухоли и кисты внутри запястного канала;

4) негативно влияющие на толерантность нервных волокон к механическому повреждению: алкоголизм и другие интоксикации, сахарный диабет, недостаточность или избыток ряда витаминов. Более того, у пациентов, страдающих сахарным диабетом, снижена

способность нервной системы к эффективной ремиелинизации и регенерации, а употребление алкоголя, кофе и курение независимо друг от друга увеличивают риск развития СКК на 5%.

В связи с вышесказанным для развития СКК необходима комбинация микротравматизации срединного нерва, повышения внутритканевого давления в запястном канале, ишемии нервных волокон и нарушения их ремиелинизации [3, 22]. Повторяющееся механическое воздействие малой интенсивности приводит к очаговой демиелинизации срединного нерва и локальному нарушению невральности проводимости. В последующем запускается каскад патологических изменений, вызывающих аксональную дегенерацию, выброс провоспалительных цитокинов и оксида азота [7], а также разрастание соединительной ткани (фиброзирование), которое нарушает скольжение срединного нерва внутри анатомического туннеля (в норме при сгибании/разгибании кисти смещение срединного нерва внутри КК достигает 9,6 мм) [15]. Внутриканальный фиброз значительно ограничивает подвижность срединного нерва при движениях кисти в лучезапястном суставе и способствует разрывам мезонервия, что лежит в основе одного из клинических тестов – теста на адгезию срединного нерва.

Следующий решающий патологический фактор при СКК – тканевое давление в КК; если в норме оно составляет 2–10 мм рт. ст., то в момент сгибания кисти в лучезапястном суставе давление увеличивается в 8 раз, а при разгибании в 10 раз [22]. Длительное повышение давления внутри КК вызывает выраженное нарушение функции срединного нерва [16].

Другим компонентом патогенеза СКК является ишемическое поражение волокон срединного нерва: искусственное снижение кровотока в верхней конечности коррелирует со степенью выраженности парестезий. Развитие идиопатической формы СКК связано с патологической деформацией структуры синовиальных оболочек сухожилий, проходящих в КК, что подтверждено результатами гистологических, биохимических и нейровизуализационных исследований [19]. Перегрузка мышц-сгибателей кисти и пальцев влечет за собой утолщение синовиальных влагалищ соответствующих сухожилий, что, в свою очередь, способствует увеличению объема тканей и повышению давления внутри КК. При этом наибольшее утолщение синовиальных оболочек сухожилий происходит в зоне их максимального трения – на входе и выходе из КК; поэтому в этой области наблюдается гиперэкспрессия ряда маркеров воспаления, таких как простагландин E2 и сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор некроза опухоли [7, 12, 13, 23], что способствует повреждению тонких немиелинизированных нервных волокон и определяет появление (хронизацию) болевого синдрома у данной категории людей. Кроме того, повреждение ноцицептивных С-волокон инициирует образование большого количества потенциал-зависимых Na-каналов, обуславливающих возникновение

у пациентов спонтанных стреляющих в пальцы болей и аллодинии [22].

Многообразие патогенетических вариантов СКК затрудняет его своевременную диагностику. У большого количества пациентов, страдающих данной патологией, ошибочно диагностируется шейная радикулопатия, артроз суставов кисти, невралгия, синдром передней лестничной мышцы и др., что приводит к неадекватной терапии и, как следствие, прогрессированию заболевания. Кроме того, отсутствие четких отечественных и зарубежных рекомендаций по ведению больных, страдающих СКК, вводит в заблуждение лечащих врачей относительно клинической значимости различных симптомов данной патологии и эффективности применяемых методик лечения [18].

Для инструментального подтверждения диагноза СКК в клинической практике широко используется электронейромиография (ЭНМГ), обладающая чувствительностью 49–84% и специфичностью 95–99% [8]. Однако, несмотря на все преимущества ЭНМГ, данный метод имеет ограничения, поскольку нередко у здоровых людей, не имеющих ни жалоб, ни клинических проявлений СКК, выявляются ЭНМГ-признаки нарушения функции срединного нерва на уровне карпального канала (КК). И, наоборот, часто при клинически подтвержденном СКК не удается выявить нарушения функции срединного нерва по результатам ЭНМГ или изменения ЭНМГ-параметров могут не коррелировать с клиническими проявлениями заболевания. В связи с этим анализ результатов ЭНМГ-исследования не позволяет достоверно прогнозировать восстановление функции кисти. Поэтому для постановки окончательного диагноза и прогнозирования исходов СКК необходимо ориентироваться как на результаты клинического обследования, так и на данные ЭНМГ. В случаях обнаружения противоречий между клиничко-неврологическими данными и нейрофизиологическим обследованием показано проведение ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии области КК.

Цель исследования. Разработать научно обоснованные подходы к оптимизации диагностики и лечения больных, страдающих СКК.

Материалы и методы. В исследование было включено 163 пациента с подозрением на наличие СКК. Критериями исключения были:

- наличие противопоказаний к приему витаминов группы В и/или ипидакрина;
- невозможность вербального контакта с пациентом и проведения балльной оценки эффективности лечения (деменции, психические заболевания и пр.).

На основании результатов неврологического осмотра и ЭНМГ диагноз был верифицирован у 139 больных (76 женщин, 63 мужчины), средний возраст пациентов составил $43,6 \pm 7,2$ года, средняя длительность течения заболевания – $13,4 \pm 5,7$ недели. При этом 13 пациентов, у которых отмечались постоянные парестезии и/или выраженная гипотрофия тенара

в сочетании с болевым синдромом, были сразу же направлены на консультацию хирурга для решения вопроса о проведении оперативного вмешательства. Из оставшихся 126 больных у 43 (34,1%) пациентов был сахарный диабет, а у 8 (6,3%) – гипотиреоз. В дальнейшем пациенты были разделены на 2 группы, не имевшие достоверных различий по полу, возрасту, массе тела, длительности течения СКК, сопутствующим заболеваниям. Первая (основная) группа состояла из 60 человек, в терапию которых, помимо базовой схемы, включали витамины группы В (В1, В6, В12) (сначала по 2 мл внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней, затем перорально по 1 таблетке 3 раза в день в течение 33 дней) и антихолинэстеразный препарат ипидакрин (по 15 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней, затем перорально таблетки по 20 мг 3 раза в день в течение 33 дней). Во вторую (контрольную) группу вошли 66 человек, терапия которых ограничивалась базовой схемой:

1. Локальная инъекционная терапия – локальные блокады с глюкокортикостероидным средством (ЛБГКС) (триамцинолоном ацетонидом) в дозе 40 мг; в случае неэффективности первой инъекции блокаду повторяли спустя 2 недели [1, 9].

2. Габагамма (капсулы по 300 мг); препарат назначался по требованию – при наличии выраженного болевого синдрома – по 1 капсуле на ночь; в дальнейшем доза препарата при необходимости повышалась.

3. Ношение ортеза для лучезапястного сустава в течение 1 месяца.

Использование витаминов группы В и ипидакрин было обусловлено их фармакологическим действием: они оказывают непосредственное модулирующее влияние на обменные процессы и проведение импульса по нервным волокнам, межнейрональным и нервно-мышечным синапсам периферической и центральной нервной системы, что предполагает их потенциально положительную роль в купировании патофизиологических каскадов при СКК [2]. Кроме того, всем пациентам разъясняли необходимость ограничения физической нагрузки на предплечье и кисть.

Общая длительность периода наблюдения больных составила 60 дней: в первый месяц частота визитов пациентов была 1 раз в 14 дней, далее через 2 месяца после начала лечения (всего 4 визита). Из 60 пациентов основной группы исследование завершили 58 человек (2 больных были исключены по причине нарушения протокола); в контрольной группе на этом же основании досрочно были выведены из исследования 3 пациента.

С учетом цели исследования особое внимание обращали на стратификацию по достоверности и значимости основных клинических симптомов СКК и оценку безопасности и эффективности применения витаминов группы В и ипидакрин в комплексной терапии больных. Это позволило разработать клинические предикторы эффективности терапии (КПЭТ) и на этой основе усовершенствовать алгоритм наблюдения и комплексного лечения пациентов данного профиля.

Оценка эффективности терапии осуществлялась с помощью следующих параметров:

Субъективная оценка тяжести боли по цифровой рейтинговой шкале (numerical rating scale – NRS).

2. Данные опросника исходов и неспособности руки и кисти (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand – QuickDASH), отражающего влияние СКК на функцию руки.

3. Результаты ЭНМГ (до и через 2 месяца после начала лечения).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась согласно общепринятым методикам с использованием программного обеспечения SPSS (версия 17.0).

Результаты и их обсуждение. До начала лечения среди жалоб у обследованных больных доминировал болевой синдром, который беспокоил пациентов преимущественно в ночное время с 3 до 5 ч (119/94,4%). У 109 (86,5%) больных наблюдались негативные сенсорные расстройства в области кисти – онемение пальцев кисти (как правило, второго и третьего пальцев), у 102 (80,9%) позитивные – ощущение «ползанья мурашек». Жалобы на двигательные нарушения предъявляли 43 (34,1%) пациента; при этом у 13 (10,3%) из них визуально выявлялось очевидное уменьшение объема мышц кисти в области возвышения большого пальца.

Достоверного различия частоты встречаемости жалоб в исследуемых группах отмечено не было. Выраженность болевого синдрома по шкале NRS в основной группе пациентов составила $7,2 \pm 1,1$ балла, по опроснику QuickDASH – $56,6 \pm 4,5$ балла. В контрольной группе аналогичные параметры составили соответственно: $7,5 \pm 0,9$ балла и $61,4 \pm 5,1$ балла. При этом двусторонний СКК в основной группе больных встречался у 25 (41,7%) человек, а в контрольной – у 28 (42,4%) пациентов.

Статистический анализ результатов исследования позволил установить диагностическую ценность клинических симптомов и проб:

1. Симптом «встряхивания» оказался самым специфичным и чувствительным маркером СКК (специфичность – 93,2%, чувствительность – 95,9%). Во время сбора анамнеза пациент сообщает, что, проснувшись ночью от боли и чувства онемения в руке, он произвольно разминает и встряхивает кисть до облегчения.

2. Гипестезия в зоне иннервации срединного нерва на кисти: специфичность данного симптома составила 88%, чувствительность – 62%.

3. Проба Тинеля (легкая перкуссия пальцем линии проекции срединного нерва на уровне запястного канала вызывает появление парестезий и/или боли в пальцах кисти) оказалась чувствительной на 24,6%, специфичной – на 77%. Ложноотрицательный симптом Тинеля может наблюдаться при хронической форме СКК (по нашим данным, более 8 месяцев) и/или при наличии сопутствующего сахарного диабета.

4. «Ареал» зоны онемения и боли, описываемый пациентом, стратифицировали как классический,

возможный и маловероятный. В случае выявления классического паттерна чувствительность и специфичность данного симптома составила 59,7 и 76,9% соответственно.

5. Для выявления слабости короткого разгибателя большого пальца (сила мышц оценивалась на обеих руках) использовали специальный прием: кисть пациента укладывалась тыльной стороной на твердую поверхность; одной рукой врач фиксировал пальцы и дистальную половину ладони больного, а другой препятствовал активному разгибанию большого пальца кисти пациента; специфичность симптома – 72,7%, чувствительность – 64%.

6. Проба Фалена – форсированное сгибание кистей рук в лучезапястном суставе до угла 90 градусов и прижатие их тыльной стороной друг к другу пальцами вниз. Считается положительным в случае появления парестезий в пальцах рук в этом положении менее чем за 1 мин; специфичность пробы – 71,3%, чувствительность – 67,7%.

7. Проба на адгезию срединного нерва – форсированное разгибание II пальца и кисти в лучезапястном суставе в супинированном положении; появление боли в области проксимальной части предплечья по лучевой стороне в течение 1 минуты свидетельствует о наличии у пациента хронического СКК; специфичность – 64,7%, чувствительность – 56,1%.

8. Гипотрофия тенара, выявляемая при осмотре кистей рук пациента в среднем положении между пронацией и супинацией (в таком положении гипотрофия мышц наружной части тенара становится более заметной); специфичность – 24,6%, чувствительность – 87%.

До начала лечения, по данным ЭНМГ, у пациентов обеих групп наблюдалось достоверное ($p < 0,05$), отличное от нормы увеличение моторной и сенсорной латентности, снижение скорости проведения нервного импульса по двигательным и чувствительным волокнам *p. medianus* и амплитуды вызванных потенциалов без статистически значимого различия между средними значениями вышеуказанных параметров.

Комплексная терапия у больных основной группы через 14 суток привела к значительному улучшению в виде достоверного ($p < 0,05$) уменьшения выраженности болевого синдрома (по шкале NRS), парестезий и онемения пальцев кисти; полному купированию отека и отека синдрома, а двигательные нарушения (неловкость/слабость пальцев кисти) статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшились лишь через 1 месяц от начала лечения. Большинство пациентов, согласно опроснику QuickDASH, на 14-е сутки терапии отметили достоверное улучшение функционирования пораженной руки. При этом положительная динамика клинических проявлений СКК сохранялась и после завершения приема витаминов группы В и ипидакрина вплоть до конца исследования. Длительность приема габапентина составила в среднем $12,3 \pm 3,2$ дня. Субъективно улучшение состояния пациентов коррелировало с позитивными изменениями по результатам

ЭНМГ (через 2 месяца от начала лечения): выявлено достоверное повышение скорости распространения возбуждения, амплитуды моторных и сенсорных вызванных потенциалов, снижение латентности по двигательным и по чувствительным нервным волокнам.

Однако у 11 (18,9%) пациентов основной группы не удалось купировать болевой синдром в ночное время к концу исследования, а у 6 (10,3%) из них наблюдалось уменьшение объема мышц в области возвышения большого пальца на кисти, у 10 (17,2%) – неловкость при движении этого пальца и парестезии. Эти пациенты были направлены на консультацию хирурга для решения вопроса о возможности оперативного лечения.

В контрольной группе отмечалась сходная достоверная положительная динамика как в отношении клинических проявлений СКК, так и результатов ЭНМГ. При проведении сравнительного статистического анализа клинических проявлений и ЭНМГ-параметров между пациентами основной и контрольной групп к концу исследования выявлены следующие закономерности:

- выраженность онемения пальцев, слабость или неловкость в кисти у пациентов основной группы оказались достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с больными контрольной группы;

- положительная динамика ЭНМГ-параметров сенсорных волокон (латентность, амплитуда, скорость распространения возбуждения (СРВ)) оказалась достоверно ($p < 0,05$) более выраженной у пациентов основной группы, в то время как при исследовании двигательных волокон – только в отношении латентности;

- при субъективной оценке улучшения функции руки, по данным опросника QuickDASH, достоверно ($p < 0,05$) более эффективным оказалось комплексное лечение с применением витаминов группы В и ипидакрина;

- развития каких-либо серьезных побочных эффектов от проводимой терапии как в основной, так и в контрольной группах, которые могли быть причиной отказа от дальнейшего лечения не выявлено;

- отсутствие значимого улучшения состояния к моменту завершения исследования (2 мес.) наблюдалось как в основной (11 (18,9%) человек), так и в контрольной группе больных (11 (17,5%) человек); данные пациенты были направлены на консультацию к хирургу.

Полученные результаты создали предпосылки для усовершенствования прогноза эффективности консервативной терапии пациентов на основании КПЭТ, выбранных с помощью модели пропорциональных рисков, достоверность которых была проанализирована с помощью калибровки и дискриминации ожидаемых результатов. Калибровка производилась с помощью регрессии Кокса путем сравнения количества больных с хорошим прогнозом восстановления с общим количеством пациентов, у которых проводимое лечение оказалось эффективным по прошествии 14 суток, 1 и 2 месяцев (расчет производился методом Каплан – Мейера).

Абсолютное различие между ожидаемым и действительным восстановлением менее 5% расценивалось как хорошая калибровка, 5–10% – удовлетворительная калибровка и более чем 10% – неудовлетворительная. Дискриминационную способность КПЭТ оценивали при помощи расчета С-индекса: индекс в диапазоне 0,5–1 у. е. характерен для модели с отличной дискриминационной способностью; значение индекса менее 0,5 у. е. отражает неинформативную математическую модель с дискриминационной способностью, сравнимой со случайным событием. Проведенные расчеты позволили выделить следующие значимые компоненты КПЭТ: длительность заболевания менее 3 недель; отсутствие выраженной гипотрофии тенара; амплитуда моторного ответа при стимуляции *n. medianus* напряжением электрического тока $>5,5$ мВ; скорость распространения возбуждения (СРВ) по двигательным волокнам *n. medianus* $>51,6$ м/с; исчезновение сенсорных нарушений после первого сеанса ЛБГКС; применение витаминов группы В и ипидакрина в комплексной терапии.

Присутствие у пациента всех 6 КПЭТ повышало вероятность успешности консервативной терапии СКК до 90%. Их отсутствие или противоположные значения по данным математической модели пропорциональных рисков служило показанием к оперативному лечению (выраженная гипотрофия тенара при наличии болевого синдрома – 2,5 у. е. (95% доверительный интервал (ДИ) – 0,87–2,34); постоянные парестезии – 1,78 у. е. (95% ДИ – 0,93–2,22); неэффективность консервативной терапии в течение 2 месяцев – 2,01 у. е. (95% ДИ – 1,21–2,89); амплитуда $<2,5$ мВ и СРВ $<35,2$ м/с по двигательным волокнам *n. medianus* – 2,45 у. е. (95% ДИ – 1,54–3,03).

В целом СКК чаще всего наблюдается у пациентов в возрасте $43,6 \pm 7,2$ года, преимущественно у женщин (м:ж=1:1,2). Самым специфичным (93,2%) и чувствительным (95,9%) клиническим маркером данной патологии оказался симптом «встряхивания», а оценка слабости *m. abductor pollicis brevis* имела наибольшую положительную прогностическую ценность (84,1%). При этом ни один клинический симптом или диагностический маневр не мог изолированно выступать в качестве «золотого стандарта» идентификации СКК. Поэтому при обследовании пациентов с подозрением на данную патологию, на наш взгляд, необходимо использовать «батарею» клинических симптомов и проб (симптом «встряхивания», слабость *m. abductor pollicis brevis*, гипестезия в зоне иннервации срединного нерва на кисти, характерный паттерн зоны онемения и боли, описываемый пациентом в ночное время, пробы Тинеля и Фалена).

Сочетание ЛБГКС, витаминов группы В и ипидакрина в комплексном лечении пациентов, страдающих СКК, позволило достоверно ($p < 0,05$) снизить выраженность чувствительных и двигательных нарушений на кисти, улучшить функционирование пораженной руки, по данным опросника QuickDASH, что коррелировало с положительной динамикой изменений

ЭНМГ-параметров (преимущественно по сенсорным волокнам). Это не случайно, поскольку успешное восстановление функции кисти у пациентов, страдающих СКК, возможно лишь за счет регенераторного и коллатерального спрутинга нервных волокон срединного нерва, реиннервации органов-мишеней, а также перестройки нейрональных сетей на уровне спинного мозга и в сенсомоторной зоне коры головного мозга, что обеспечивается комбинированным эффектом витамина группы В и ипидакрина. Последние хорошо переносятся пациентами и не вызвали каких-либо побочных эффектов.

Одним из ключевых моментов нашего исследования была разработка и валидизация КПЭТ, которые обеспечат практикующих врачей инструментом для прогноза эффективности консервативного купирования симптомов СКК и выбора тактики лечения, поскольку в случае тяжелого течения СКК, а также у ряда больных с умеренной выраженностью заболевания показано хирургическое вмешательство – рассечение поперечной карпальной связки и декомпрессия срединного нерва. Принципиально существуют два варианта хирургического доступа при СКК – открытый и эндоскопический; оба варианта не имеют достоверного различия по эффективности купирования клинических проявлений заболевания, но отличаются по частоте развития послеоперационных осложнений [20]. Увеличение пространства внутри КК позволяет устранить сенсорные нарушения у 70–90% больных [14, 21]; но послеоперационные осложнения отмечаются у 6–36% больных и включают чаще всего косметический дефект за счет разрастания рубцовой ткани, слабость пальцев рук, формирование комплексного регионарного болевого синдрома 1-го типа. При любом из вариантов хирургического вмешательства у 3% пациентов операция оказывается totally неэффективной, а вероятность рецидива заболевания в течение 1 года составляет 3–16% [10, 11].

В нашем исследовании статистический анализ полученных результатов выявил следующие показания для проведения оперативного лечения СКК: выраженная гипотрофия тенара при наличии болевого синдрома, постоянные парестезии, неэффективность консервативной терапии в течение 2 месяцев; амплитуда моторного ответа при стимуляции электрическим током $<2,5$ мВ и СРВ по двигательным волокнам *n. medianus* $<35,2$ м/с.

Заключение. СКК является самостоятельным и достаточно сложным заболеванием ПНС (дистальная компрессионно-ишемическая невропатия срединного нерва), требующим кропотливой дифференциальной диагностики и таргетного лечения. Для постановки окончательного диагноза практикующим врачам следует руководствоваться диагностической ценностью приведенных выше клинических симптомов и проб, а также результатами ЭНМГ. Терапевтические опции должны опираться на индивидуальные особенности течения заболевания, регламентироваться клини-

ческими предикторами эффективности терапии и показаниями для хирургического вмешательства. В случае принятия решения о целесообразности проведения консервативного лечения в состав базовой терапии должна быть включена ЛБГКС, ношение ортеза, витамины группы В (В1, В6, В12) и ипидакрин.

Литература

1. Живолупов, С.А. Малоинвазивная терапия (блокады) в неврологии / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев. – М., 2016. – 120 с.
2. Живолупов, С.А. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110 (3). – С. 25–30.
3. Литвиненко, И.В. Многоуровневые поражения периферической нервной системы в клинической практике военной и морской медицины / И.В. Литвиненко [и др.] // Морская медицина. – 2018. – Т. 4 (3). – 26–35.
4. Одинак, М.М. Заболевания и травмы периферической нервной системы / М.М. Одинак, С.А. Живолупов. – М.: СецЛит, 2009. – 384 с.
5. Скоромец, А.А. Справочник врача-невролога / А.А. Скоромец, М.М. Одинак. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 576 с.
6. Bland, J.D. Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991-2001 / J.D. Bland [et al.] // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2003. – Vol. 74 (12). – P. 1674–1679.
7. Burns, T.M. Mechanisms of acute and chronic compression neuropathy / T.M. Burns // Peripheral neuropathy. 4th. Amsterdam: Elsevier. – 2005. – P. 1391–1402.
8. Chang, M.H. Comparison of sensitivity of transcarpal median motor conduction velocity and conventional conduction techniques in electro diagnosis of carpal tunnel syndrome / M.H. Chang [et al.] // J. Clin Neurophysiol. – 2006. – Vol. 117 (5). – P. 984–991.
9. O'Connor, D. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome / D. O'Connor [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – № 1. – P. 66–71.
10. Dias, J.J. Assessing the outcome of disorders of the hand. Is the patient evaluation measure reliable, valid, responsive and without bias / J.J. Dias [et al.] // J. Bone Joint Surg Br. – 2001. – Vol. 83 (2). – P. 235–240.
11. Gerritsen, A.M. Splinting vs surgery in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomised controlled trial / A.M. Gerritsen [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 1245–1251.
12. Hirata, H. The relationship of VEGF and PGE2 expression to extracellular matrix remodelling of the tenosynovium in the carpal tunnel syndrome / H. Hirata [et al.] // J. Pathol. – 2004. – Vol. 205 (5). – P. 606–612.
13. Hui, A.C. A randomized controlled trial of surgery vs. steroid injection for carpal tunnel syndrome / A.C. Hui [et al.] // J. Neurology. – 2005. – Vol. 64 (12). – P. 2074–2078.
14. Ly-Pen, D. Surgical decompression versus local steroid injection in carpal tunnel syndrome: a one-year, prospective, randomized, open, controlled clinical trial / D. Ly-Pen // J. Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52 (2). – P. 612–619.
15. MacDermid, J.C. Clinical and electrodiagnostic testing of carpal tunnel syndrome: a narrative review / J.C. MacDermid [et al.] // J. Orthop Sports Phys Ther. – 2004. – Vol. 34 (10). – P. 565–588.
16. Mackinnon, S.E. Pathophysiology of nerve compression / S.E. Mackinnon // Hand Clin. – 2002. – Vol. 18 (2). – P. 231–241.
17. Mondelli, M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population / M. Mondelli [et al.] // J. Neurology. – 2002. – Vol. 58 (2). – P. 289–294.
18. Mondelli, V. Long term follow-up of carpal tunnel syndrome during pregnancy: a cohort study and review of the literature / V. Mondelli [et al.] // J. Electromyogr Clin Neurophysiol. – 2007. – Vol. 47 (6). – P. 259–271.
19. Sud, V. Absorptive properties of synovium harvested from the carpal tunnel / V. Sud [et al.] // J. Microsurgery. – 2002. – Vol. 22 (7). – P. 316–319.
20. Thoma, A. A systematic review of reviews comparing the effectiveness of endoscopic and open carpal tunnel decompression / A. Thoma [et al.] // J. Plast Reconstr Surg. – 2004. – Vol. 113 (4). – P. 1184–1191.
21. Turner, A. Can the outcome of open carpal tunnel release be predicted?: a review of the literature / A. Turner // ANZ J Surg. – 2010. – Vol. 80. – P. 50–54.
22. Werner, R.A. Carpal tunnel syndrome pathophysiology and clinical neurophysiology / R.A. Werner [et al.] // J. Clin Neurophysiol. – 2002. – Vol. 113 (9). – P. 1373–1381.
23. Yoshii, Y. The effect of wrist position on the relative motion of tendon nerve and subsynovial connective tissue within the carpal tunnel in a human cadaver model / Y. Yoshii [et al.] // J. Orthop Res. – 2008. – Vol. 26 (8). – P. 1153–1158.

S.A. Zhivolupov, I.N. Samartsev, N.A. Rashidov, R.Z. Nazhmudinov, M.N. Vorobyova, A.Yu. Kravchuk

Carpal tunnel syndrome: from optimization of differential diagnosis to rational therapy

Abstract. The possibility of optimizing the differential diagnosis and rational treatment of carpal tunnel syndrome is substantiated. It was established that clinical and neurological examination of patients with an assessment of the symptom of «shaking» is a specific (93,2%) and sensitive (95,9%) marker of carpal tunnel syndrome. The use of B vitamins and ipidacrine as part of a combination therapy allows reliably ($p > 0,05$) to lower the severity of sensory and motor disorders, improve the functional activity of the affected hand, which correlates with positive changes in electroneuromyography parameters (restoration of sensory conductivity). A multidimensional analysis of the study results revealed clinical predictors of the effectiveness of conservative therapy in patients of this profile: the total duration of the disease is less than 3 weeks, the absence of pronounced hypotrophy of the tenar muscles, the amplitude of the motor response during stimulation n. medianus with a voltage of electric current $> 5,5$ mV, motor conduction along the median nerve $> 51,6$ m/s, elimination of sensory disturbances after the 1st session of local blockades with glucocorticosteroid agent, use of B vitamins and ipidacrine. With these clinical predictors of the effectiveness of conservative therapy, the probability of relieving pain and achieving results on the outcome questionnaire and the inability of the arm and hand ≤ 10 points using conservative therapy in patients diagnosed with carpal tunnel syndrome was about 90%. Thus, the identification of carpal tunnel syndrome should be carried out taking into account the diagnostic value of clinical symptoms (the symptom of «shaking», hypoesthesia in the area of innervation of the median nerve) and tests of Tinel and Falen. Treatment of patients with carpal tunnel syndrome should be regulated based on clinical predictors of the effectiveness of conservative therapy and indications for surgical intervention. When planning a conservative treatment of carpal tunnel syndrome, it is advisable to include vitamins of group B and ipidacrine in the basic therapy.

Key words: carpal canal, local injection therapy, clinical predictors of therapy efficacy, «shaking» symptom, Tinel test, Falen test, electroneuromyography, questionnaire of outcomes and hand and hand disabilities.

Контактный телефон: +7-911-986-48-44; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Д.А. Тарумов¹, А.А. Марченко¹, В.Н. Малаховский¹,
В.Л. Ушаков², А.Ю. Гончаренко¹, Э.М. Мавренков¹,
А.Г. Труфанов¹, Б.С. Литвинцев³, А.В. Лобачев¹,
Д.Н. Исхаков⁴, И.С. Железняк¹, В.К. Шамрей¹, А.Я. Фисун¹

Объективизация латентной наркологической патологии у потенциального воинского контингента с применением специальных методик магнитно-резонансной томографии

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

³Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

⁴Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматриваются возможности специальных методик магнитно-резонансной томографии в диагностике синдрома зависимости от опиоидов и алкоголя у лиц призывного возраста с целью решения экспертных вопросов, связанных с прохождением военной службы. Известно, что алкоголизм и опиоидная наркомания являются ведущими проблемами современной наркологии. Несмотря на то, что исследования в области нейробиологических эффектов психоактивных веществ увеличиваются с каждым годом, патогенетические аспекты зависимости все еще остаются не до конца ясными, а критерии постановки и снятия наркологического диагноза размыты и обусловлены множественностью классификаций и подходов. Особое значение это имеет в принятии экспертных решений при призыве в специальные подразделения. Специальные методики магнитно-резонансной томографии позволяют оценить функциональную и микроструктурную коннективность удаленных друг от друга отделов головного мозга и вносят понимание в механизмы развития аддиктивных расстройств в целом. У пациентов, страдающих опиоидной зависимостью и алкоголизмом, проводился анализ нейросети пассивного режима работы головного мозга. Установлено, что, по сравнению с контрольной группой, у всех пациентов, страдающих зависимостью, отмечалось ослабление функциональных связей всех структур сети пассивного режима работы головного мозга ($p < 0,05$). По сравнению с группой контроля, у пациентов, страдающих наркоманией и алкоголизмом, отмечалась микроструктурная деформация между корковыми и подкорковыми структурами, особенно между миндалиной и гиппокампом. Ослабление функциональных и микроструктурных связей в сети пассивного режима работы мозга в группах наркозависимых свидетельствует о том, что у них нарушены процессы контроля, мышления и правильного принятия решения. Полученные данные могут лечь в основу создания карт биомаркеров для пациентов, страдающих зависимостью от опиоидов и алкоголя, которые могут использоваться для экспертизы, руководства и оценки лечения данной патологии.

Ключевые слова: нейровизуализация, сеть пассивного режима работы головного мозга, зависимость, коннективность, опиоиды, алкоголь, функциональная магнитно-резонансная томография покоя, трактография, морфометрия, коннектом.

Введение. О случаях злоупотребления психоактивными веществами среди военнослужащих было известно еще в дореволюционной армии со времен Первой мировой войны [10]. Состояние наркотического или алкогольного опьянения военнослужащего во время исполнения служебных обязанностей могут иметь самые неблагоприятные медико-социальные последствия и нередко являются причиной совершения дорожно-транспортных происшествий, преступлений, связанных с нарушением требований безопасности, уставных правил взаимоотношений между военнослужащими, правонарушений в отношении гражданских лиц, несчастных случаев и самоубийств [7]. Военнослужащий, страдающий зависимостью и находящийся в состоянии абстиненции, за возможность получения наркотика может стать причиной террористической угрозы или разглашения военной

тайны, тем самым представляя потенциальную опасность для страны [4]. Иногда прием психоактивных веществ происходит непосредственно на службе, в том числе военнослужащими по призыву, причем количество лиц, употребляющих наркотические препараты в условиях боевых конфликтов, может увеличиваться в разы [6].

Масштабы распространения наркомании среди молодых лиц допризывного, призывного и военнообязанного возрастов угрожают физическому и моральному здоровью населения и, как следствие, национальной безопасности страны [1].

Диагностика аддиктивной патологии крайне затруднительна, так как многие потребители психоактивных веществ склонны скрывать зависимость, а лабораторные методики наиболее применительны для широкомасштабных скрининговых обследований.

Субъективизм психиатра-нарколога существенно ограничивает возможность объективизации скрытых форм зависимости [3]. Симптомы начальных форм аддиктивных расстройств в большинстве случаев незначительно выражены даже в постабстинентном периоде [8], а их обнаружение у лиц, призываемых на военную службу, может вызвать определенные трудности в работе специалистов военно-врачебных комиссий. Поэтому существует риск призыва на военную службу граждан, имеющих в анамнезе зависимость от употребления психоактивных веществ, прошедших курсы анонимного лечения и не состоящих на учете в психоневрологическом диспансере [2]. Этим обуславливается целесообразность поиска дополнительных (к существующим клинико-психопатологическому и лабораторному), комплексных подходов к диагностике аддиктивных расстройств (прежде всего опиоидной наркомании и алкоголизма), включающих психологические, лабораторные и объективизирующие инструментальные методики, в том числе функциональную и структурную нейровизуализацию. Внедрение в клиническую практику лучевых методик нейровизуализации также может помочь в изучении патофизиологических механизмов формирования аддикций, а также оценки эффективности ее лечения [9].

В последние годы в изучении эмоциональных и когнитивных процессов при психической патологии все активнее начинают применяться специальные методики магнитно-резонансной томографии (МРТ) – функциональная МРТ (фМРТ) покоя, трактография, морфометрия головного мозга. Они позволяют оценить функциональную и микроструктурную связность, которая характеризует нейросетевую патологию, что в свою очередь помогает понять организацию и иерархию головного мозга при наркомании и алкоголизме.

Функциональная и микроструктурная связность в аспекте анализа нейросетей уже в ближайшие годы может стать основой для разработки объективных биомаркеров многих психических расстройств и нейродегенеративных заболеваний, а также для оценки эффективности проводимой терапии решения экспертных вопросов [11]. Подобные исследования эндогенной, невротической патологии уже проводятся совместными усилиями кафедр рентгенологии и радиологии, психиатрии и нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА).

Нейросеть пассивного режима работы головного мозга (СПРР) связана с процессами контроля и мышления, включая эмоциональные и когнитивные его компоненты, и состоит из медиальных лобных областей (МЛО) – медиальной префронтальной (МПФК) и орбитофронтальной коры (ОФК), задних отделов поясной извилины, предклинья (ПКл), нижних теменных и височных отделов (НТВО) [13]. При хронической наркотической или алкогольной интоксикации передние отделы мозга оказываются в едином сложном замкнутом состоянии возбуждения с уча-

стием систем «награды», «побуждения к действию», «эмоциональной памяти», «когнитивного контроля» [5]. Локально система «награды» расположена в прилежащем ядре и бледном шаре; система «побуждения к действию» – в орбитофронтальной и подмозолистой коре; система «эмоциональной памяти» – в миндалине и гиппокампе; система «когнитивного контроля» – в префронтальном и орбитофронтальном кортексе и передней ободочной извилине. Предполагается, что снижение чувствительности системы «награды» к естественным стимулам, нарушение деятельности и ослабление системы «когнитивного контроля», или, напротив, увеличение активности систем «эмоциональной памяти», «побуждения к действию» приводит к «замыканию аддиктивного круга» и развитию зависимости. Функция принятия решения осуществляется в нескольких областях мозга [12] и может требовать обмена информацией через двигательные, эмоциональные и когнитивные зоны его коры. Два отдельных, но взаимосвязанных функциональных пути вносят свой вклад и способствуют принятию «здорового» для зависимого пациента решения. Первый – это путь «сверху вниз», исходящий из лобной коры, которая осуществляет исполнительный контроль над компульсивными импульсами подкорковых структур (например, из полосатого тела). Второй – это путь «снизу-вверх», происходящий из подкорковых структур, которые пытаются преодолеть торможение коры [14]. Таким образом, функциональная целостность корковых и подкорковых схем взаимодействия является ключевым компонентом в способности осуществлять действия, соответствующие конкретной ситуации, в частности, связанной с воздержанием от приема наркотиков.

Цель исследования. Выявление с помощью специальных магнитно-резонансных методик микроструктурных и функциональных изменений головного мозга, которые могут являться нейробиологическими маркерами патологии у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и алкоголя.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты обследования 396 человек из числа потенциального призывного контингента. Для исследования были отобраны 246 человек, обследованные на кафедре рентгенологии и радиологии ВМА в период с 2012 по 2018 г. Из них 76 пациентов, страдающих синдромом зависимости от алкоголя (F 10.2), 170 пациентов, страдающих синдромом зависимости от опиоидов (F 11.2), проходивших лечение в клинике психиатрии ВМА, а также в Межрайонном наркологическом диспансере № 2. Средний возраст больных в группе наркозависимых составил $24,2 \pm 2,24$ года. Все испытуемые – мужчины призывного возраста. Средняя продолжительность зависимости от опиоидов составляла $8,2 \pm 4,9$ лет, количество предыдущих курсов стационарного лечения в среднем было $4,7 \pm 0,22$. У 158 (93%) больных имелся сопутствующий диагноз гепатита С. Гепатит В был выявлен у 17 (10%) участников. При этом у 83 (49%) больных был диагностирован

вирус иммунодефицита человека. Из числа других наркотических веществ, кроме опиоидов, 53 (31%) пациента эпизодически употребляли каннабиноиды; 42 (25%) – амфетамины и кокаин и 17 (10%) – седативные препараты (преимущественно бензодиазепины). Сопутствующее злоупотребление алкоголем было выявлено у всех пациентов. При этом диагноз синдрома зависимости от алкоголя не устанавливался в связи с отсутствием достаточных критериев, приведенных в Международной классификации болезней 10 пересмотра, для данной патологии.

В группе пациентов, зависимых от алкоголя, средний возраст составил $35,1 \pm 3,2$ года, стаж алкоголизации – $6,3 \pm 2,9$ года. При этом все пациенты, страдающие алкоголизмом, находились в состоянии ремиссии сроком $0,7 \pm 0,5$ месяца, что было обусловлено состоянием при выписке после проведенного в психиатрическом отделении лечения. Среднее количество потребляемого алкоголя в пересчете на чистый этанол составляло $79,6 \pm 8,96$ г/день.

Все пациенты проходили осмотр психиатром-наркологом, который подтверждал наличие критериев для включения в исследование. В контрольную группу (КГ) вошли 150 здоровых испытуемых без признаков зависимости от наркотических и психотропных веществ. Средний возраст группы контроля составил $25,2 \pm 2,24$ года. Все испытуемые были проинформированы о проводимом исследовании и подписывали информированное добровольное согласие. Критерием исключения из исследования было подтвержденное при МРТ наличие грубых морфологических изменений в головном мозге и отказ от проведения исследования.

Совмещенные протоколы специальных методик МРТ головного мозга составлены и внедрены в научную практику на основе совместных исследований сотрудников кафедр рентгенологии и радиологии и психиатрии ВМА. Функциональная МРТ покоя проводилась всем пациентам, страдающим синдромом зависимости от алкоголя и опиоидов. При этом последние были разделены на две подгруппы по срокам отказа от опиоидов. В подгруппу пациентов, находящихся в состоянии короткой ремиссии, вошли 78 человек, зависимых от опиоидов со сроками отказа от приема наркотических препаратов от 1 до 6 месяцев. Длительная ремиссия от 24 месяцев и более (до 8 лет) отмечалась у 98 пациентов. При проведении трактографических исследований все пациенты, страдающие синдромом зависимости, вошли в две единые когорты по типу аддиктивной патологии. Такое распределение было проведено исходя из необходимости подтверждения гипотезы об исходном присутствии микроструктурных изменений в сером и белом веществе головного мозга при аддиктивной патологии разного типа. При проведении морфометрии пациенты были распределены исходя из особенностей полученных после обработки данных на две подгруппы: с ремиссией от 1 до 6 месяцев ($n=78$) и с ремиссией от двух лет и более ($n=92$).

При проведении МРТ-исследования укладка пациента осуществлялась в положении лежа на спине, область сканирования – голова с применением соответствующей катушки. При выполнении фМРТ пациент лежал в состоянии полного покоя в течение 6 минут. Суть данной методики состоит в выявлении стойких функциональных связей между структурами головного мозга или же их отсутствие.

Далее выполняли постпроцессинговую обработку полученных данных, после чего следовал этап статистического анализа. На базе программного обеспечения MATLAB (Neural Network Toolbox), устанавливался и запускался пакет CONN (Functional Connectivity Toolbox 17b), который выполнял предобработку полученных данных, отдельно для каждого исследования. В ходе этапа предобработки полученные изображения переформатировались в стандартизированное анатомическое пространство Montreal Neurological Institute (MNI). На основе получаемых данных, моделировалось графическое отображение функциональных связей между структурами головного мозга в виде коннектома с указанием доминантных структур и интенсивности из связности между собой.

Диффузионно-тензорная визуализация – методика МРТ, представляющая информацию о состоянии белого вещества головного мозга. Использовалась импульсная последовательность (Diffusion Tensor Imaging – DTI). Получаемые последовательности использовались для преобразования и препроцессинга структурных данных с помощью трактографического модуля DSISudio, предназначенного для реконструкции основных проводящих путей белого вещества головного мозга с применением алгоритма вероятностной, пробабилистической трактографии. Построение трактов проводилось для каждой группы с помощью загрузки файла-шаблона группы и сравнивалась со встроенным атласом, включающим данные трактографического обследования более, чем одной тысячи здоровых людей. Анализ графов проводился с помощью загрузки матрицы коннективности в формате MAT-файла. Карты коннективности строились с помощью загрузки матриц коннективности в формате Connectogram на интернет-ресурсе «Circos Table Viewer».

Импульсная последовательность T1 ISOTROPIC являлась основной для морфометрического анализа. В дальнейшем полученные данные использовали для постпроцессинговой обработки структурных данных с помощью приложения FreeSurfer. Пакет содержит полностью автоматический алгоритм для индивидуального, межгруппового и динамического анализа данных. Результаты могут иметь количественное и графическое представление.

Все использованные программные пакеты находятся в свободном распространении с доступом к ключевым кодам для возможности редактирования и настройки.

Перечисленные этапы обработки нейрофункциональных данных предъявляли высокие требования

к аппаратной составляющей. Анализ проводился с применением компьютера с процессором Intel Xeon 8 ядер, 32 потока и с объемом оперативной памяти не менее 32 Гб на основе операционной системы MacOS Sierra.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у всех пациентов, страдающих синдромом зависимости от опиоидов, по сравнению с КГ, отмечалось ослабление функциональных связей всех структур СПРР ($pFDR < 0,05$). При этом изменения СПРР в МПФК, ПКл и НТВО билатерально были более выражены у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии по сравнению с КГ. В норме МПФК участвует в процессах принятия решения и регулирования эмоций. У обследованных из КГ МПФК имела функциональные связи с медиальной фронтальной корой, левым и правым фронтальными полями, левой и правой ОФК, левым прилежащим ядром, правой и левой парацингулярными извилинами. Выявлено, что функциональная связь МПФК с ПКл достоверно увеличивалась у пациентов, находящихся в состоянии ранней ремиссии (табл. 1).

Достоверное увеличение связи МЛО с ПКл в группе ранней ремиссии, возможно, связано с восстановлением их контроля над структурами эмоциональной эпизодической памяти и усилением функции осознанной обработки эмоциональной информации у наркозависимых в постабстинентном периоде, что

связано с необходимостью воздержания от приема наркотиков.

При моделировании объемного коннектометрического изображения отчетливо визуализируется объединение функциональных связей СПРР по сравнению с нормой (рис. 1).

С целью формирования объективных диагностических критериев для снятия диагноза наркомании в экспертной работе, в дальнейших наших исследованиях представится возможным подтвердить восстановление нормального функционального коннектома при более длительных сроках ремиссии у наркозависимых.

Интересны результаты оценки взаимосвязности структур коры головного мозга, отвечающих за систему «контроля поведения» и принятия решения (орбитофронтальная кора, префронтальная кора) с подкорковыми структурами, отвечающими за эмоции в лимбической системе. Показано, что у пациентов, находящихся в состоянии короткой ремиссии, отмечается ослабление функциональных связей между корковыми структурами и левым прилежащим ядром, миндалевидным телом с двух сторон. У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, по сравнению с контрольной группой, связь «левая орбитофронтальная кора – левая скорлупа» достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась (табл. 2).

Полученные данные можно трактовать с позиций того, что скорлупа отвечает за моторное поведение, подкрепление эмоционального запоминания, и играет роль в восприятии презрения и отвращения, что является особенно важным в личностных установках при отказе от наркотиков на ранних сроках.

Таблица 1
Функциональные связи МЛО с другими структурами мозга

Подгруппа пациентов, находящихся в состоянии короткой ремиссии		КГ	
Структура ГМ	Интенсивность связи, у. е.	Структура ГМ	Интенсивность связи, у. е.
Медиальная фронтальная кора	9,19	Медиальная фронтальная кора	10,12
Предклинье	8,48*	Предклинье	3,81
Левое фронтальное поле	7,52	Левое фронтальное поле	7,24
–	–	Правое фронтальное поле	8,55
–	–	Левое прилежащее ядро	3,45
–	–	Правая орбитофронтальная кора	3,81
–	–	Левая орбитофронтальная кора	4,06
–	–	Левая парацингулярная изв.	8,37
–	–	Правая парацингулярная изв.	8,09

Примечание: * – отличия между нормой и пациентами, находящимися в состоянии короткой ремиссии, $p < 0,05$.

Таблица 2
Функциональная связь орбитофронтальной коры с подкорковыми структурами

Подгруппа пациентов, находящихся в состоянии короткой ремиссии		КГ	
Структуры ГМ	Интенсивность связи, у. е.	Структуры ГМ	Интенсивность связи, у. е.
Левая ОФК – Левая скорлупа	6,68*	Левая ОФК – Левая скорлупа	2,65
–	–	Левая ОФК – Левое миндалевидное тело	5,82
–	–	Левая ОФК – Правое миндалевидное тело	6,37
–	–	Правая ОФК – Левое миндалевидное тело	5,16
–	–	Правая ОФК – Правое миндалевидное тело	4,83

Примечание: * – отличия между нормой и пациентами, находящимися в состоянии короткой ремиссии, $p < 0,05$.

Анализ функциональных узлов нейросетей покоя и подкорковых структур головного мозга с уровнем достоверности $pFDR < 0,05$ при синдроме зависимости от алкоголя позволил дать оценку взаимодействию контролирующих и эмоциогенных структур головного мозга в норме и при синдроме зависимости от алкоголя у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии от одного месяца.

Полученные данные свидетельствуют о значительной общей перестройке взаимоотношений коры и подкорковых структур мозга, как между собой, так и внутри собственных сетевых образований, а также об общем угнетении функциональности целого ряда структур головного мозга при алкогольной патологии (табл. 3).

Более всего в СПРР головного мозга была снижена функциональная ценность ПКл, а целый ряд структур, таких как МПФК, левая миндалина и передняя часть поясной извилины, вообще выпадали из этих взаимодействий. Факт такого снижения пока остается не до конца понятным. При этом целый ряд структур наоборот, увеличивает свою активность по сравнению с нормой и наркоманией (рис. 2), а также, по данным анализа графов, начинает обладать большей, нежели чем в норме, функциональной ценностью. К таким структурам в первую очередь могут быть отнесены правый бледный шар, левая скорлупа, гиппокамп, левое прилежащее ядро. Наиболее страдающими структурами, по сравнению с нормой, в этой конфигурации сети являются хвостатые ядра, миндалины. Значительно снижается функциональная ценность элементов ПКл в СПРР. На рисунке 2 размер сфер, обозначающих хабы нейросети, соответствует значениям их функциональной ценности; при патологии значительно страдает и прекращает достоверно определяться функциональная активность МПФК, выполняющей функцию контроля.

При оценке коннектометрических показателей головного мозга при синдроме зависимости от алкоголя

отмечается полное разобщение СПРР и подкорковых структур, а также обеднение связности в лимбической системе, выпадение элементов СПРР (рис. 3).

Трактографическая оценка микроструктурной патологии головного мозга, по данным фракционной анизотропии, проводилась с использованием матриц коннективности, которые позволяли выявить различные показатели связности по белому веществу между выделенными структурами головного мозга больных, зависимых от опиоидов и алкоголя, по сравнению с нормой. Оценка связности структур проводилась по данным индекса общей фракционной анизотропии (GFA) в белом веществе. Наибольшее снижение индексов GFA и, как следствие, снижение связности между структурами, отмечалось между подкорковыми и корковыми структурами при наркомании и относительной ее сохранности при алкоголизме.

У наркозависимых разобщение связности коры и подкорковых структур отмечалось тотально практически полностью, за исключением хвостатого ядра, таламуса и ПКл слева. При этом у пациентов, страдающих алкоголизмом, аналогичные связности не определялись вовсе. Однако у них отчетливо видно смещение коннективности в сторону подкорковых структур (рис. 4).

Так, левый гиппокамп повышает связность с другими субкортикальными структурами (бледные шары, миндалина, хвостатые ядра и др.), образуя единый «патологический» конгломерат, а с медиальной ОФК, напротив, по сравнению с нормой, связь утрачивается. Также, в отличие от нормы, миндалина выстраивает связи с обоими гиппокампами, достигая таким образом, патологического «объединения» «хранилища» эмоциональной памяти и тревоги у больных алкоголизмом. При наркомании, напротив, хвостатые ядра справа практически утрачивают свои связи (кроме связи с верхней ОФК), а доминировать, по сравнению с нормой, начинает левая скорлупа и таламусы (рис. 5), что является интересной особенно-

Таблица 3

Функциональная ценность отдельных элементов сети СПРР и подкорковых структур по данным анализа графов ($p < 0,05$)

ROI	F10.2, n=76			Норма, n=150		
	beta	Roi-to-Roi	p-FDR	beta	Roi-to-Roi	p-FDR
Pallidum r	0,73	9,35	0,000083	0,67	7,12	0,000010
Pallidum l	0,87	19,91	0,000004	0,59	6,18	0,000029
Putamen l	0,66	13,56	0,000008	0,62	9,52	0,000000
Hippocampus r	0,87	13,01	0,000057	0,49	4,91	0,000164
Hippocampus l	0,66	4,49	0,006406	0,61	6,67	0,000020
Precuneous	0,88	12,64	0,000057	0,81	15,66	0,000000
Accumbens l	0,85	12,38	0,000057	0,69	6,35	0,000030
Caudate r	0,74	4,55	0,008115	0,72	7,44	0,000007
Amygdala r	0,51	3,41	0,022405	0,73	7,21	0,000011

Примечание: beta – значение удельной коннективности (суммарной связности анализируемого узла с другими элементами сети); Roi-to-Roi – эффект взаимодействия регионов интереса (эффективность или «сила» связности одного узла сети с другим); FDR – предел ложного обнаружения (вероятность ложноположительной связности между вокселями, False Discovery Rate).

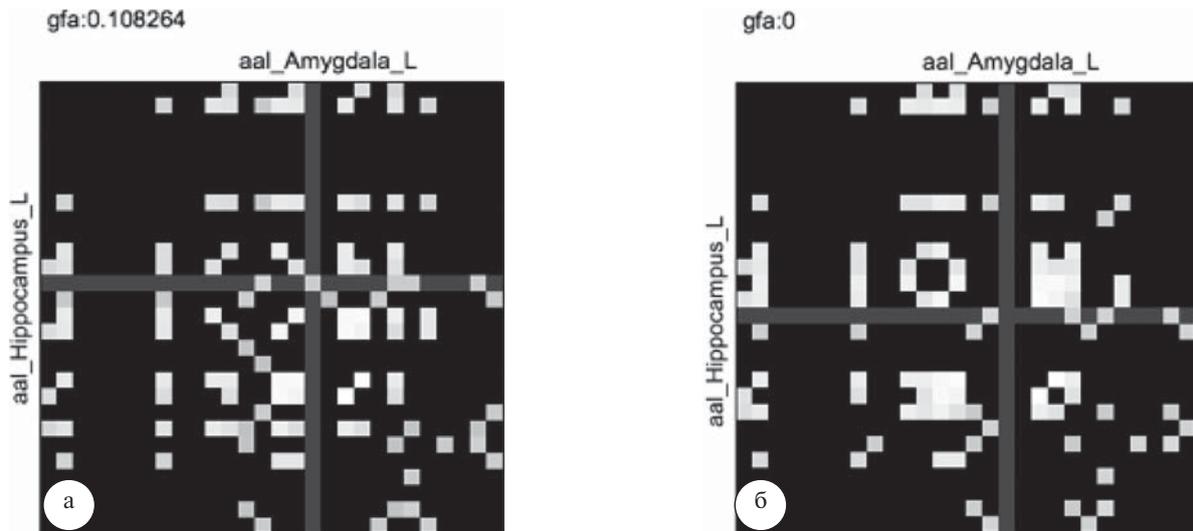


Рис. 4. Матрицы микроструктурной коннективности по данным трактографии: а – патологический конгломерат связности подкорковых структур при синдроме зависимости от алкоголя; б – в норме, $p < 0,05$

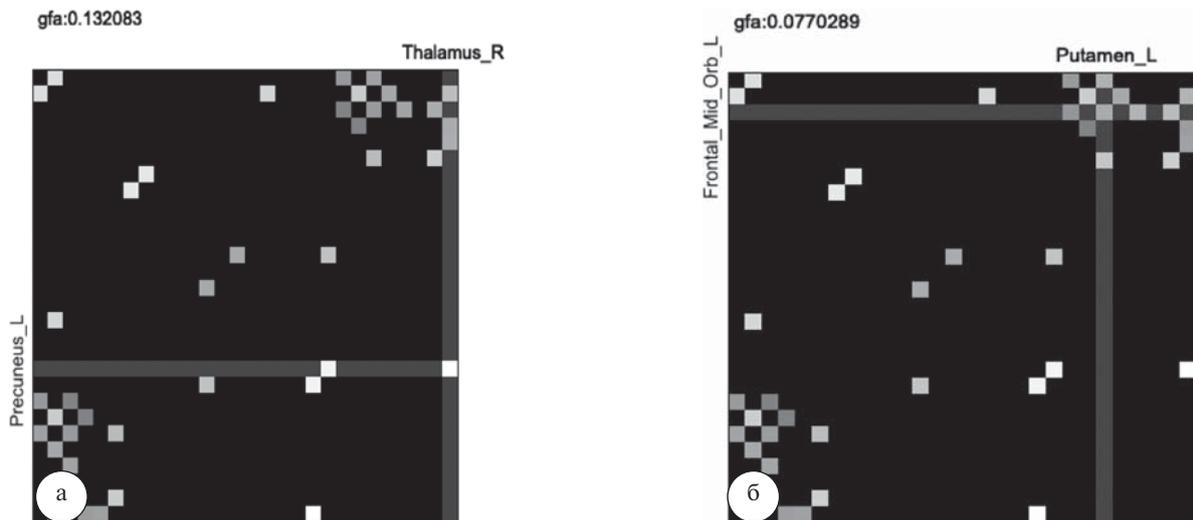


Рис. 5. Деформация корково-подкорковой микроструктурной организации головного мозга при синдроме зависимости от алкоголя: а – патологическая связность правого таламуса с ПКл; б – патологическая связность левой скорлупы с ОФК, $p < 0,05$

стью микроструктурной организации головного мозга при зависимости от опиоидов.

На рисунке 6 продемонстрированы объемные модели коннективности структур головного мозга при групповом анализе при синдроме зависимости от опиоидов и в норме. Отмечается разобщение нижних и средних отделов орбитофронтальной коры. Единственным участком орбитофронтальной коры, непосредственно связанным с субкортикальными структурами, остается верхний ее отдел. Отсутствуют взаимосвязи между различными отделами МЛО.

Результаты межгрупповой магнитно-резонансной коннектометрии у пациентов, страдающих зависимостью от опиоидов, демонстрируют значительное снижение коэффициента GFA в трактах, исходящих из мозолистого тела к поясной извилине и к структурам мозжечка (рис. 7).

При межгрупповом анализе между пациентами, страдающими синдромом зависимости от алкоголя и нормой, было выявлено уменьшение фракционной анизотропии в кортикоталамическом пучке справа, и парадоксальное ее увеличение в мозолистом теле ($pFDR < 0,07$), что свидетельствует об особенностях микроструктурной организации между полушариями головного мозга у больных, страдающих синдромом зависимости от алкоголя.

Снижение GFA в кортикоталамическом пучке, связывающем МПФК с системой таламуса, еще раз подкрепляет наше предположение, сделанное на основе нейрофункциональных данных, о снижении контролирующего влияния коры над эмоциогенными структурами.

При анализе сетевых характеристик (табл. 4) выявлены изменения по параметрам плотности,

Таблица 4

Характеристики искусственной сети у пациентов, страдающих наркозависимостью и алкоголизмом, по сравнению с нормой

Характеристика сети	Норма	F 11.2	F 10.2
Плотность сети (density)	0,142857	0,047619	0,67
Коэффициент кластеризации (clustering coeff. average)	0,446789	0,082398	0,769
Транзитивность (transitivity)	0,596295	0,192073	0,5857
Сетевая характеристика по длине путей (networkcharacteristic_path_length)	2,03324	2,18367	1,36224
Коэффициент «Малый мир» (Small-worldness)	0,150375	0,0257659	0,35032
Глобальная эффективность (global_efficiency)	0,502856	0,43459	0,80272
Локальная эффективность (local_efficiency)	13,5422	2,30714	20,526
Коэффициент ассортативности (assortativity_coefficient)	0,154469	-0,53562	0,03503

Примечание: F 11.2 – синдром зависимости от опиоидов; F 10.2 – синдром зависимости от алкоголя.

коэффициентам ассортативности и кластеризации, транзитивности, длине путей, локальной и глобальной эффективности по сравнению с нормой, что свидетельствует о патологическом разобщении в нейросети и ее деградации в случае наркозависимости.

Значительное снижение этих показателей так же свидетельствует о дегенерации сети на микро-структурном уровне у наркозависимых, вероятно, под прямым токсическим влиянием воздействия наркотических препаратов или по механизмам нейропластичности. Возвращаясь к описанным ранее нейрофункциональным изменениям в виде разобщения корковых и подкорковых элементов, имеется возможность на структурном уровне объяснить снижение коэффициента анизотропии при синдроме зависимости. У пациентов с синдромом зависимости от алкоголя сетевые характеристики по параметрам плотности, кластеризации, глобальной и локальной эффективности были значительно выше нормы, что остается пока недостаточно ясным. Возможно повышение этих показателей происходит за счет того самого «патологического конгломерата» из подкорковых структур головного мозга.

Оценка микроструктурной патологии головного мозга при аддитивных расстройствах проводилась по данным магнитно-резонансной морфометрии. Достоверные различия в толщине коры были выявлены у пациентов, страдающих синдромом зависимости от опиоидов, при короткой ремиссии в обоих полушариях головного мозга. Наличие преимущественно изменений в коре головного мозга при минимальных изменениях в подкорковых структурах у наркозависимых в состоянии коротких сроков ремиссии является важной особенностью нейровизуализационной картины при данной патологии. Наиболее достоверное уменьшение толщины коры отмечено в области височных отделов. Также значительное снижение площади указанных областей выявлено в нижней височной извилине справа и в средней височной борозде с двух сторон (рис. 8).

Анатомическая и физиологическая патология этих областей, предположительно, может быть первым этапом в каскаде нейрональной дисфункции, лежа-

щей в основе расстройств аутистического спектра и утраты социализации, происходящей в жизни наркозависимых.

Значительные изменения в виде истончения коры веретенообразной извилины менее 2,45 мм (рис. 9), активность которой принимает участие в дофамин-нэргическом «каскаде», вероятно связаны с его значительной дисфункцией у наркозависимых как части нарушений в мезолимбической системе.

Комплексные изменения в виде истончения коры происходят так же в энторинальной менее 3,35 мм и периринальной коре с обеих сторон (рис. 10). Эти отделы получают вход от других областей коры, особенно от ассоциативных, околоназальных и парагиппокампальных участков, а также префронтальной коры головного мозга. Таким образом, данный комплекс вносит свой вклад, связанный с нарушением когнитивных процессов и памяти у наркозависимых.

В процессе анализа данных морфометрии складывается впечатление, что головной мозг наркозависимых пребывает в дегенеративном состоянии. Однако присутствует и ряд структур, демонстрирующих микроструктурные изменения с положительным знаком. Значимое повышение толщины коры в ПКл и ОФК у наркозависимых, находящихся в состоянии коротких сроков ремиссии, по сравнению с КГ, отмечалось у всех испытуемых (рис. 11). По нашему мнению, это может быть связано с гиперфункцией этих отделов, вследствие необходимости избыточного контроля этих зон при отказе от наркотиков.

Одной из главных находок можно назвать увеличение толщины коры в поясной извилине у наркозависимых, находящихся в состоянии короткой ремиссии, что согласуется с данными фМРТ, при которой было обнаружено достоверное увеличение связности медиальных лобных областей с задней частью поясной извилины, отвечающей за когнитивную обработку эмоциональных посылов в меняющемся мире наркозависимого при отказе от наркотиков (рис. 12).

В группе наркозависимых, находящихся в состоянии ремиссии более двух лет, отмечаются радикально отличные изменения преимущественно в подкорковых структурах. Изменения в коре локализуются в ме-

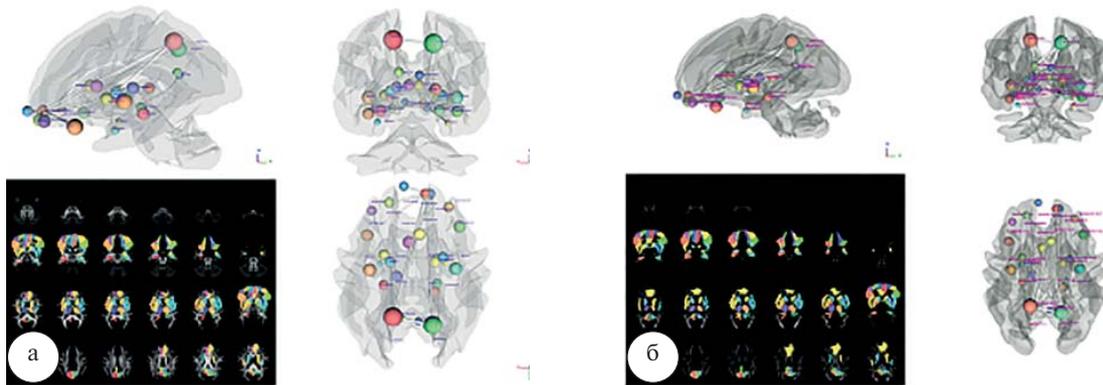


Рис. 6. Коннективность головного мозга на основе анализа графов: а – при опиоидной наркомании; б – в норме, $p < 0,05$. Сферы символизируют корковые и подкорковые структуры, связи помечены линиями. Отмечается значительное обеднение набора связей при наркозависимости

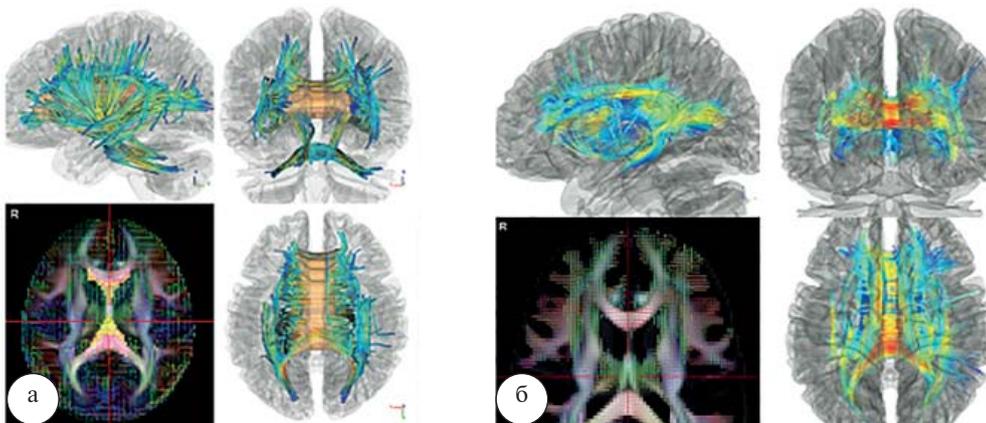


Рис. 7. Особенности микроструктурной организации между полушариями головного мозга: а – при синдроме зависимости от опиоидов; б – у больных, страдающих алкоголизмом, $p < 0,05$. О снижении GFA свидетельствуют холодные цвета, о повышении – теплые

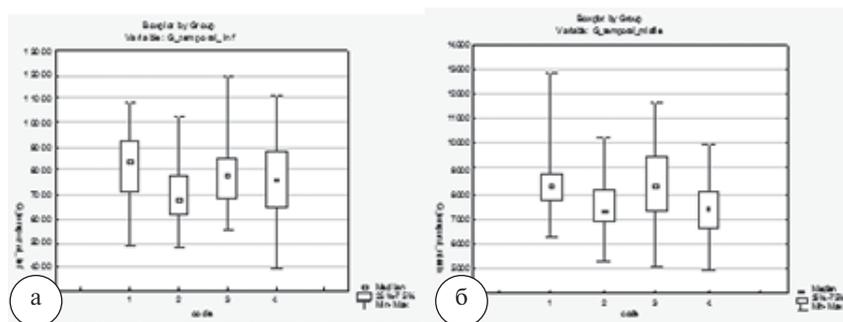


Рис. 8. Особенности изменения толщины коры по данным морфометрии: а – в нижней височной извилине; б – в средней височной борозде. 1 – здоровые, 2 – наркозависимые, находящиеся в состоянии короткой ремиссии, 3 – наркозависимые, находящиеся в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты, страдающие синдромом зависимости от алкоголя

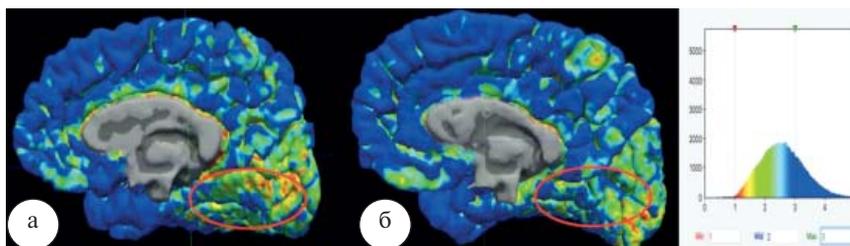


Рис. 9. Особенности изменения толщины коры в веретенообразной извилине справа по данным морфометрии: а – наркозависимые, б – норма

диальных лобных областях, структурах ПКл и клина, фузиформной извилине, подмозолистой коре. Основным отличием от изменений в коре у наркозависимых из первой группы стала серьезная трансформация поясной извилины в виде вовлечения в патологический процесс ее задней части, чего не отмечалось на ранних сроках ремиссии в сочетании с уменьшениями объема некоторых подкорковых структур (рис. 13). Этот факт наводит на предположения о том, что наркотики (опиоиды) запускают в мозге зависимых каскад реакций, трансформирующий его даже спустя несколько лет после прекращения употребления.

По данным литературы, все эти структуры задействованы в формировании аффективного компонента психопатологических проявлений клинической картины при наркомании. Особенную роль в развитии депрессивной и тревожной симптоматики играют миндалина и гиппокамп. У наркозависимых с малыми сроками ремиссии увеличивается объем миндалины, которая по своей нейрофункциональной сущности является «хранилищем тревоги», что и объясняет нарастание тревожной симптоматики и необходимость постоянного ее купирования приемом наркотических препаратов.

Корреляционный анализ (табл. 5) позволил выявить сильные отрицательные связи длительности стажа наркотизации без учета сроков ремиссии с толщиной коры в проекции левой и правой задней части поясной извилины, орбитофронтальной коре, структурах клина, фузиформной извилине с двух сторон. Эти данные в очередной раз подтверждают морфологическую связь длительности активной фазы опиоидной наркомании и каскадом нейробиологических последствий, запущенных наркотиком.

Использование коэффициента регрессии позволило сформировать графическое представление толщины коры головного мозга и ее зависимость от длительности наркотического стажа (рис. 14).

Из рисунка 14 видно, что зависимость толщины коры от опиоидного стажа представлена преимущественно лобной локализацией и частичным участием затылочной доли. Кроме того, определяется вовлечение в патологический процесс поясной извилины.

Таким образом, все изменения в коре головного мозга у наркозависимых происходят стремительно быстро в последующие два года употребления и лока-

лизуются преимущественно в коре головного мозга, а именно, в структурах, ответственных за когнитивный контроль осознанных действий при приеме наркотиков. При ремиссии от 2 лет и более некоторые области коры мозга восстанавливаются, но нормальных значений не достигают. Учитывая, что в нашей выборке были пациенты, находящиеся в состоянии ремиссии 8 лет и более, подтверждается факт сохранения выраженных изменений в виде уменьшения толщины коры и объема структур мозга, ответственных за волевые аспекты психики (ободочная извилина, медиальные лобные области). При этом у пациентов наряду с описанной патологией коры, наступали глубокие двусторонние изменения в структурах, ответственных за эмоциональные нарушения (бледные шары, миндалевидные тела, таламусы), что коррелировало с показателями клинических шкал тревоги и депрессии.

Достаточно разрозненные и трудно описываемые микроструктурные патологические изменения в головном мозге наступали и у пациентов, страдающих синдромом зависимости от алкоголя. Вместе с тем имеет место некоторая общность структурных изменений как при алкоголизме, так и при наркомании.

Патологический процесс на микроструктурном уровне затрагивает все образования височной, лобной и затылочной долей, а также парагиппокампальную область и лингвальную часть средней височно-затылочной борозды. Так, в лингвальном отделе височно-затылочной борозды наблюдается уменьшение объема с двух сторон, а также практически всех подкорковых структурах: миндалинах, гиппокампах, хвостатых ядрах, таламусах, бледных шарах.

Кроме того, отмечается уменьшение толщины коры в проекции прямой извилины, которая участвует в формировании психических процессов и поведенческих реакций. В правом полушарии головного мозга вовлечение в патологический процесс височных структур выражено более ярко при меньшем участии лобной доли.

Получены также количественные характеристики и видимые проявления системного нейродегенеративного процесса головного мозга, связанные с прямым токсическим действием алкоголя. Они представлены явлениями заместительной гидроцефалии, расширения желудочков мозга и увеличением объема цереброспинальной жидкости. При этом подобной симптоматики не было выявлено у наркозависимых даже при внушительном наркологическом стаже.

Заключение. Установлено, что основным общим нейровизуализационным признаком при алкогольной и опиоидной зависимостях является снижение функциональной коннективности медиальных лобных областей головного мозга с утратой ими своей «контролирующей» функции над другими структурами мозга. По данным фМРТ, синдром зависимости от опиоидов, также характеризуется функциональным разобщением медиальной орбитофронтальной коры с подкорковыми структурами. При этом с первого месяца прекращения

Таблица 5

Корреляционные связи толщины коры с длительностью наркотического стажа (p<0,05)

Локализация	r
Задняя поясная извилина справа	-0,70
Клин слева (толщина коры)	-0,68
Медиальная орбитофронтальная кора слева	-0,65
Медиальная орбитофронтальная кора справа	-0,77
Веретенообразная извилина	-0,67

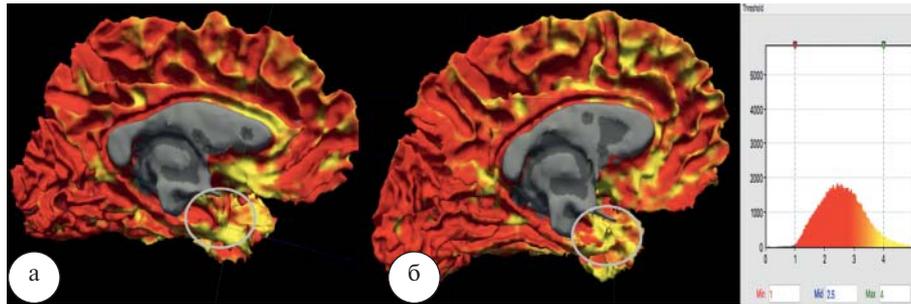


Рис. 10. Особенности изменения толщины коры в энторинальной области слева по данным морфометрии: а – наркозависимые, б – норма

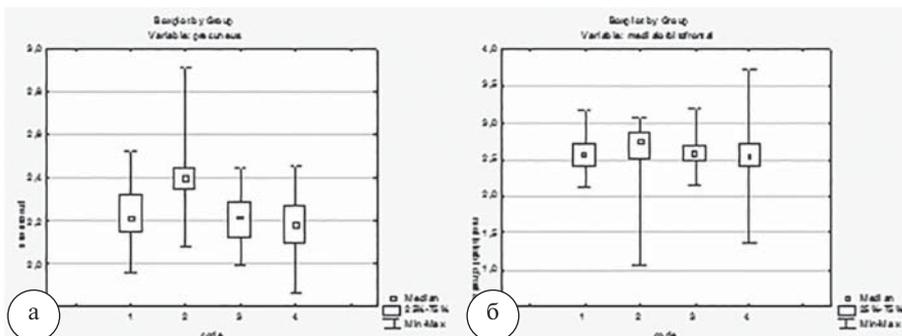


Рис. 11. Особенности изменения толщины коры по данным морфометрии: а – в ПКл; б – в медиальной ОФК. 1 – здоровые, 2 – наркозависимые, находящиеся в состоянии короткой ремиссии, 3 – наркозависимые, находящиеся в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты, страдающие синдромом зависимости от алкоголя

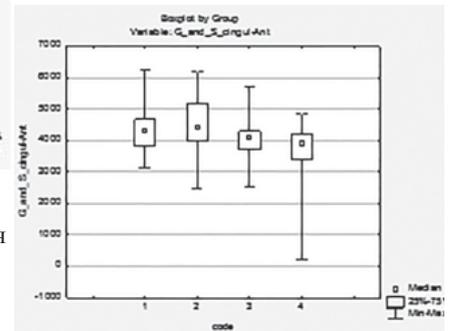


Рис. 12. Динамика изменений толщины коры переднего отдела поясной извилины в группах сравнения: 1 – здоровые, 2 – наркозависимые, находящиеся в состоянии короткой ремиссии, 3 – наркозависимые, находящиеся в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты, страдающие синдромом зависимости от алкоголя

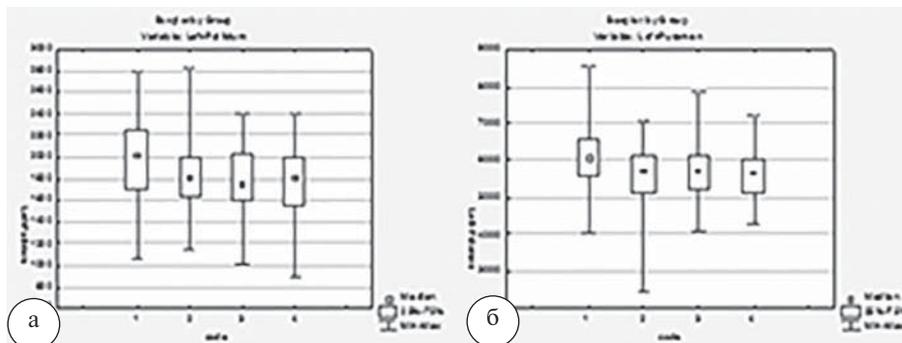


Рис. 13. Патологические изменения подкорковых структур в группах сравнения: а – бледного шара; б – скорлупы. 1 – здоровые, 2 – наркозависимые, находящиеся в состоянии короткой ремиссии, 3 – наркозависимые, находящиеся в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты, страдающие синдромом зависимости от алкоголя

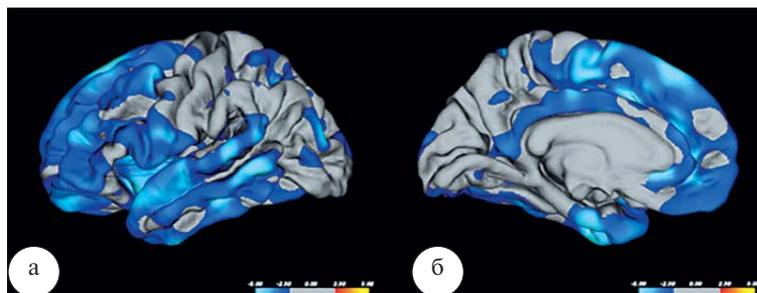


Рис. 14. Графическое представление толщины коры от длительности стажа употребления опиоидов в левом полушарии головного мозга: а – наружная поверхность головного мозга; б – медиальная поверхность. Синим цветом обозначено уменьшение толщины коры в описываемых структурах

употребления опиоидов сила связности ее с отдельными субкортикальными элементами увеличивается. Однако это восстановление происходит со значительным смещением изначальных пропорций по интенсивности взаимной коннективности отдельных его элементов в направлении усиления связности медиальной префронтальной коры с предклинем и задней частью ободочной извилины. При алкоголизме нейровизуализационная картина проявляется в полном отсутствии активности коннективности орбитофронтальной коры с подкорковыми структурами головного мозга. У больных, страдающих синдромом зависимости от алкоголя, не происходит восстановления активности МПФК как части СПРР головного мозга.

Методика магнитно-резонансной трактографии позволяет выявить патологию коннективности в виде разобщения связей корковых и подкорковых отделов головного мозга. Так, у всех наркозависимых вне зависимости от сроков ремиссии отмечаются значительно сниженные нейросетевые характеристики по параметрам плотности, кластеризации, транзитивности и локальной эффективности по сравнению с нормой. При этом указанные сетевые характеристики у пациентов, страдающих синдромом зависимости от алкоголя, отличаются аналогичными повышенными показателями. Таким образом, наблюдаемая картина нарушения коннективности в белом веществе, может служить предиктором зависимости. Данный факт, вероятно, может использоваться для прогноза риска возникновения зависимости в будущем. Однако в настоящее время для использования на практике необходимы аналогичные трактографические исследования, например, с родственниками больных для выявления дополнительных корреляций.

Диагностические возможности методики морфометрии предоставляют возможность дифференцировать длительность ремиссии и выявлять сам факт наличия наркомании и алкоголизма в анамнезе. По данным изменения толщины коры и объема подкорковых структур можно судить об активности проявлений синдрома зависимости в момент проведения исследования в пределах временных границ до 6 месяцев и от 2 лет и больше длительности ремиссии. По данным морфометрии при синдроме зависимости от опиоидов на фоне длительной (более 2 лет) ремиссии происходит восстановление объемов структур и толщины коры, что может свидетельствовать о роли нейrogenеза в восстановительных процессах головного мозга. Наибольшему восстановлению подвержены энторинальная, веретенообразная, нижняя височная извилина и парагиппокампальная извилины, а также прилежащие ядра. В наименьшей степени восстанавливаются верхняя лобная извилина, а также субкортикальные структуры (гиппокамп, миндалина, таламусы, бледные шары, прилежащие ядра и скорлупа). Чем больше стаж употребления опиоидов, тем более выражены нарушения в медиальной ОФК, задней части поясной и веретенообразной извилин и структурах клина головного мозга.

На сегодняшний день практически отсутствуют объективные нейровизуализационные критерии аддиктивных расстройств. Применение специальных методик МРТ позволяет выявлять структуры головного мозга, непосредственно задействованные при аддикциях, определять между ними связи и создать карту нейросетей «зависимого» мозга. Использование МРТ имеет важное значение в изучении механизмов патогенеза, качественной и эффективной диагностике и в выборе тактики лечения аддиктивных расстройств, а также в решении сложных экспертных вопросов при подозрении или освидетельствовании наркологической патологии. Полученные данные о функциональных и микроструктурных изменениях головного мозга пациентов, страдающих опиоидной и алкогольной зависимостью, помогут не только уточнить патогенетические особенности данной патологии, но и разработать основные объективные диагностические критерии для отбора в элитные силовые подразделения полностью психически здоровых лиц из числа потенциального воинского контингента в мирное и военное время. По нашему мнению, в ближайшей перспективе следует расширить применение тонких специальных методик МРТ для изучения и создания объективных нейровизуализационных критериев посттравматических стрессовых расстройств, а также для определения уровня нервно-психической устойчивости потенциальных призывников и действующих военнослужащих.

Литература

1. Алексеев, В.К. Мониторинг аддиктивного поведения военнослужащих: опыт использования методов химико-токсикологического исследования / В.В. Алексеев [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2016. – Т. 337, № 3. – С. 14–21.
2. Бахтин, И.С. Личностные детерминанты аддиктивного поведения у курсантов военно-морских вузов / И.С. Бахтин, А.Ю. Егоров // Обзор психиатрии и медицинской психологии. – 2014. – № 1. – С. 34–40.
3. Головкин, А.И. Токсикологические проблемы современной наркологии / А.И. Головкин [и др.] // Наркология. – 2010. – № 9. – С. 52–62.
4. Гончаренко, А.Ю. Система мониторинга психического здоровья военнослужащих, проходящих военную службу по контракту: дис. ... д-ра. мед. Наук / А.Ю. Гончаренко. – СПб.: ВМА, 2017. – 350 с.
5. Звартау, Э.Э. Функционирование «системы награды» у больных с зависимостью от психоактивных веществ / Э.Э. Звартау [и др.] // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2009. – № 1. – С. 83–88.
6. Кувшинов, К.Э. Прогнозирование отклоняющегося поведения у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву / К.Э. Кувшинов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2017. – Т. 338, № 9. – С. 4–10.
7. Литвинцев, С.В. Наркологическая ситуация в Вооруженных силах Российской Федерации / С.В. Литвинцев // Воен.-мед. журн. – 2002. – Т. 332, № 6. – С. 4–10.
8. Сиволап, Ю.П. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость / Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков. – М.: Медицина, 2005. – 304 с.
9. Фисун, А.Я. Профилактика наркоманий в Вооруженных силах: организация и проведение скрининговых обследований / А.Я. Фисун [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2014. – Т. 335, № 3. – С. 4–12.

10. Харабет, К.В. Аддиктивное поведение в дореволюционной русской армии / К.В. Харабет // Наркология. – 2007. – № 9. – С. 52–57.
11. Шамрей, В.К. Перспективы объективного мониторинга и прогноза психического здоровья военнослужащих / В.К. Шамрей [и др.] // Доктор.Ру – 2018. – № 1 (145). – С. 27–33.
12. Fareed, A. Effect of heroin use on changes of brain functions as measured by functional magnetic resonance imaging, a systematic review / A. Fareed [et al.] // Journal of Addictive Diseases – 2017. – Vol. 36, № 2. – P. 105–116.
13. Pessoa, L. Dynamic Networks in the Emotional Brain / L. Pessoa, B. McMennamin // Neuroscientist – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 383–396.
14. Zhai, T. Nature of functional links in valuation networks differentiates impulsive behaviors between abstinent heroin-dependent subjects and nondrug-using subjects / T. Zhai [et al.] // NeuroImage – 2015. – Vol. 115. – P. 76–84.

D.A. Tarumov, A.A. Marchenko, V.N. Malahovskiy, V.L. Ushakov, A.Yu. Goncharenko, E.M. Mavrenkov, A.G. Trufanov, B.S. Litvintsev, A.V. Lobachev, D.N. Ishakov, I.S. Zheleznyak, V.K. Shamrey, A.Ya. Fisun

Objectification of latent narcological pathology in a potential military contingent using special magnetic resonance imaging techniques

Abstract. *The possibilities of special magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of opioid and alcohol dependence syndrome in people of military age are considered with a view to solving expert issues related to military service. It is known that alcoholism and opioid addiction are the leading problems of modern narcology. Despite the fact that research on the neurobiological effects of psychoactive substances is increasing every year, the pathogenetic aspects of addiction are still not completely clear, and the criteria for setting and withdrawing a narcological diagnosis are blurred and caused by the multiplicity of classifications and approaches. Of particular importance is the adoption of expert decisions when calling in special units. Special techniques of magnetic resonance imaging allow us to evaluate the functional and microstructural connectivity of distant parts of the brain and bring insight into the mechanisms of the development of addictive disorders in general. In patients suffering from opioid dependence and alcoholism, the neural default mode network was analyzed. It was established that, compared with the control group, all patients suffering from addiction showed a weakening of the functional connections of all network structures of brain default mode network ($p < 0,05$). Compared with the control group, patients suffering from drug addiction and alcoholism, there was a microstructural deformation between the cortical and subcortical structures, especially between the amygdala and the hippocampus. The weakening of functional and microstructural links in the network of the passive mode of the brain in groups of drug addicts indicates that they have violated the processes of control, thinking and the right decision making. The data obtained can form the basis for creating biomarkers for patients suffering from opioid and alcohol dependence, which can be used to examine, guide and evaluate the treatment of this pathology.*

Key words: *neuroimaging, brain default mode network, dependence, connectivity, opioids, alcohol, resting state functional magnetic resonance imaging, tractography, morphometry, connectom.*

Контактный телефон: 8-911-213-15-45; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Б.В. Сигуа, В.П. Земляной, Д.В. Гуржий,
А.С. Качиури, В.А. Мельников, С.А. Винничук

Диагностика и особенности эндовидеохирургического лечения посттравматического лимфоцеле

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. Лимфоцеле нельзя назвать широко распространенным заболеванием, что подтверждается редкостью публикаций на эту тему как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Кроме того, среди изученных источников ни в одном случае не ведется речь о травматическом происхождении лимфоцеле. Помимо краткого обзора проблемы, приводится успешный пример эндовидеохирургического лечения пациента с посттравматическим лимфоцеле корня брыжейки тонкой кишки. Пациент поступил в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова с жалобами на боли в животе, возникающие преимущественно в положении сидя, не связанные с приемом пищи и актом дефекации. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, слева в мезогастрии на уровне пупка между петлями кишечника лоцируется аваскулярное гипоэхогенное округлое образование с четким ровным контуром с гиперэхогенной капсулой размерами 65×67×70 мм. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости, в проекции левого фланка на уровне L2–L3 в межпечельном пространстве определяется округлое кистоподобное образование жировой плотности с четкими ровными контурами, интимно прилежащее к стенке тонкой кишки, с толстой капсулой толщиной от 4 до 7 мм общими размерами 66×64×68 мм, по внутреннему контуру капсулы выявляются единичные плоские кальцинированные включения. Диагноз при поступлении – киста брыжейки тонкой кишки. Пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме лапароскопического удаления кисты корня брыжейки тонкой кишки. Послеоперационный период осложнился лимфореей, что подтверждается результатами микроскопического и биохимического исследования отделяемого по дренажу. Таким образом, с учетом данных анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментальных исследований, интраоперационной картины и патогистологического заключения был поставлен окончательный диагноз – посттравматическое лимфоцеле корня брыжейки тонкой кишки. Пациент выписан на 21-е сутки послеоперационного периода в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга по месту жительства.

Ключевые слова: хирургия, лапароскопия, лимфоцеле, лимфоррея, киста, брыжейка, кишка, лимфостаз.

Введение. Лимфоцеле называют образовавшуюся в результате повреждения лимфатических сосудов полость, содержимым которой является лимфа. При нарушении целостности стенок лимфатического сосуда лимфа скапливается в окружающих тканях. По сути лимфоцеле являются ложными кистами, так как внутренний слой их оболочки лишен эпителиальной выстилки. Стенками лимфоцеле являются органы и ткани, вокруг которых оно формируется [4]. Чаще всего причиной формирования лимфоцеле является повреждение лимфатических сосудов во время операции. Особенно часто они возникают, если область оперативного вмешательства обширна и локализуется в отделах, которые густо снабжены лимфатической сетью. Таким образом, малейшая травматизация лимфатических сосудов приводит к выходу лимфы и образованию лимфоцеле [1, 5, 7].

Значительно реже наблюдаются лимфоцеле, этиологическим фактором развития которых являются травмы, в результате которых происходит разрыв лимфатических сосудов. К сожалению, нам не удалось найти публикации на тему посттравматического лимфоцеле.

Среди исходов лимфоцеле выделяют: 1) самопроизвольное рассасывание при незначительных

размерах кисты; 2) прогрессирование и увеличение в размерах с последующим сдавлением окружающих тканей и развитием таких осложнений, как кишечная непроходимость, гидронефроз, тромбоз вен, нагноение полости и др. [2, 5].

Клиническая картина лимфоцеле довольно разнообразна, но в большинстве случаев начало заболевания протекает бессимптомно. В дальнейшем начинают преобладать признаки сдавления тех или иных структур: задержка мочи и боль в пояснице при сдавлении мочеточника и гидронефрозе, отеки при сдавлении вен, признаки кишечной непроходимости при сдавлении кишки. При присоединении вторичной инфекции образуется абсцесс, требующий оперативного вмешательства [3, 6, 9].

Для диагностики лимфоцеле скрининговой методикой является ультразвуковое исследование (УЗИ), так как оно является достаточно информативным и хорошо переносимым пациентом. Также несомненным достоинством является возможность многократного повторения исследования. В большинстве случаев УЗИ бывает достаточно для визуализации кисты. При недостаточной информативности УЗИ может быть применена компьютерная томография (КТ).

В различных публикациях описываются разнообразные варианты лечения лимфоцеле. Тем не менее, единственным эффективным способом лечения является оперативное вмешательство. Операции выполняются как из традиционного доступа, так и с помощью лапароскопических методик. Среди вариантов хирургического лечения выделяют удаление кисты, дренирование, аспирацию и марсупиализацию [3, 6, 8].

Цель исследования. Представить случай успешного эндовидеохирургического лечения пациента с посттравматическим лимфоцеле.

Материалы и методы. Пациент Б. 43 лет поступил 06.11.2018 г. в клинику факультетской хирургии им. И.И. Грекова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова с жалобами на ноющие боли в животе, возникающие преимущественно в положении сидя, не связанные с приемом пищи и актом дефекации. Со слов пациента, данные жалобы появились в 2011 г. после падения на угол стола. За медицинской помощью пациент не обращался. За последний год интенсивность болей увеличилась.

Результаты и их обсуждение. Пациент обследован амбулаторно. По данным УЗИ органов брюшной полости, слева в мезогастрии на уровне пупка между петлями кишечника лоцируется аваскулярное гипоэхогенное округлое образование с четким ровным контуром, с гиперэхогенной капсулой, размерами 65×67×70 мм. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости, в проекции левого фланка на уровне L2–L3 в межпетельном пространстве определяется округлое кистоподобное образование жировой плотности с четкими ровными контурами, интимно прилежащее к стенке тонкой кишки, с толстой капсулой толщиной от 4 до 7 мм, общими размерами 66×64×68 мм, по внутреннему контуру капсулы выявляются единичные плоские кальцинированные включения (рис. 1). При введении контрастного препарата накопления не выявляется. Пациент проконсультирован онкологом,

убедительных данных за онкологический характер изменений не получено.

С учетом лабораторно-инструментальных данных, а также данных объективного обследования принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объеме лапароскопического удаления кисты брыжейки тонкой кишки.

Параумбиликально установлен оптический лапаропорт и сформирован карбоксиперитонеум. Установлены троакары с рабочими инструментами: два троакара по 5 мм и один троакар 12 мм. При ревизии брюшной полости выпота не обнаружено. В проекции корня брыжейки тонкой кишки визуализировано интимно прилежащее к брыжейке кистозное образование размерами около 7×7,5×6,8 см округлой формы с четким ровным контуром, при инструментальной пальпации плотной консистенции, подвижное (рис. 2).

При помощи ультразвукового диссектора «Harmonic» кистозное образование выделено из корня брыжейки тонкой кишки. Препарат удален в контейнер и отправлен на патогистологическое исследование. Установлен дренаж к ложу удаленной кисты. Раны ушиты.

Препарат вскрыт. Стенка кисты толщиной до 0,6 см, содержимым являлась бледно-желтая замазкообразная масса (рис. 3).

Диагноз после операции – посттравматическая киста корня брыжейки тонкой кишки.

По результатам патогистологического исследования, стенка кисты представлена зрелой фиброзной тканью с очагами лимфоцитарной инфильтрации и кальцинозом. В просвете определяется аморфное эозинофильное содержимое с холестерозом, кальцинозом и псаммомными тельцами (рис. 4).

Пациент активизирован со вторых суток послеоперационного периода. На следующий день появилась болезненность в нижней трети живота, а также повысилась температура тела до 38°C. В клиническом анализе крови отмечался выраженный лейкоцитоз (WBC – 22,3×10⁹/л с нейтрофильным сдвигом). К терапии добавлены антибактериальные препараты (амоксиклав 1,2 г внутривенно 3 раза в сутки).

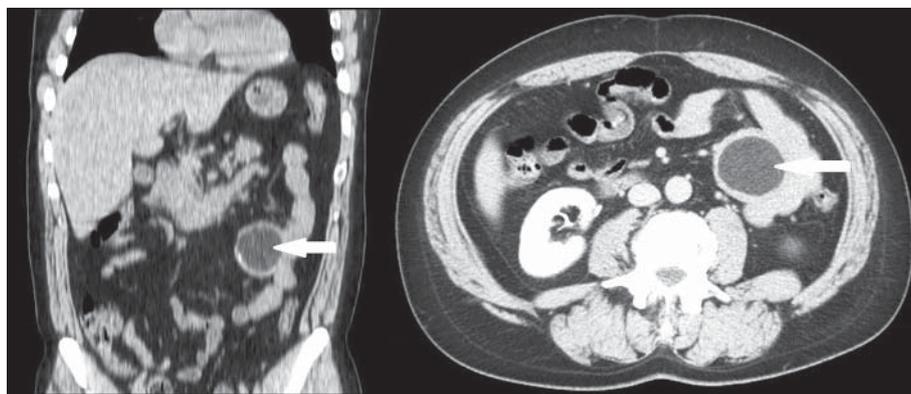


Рис. 1. МСКТ-снимки кисты брыжейки тонкой кишки

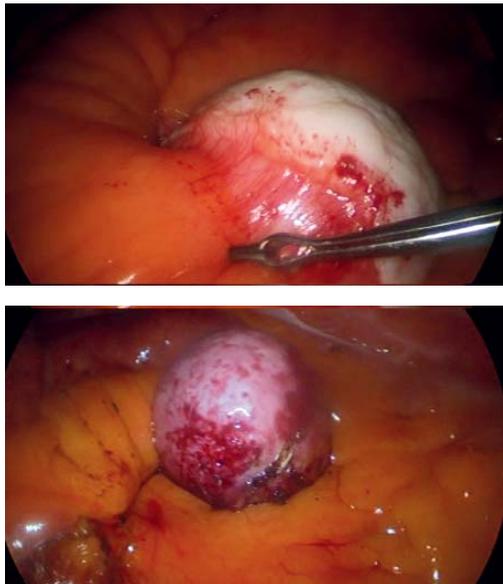


Рис. 2. Интраоперационные снимки кисты брыжейки тонкой кишки

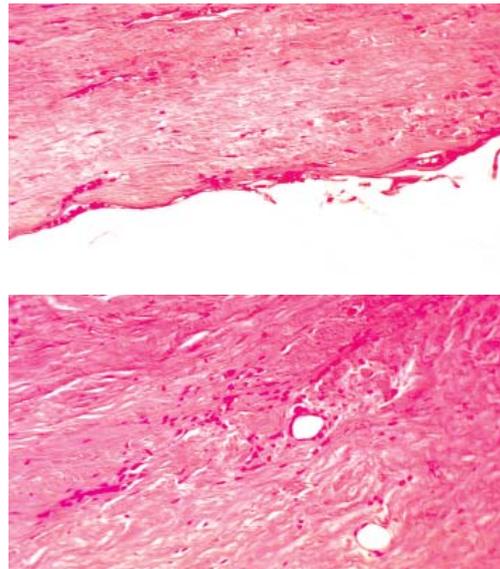


Рис. 4. Гистологическое строение стенки кисты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 40$

Послеоперационный период осложнился развитием лимфорреи, что объясняется богатой сетью лимфатических сосудов в брыжейке тонкой кишки. Отделяемое по дренажу из ложа удаленной кисты средним объемом 50–80 мл в сутки носило хилезный характер. При микроскопическом исследовании отделяемого по дренажу доля лимфоцитов составила 97%, при биохимическом исследовании отделяемого количество альбумина составило 8 г/л, а количество триглицеридов – 32,6 ммоль/л. Таким образом, данные микроскопического и биохимического исследования свидетельствуют о лимфатической природе отделяемого.

Пациенту было рекомендовано соблюдение диеты с исключением жирной пищи. Также проводилась инфузионно-спазмолитическая терапия. Через двое суток температура тела нормализовалась, болевой синдром был купирован. В контрольном клиническом анализе крови отмечалась положительная динамика в виде уменьшения лейкоцитоза до $10,3 \times 10^9$ /л.

По данным УЗИ органов брюшной полости, на 10-е сутки послеоперационного периода свободной и отграниченной жидкости в брюшной полости не лоцировалось. Поступление отделяемого по дренажу прекратилось на 14-е сутки послеоперационного периода, в связи с чем было принято решение об удалении дренажа. На 17-е сутки послеоперационного периода выполнено УЗИ органов брюшной полости, по данным которого в малом тазу лоцировалось незначительное количество жидкости. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 21-е сутки послеоперационного периода.

Таким образом, с учетом данных анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментальных исследований, интраоперационной картины и патогистологического заключения был поставлен окончательный диагноз – посттравматическое лимфоцеле корня брыжейки тонкой кишки.

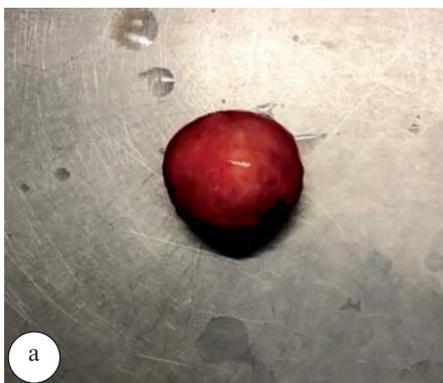


Рис. 3. Удаленная киста брыжейки тонкой кишки (а), содержимое кисты – бледно-желтая замазкообразная масса (б)

Заключение. В век технического прогресса происходит активное внедрение высоких технологий во все сферы человеческой деятельности. Медицина не является исключением, однако эндовидеохирургию нельзя назвать новой отраслью в хирургии. Тем не менее частым препятствием для применения высокотехнологичных методик является редкость некоторых заболеваний. Продемонстрированный клинический случай показывает, что даже такие редкие заболевания, как посттравматическое лимфоцеле, не должны быть помехой для применения эндовидеохирургических способов лечения.

Литература

1. Абалмасов, К.Г. Патогенез и тактика лечения лимфоцеи и лимфоцеле после сосудистых операций на нижних конечностях / К.Г. Абалмасов, А.А. Малинин // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2004. – № 3. – С. 23–30.
2. Сингаевский, А.Б. Ранения поясничной области: диагностика и лечение / А.Б. Сингаевский, К.Д. Ялда // Вест. Сев.-Зап. гос. мед. ун-та им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 115–123.
3. Скрепцова, Н.С. Инвазивная сонография в диагностике и лечении лимфоцеле у пациентов после тазовой лимфаденэктомии / Н.С. Скрепцова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2013. – № 3 (4). – С. 102–107.
4. Степанов, С.О. Ультразвуковая диагностика и тактика при лимфоцеле после онкогинекологических операций / С.О. Степанов, Е.Г. Новикова, Н.С. Скрепцова // Сиб. онколог. журн. – 2009. – № 2. – С. 25–30.
5. Францев, Д.Ю. Послеоперационные лимфатические кисты таза: аналитический обзор / Д.Ю. Францев // Клин. и эксперим. хир. – 2015. – № 4 (10). – С. 113–120.
6. Hazama, A. Abdominal lymphocele following anterior lumbar interbody fusion: a case report / A. Hazama [et al.] // Cureus. – 2018. – № 10. – P. 1–7.
7. Lee, J.W. Lymphocele after lipoma removal in inner thigh / J.W. Lee [et al.] // Ann. Dermatol. – 2017. – № 29 (1). – P. 100–101.
8. Pepper, R.J. The incidence and treatment of lymphoceles after radical retropubic prostatectomy / R.J. Pepper, J. Pati, A.V. Kaisary // BJU Int. – 2005. – Vol. 95, № 6. – P. 772–775.
9. Solberg, A. Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer / A. Solberg [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. – 2003. – Vol. 37, № 3. – P. 218–221.

B.V. Sigua, V.P. Zemlyanoy, D.V. Gurzhiy, A.S. Kachiuri, V.A. Melnikov, S.A. Vinnichuk

Diagnosics and features of endovideosurgical treatment of posttraumatic lymphocele

Abstract. Such a disease as lymphocele can't be called widespread in the population, and therefore the incidence of this topic, both in the domestic and in foreign literature is rather scarce. In addition, from several sources studied by us, not a single one speaks of the traumatic origin of the lymphocele. Thus, we can talk about the originality of the described clinical case. In addition to a brief overview of this problem, an example of successful endovideosurgical treatment of a patient with post-traumatic lymphocele of the small intestine mesentery root is given. The patient was admitted to the clinic of faculty surgery named after I.I. Grekov North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov with complaints of abdominal pain, arising mainly in the sitting position, not related to eating and defecation. According to the ultrasound of the abdominal cavity on the left in the mesogastrium, at the level of the navel, between the intestinal loops, an avascular hypoechoic rounded formation with a clear even contour, with a hyperechoic capsule, is measured, measuring 65×67×70 mm. According to the multislice computed tomography of the abdominal cavity in the left flank at the level of L2–L3 in the interhelium space, a rounded cyst-like formation of fat density with clear even contours, intimately adjacent to the wall of the small intestine, with a thick capsule from 4 mm to 7 mm thick, with overall dimensions is determined 66×64×68 mm, along the inner contour of the capsule, single flat calcined inclusions are detected. The diagnosis at admission – cyst of the mesentery of the small intestine. The patient underwent surgery in the volume of laparoscopic removal of a cyst of the mesentery root of the small intestine. The postoperative period was complicated by lymphorrhea. Thus, taking into account the data of anamnesis, clinical picture, laboratory and instrumental studies, intraoperative picture and histopathological conclusion, the final diagnosis is post-traumatic lymphocele of the mesentery root of the small intestine. The patient was discharged on the 21st day of the postoperative period in a satisfactory condition under the outpatient supervision of a surgeon of a polyclinic at the place of residence.

Key words: surgery, laparoscopy, lymphocele, lymphorrhea, cyst, mesentery, intestine, lymphostasis.

Контактный телефон: 8-911-197-93-43; e-mail: dr.sigua@gmail.com

Ранние маркеры легочной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста после перенесенного инфаркта миокарда

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Резюме. Представлены результаты исследования, включившего данные о лечении 454 мужчин в возрасте 18–60 лет по поводу инфаркта миокарда в стационарах г. Санкт-Петербурга в 2000–2015 гг. Пациентов разделяли на две группы по наличию или отсутствию легочной гипертензии, выявляемой эхокардиографически в конце третьей недели заболевания. Установлены факторы риска кардиоваскулярных заболеваний, влияющие на развитие легочной гипертензии в подостром периоде инфаркта миокарда, – злоупотребление алкоголем и наличие профессиональных вредностей. Риск развития легочной гипертензии в подостром периоде инфаркта миокарда достоверно увеличивается у пациентов, имеющих анамнез ишемической болезни сердца более пяти лет, страдающих гипертонической болезнью более семи лет и хронической сердечной недостаточностью более года, а также у пациентов с длительностью ожирения более 10 лет. При повторных и рецидивирующих инфарктах миокарда риск развития легочной гипертензии увеличивается. Пациенты со смешанным вариантом клинического течения инфаркта миокарда, а также с результатами оценки прогностической шкалы оценки риска смерти при остром коронарном синдроме более 129 баллов и индекса Норрис более 9,2 балла имеют более высокий риск развития легочной гипертензии в подостром периоде инфаркта миокарда. Повышение в сыворотке крови уровней натрия, холестерина и кальция в первые часы инфаркта миокарда, а также калия, хлора, креатинина в конце третьей недели заболевания увеличивает риск развития легочной гипертензии в подостром периоде инфаркта миокарда. Наиболее значимыми маркерами легочной гипертензии в подостром периоде инфаркта миокарда оказались признаки систолической дисфункции левого желудочка и дилатация левых отделов сердца.

Ключевые слова: легочная гипертензия, инфаркт миокарда, ранние маркеры, молодой и средний возраст, систолическая дисфункция, эхокардиография, факторы риска, подострый период, электролиты.

Введение. Легочная гипертензия (ЛГ) – полиэтиологическое патологическое состояние, осложняющее значительное число заболеваний, в том числе инфаркт миокарда (ИМ), дополнительно утяжеляющее его течение и ухудшающее прогноз [5, 9]. Данная патология является важной для Вооруженных сил, поскольку военнослужащие (преимущественно мужчины молодого и среднего возраста) регулярно подвергаются воздействию большого числа факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе ИМ, таких как стресс, неправильное питание, гиподинамия, курение, наличие избыточной массы тела, артериальной гипертензии (АГ) и др. Несмотря на широкое распространение эхокардиографии (ЭхоКГ) в повседневной клинической практике, ЛГ не всегда своевременно диагностируется, что зачастую приводит к инвалидизации и летальным исходам, поскольку это состояние имеет тенденцию к неуклонному прогрессированию. Ситуацию усугубляет развитие клинической картины только на поздних стадиях ЛГ, когда стоимость лечения возрастает, а его эффективность снижается на фоне актуализации комплекса медико-социальных проблем [5, 9].

Цель исследования. Оценить значимость различных факторов в развитии ЛГ у мужчин моложе 60 лет в подострый период ИМ для улучшения возможностей профилактики.

Материалы и методы. В исследование включены 454 мужчины в возрасте 18–60 лет с верифицированным ИМ I типа (по IV универсальному определению этого заболевания) и скоростью клубочковой фильтрации 30 и более мл/мин/1,73 м² [9]. Их разделяли на две группы: исследуемую – с ЛГ (среднее давление в легочной артерии (СДЛА) в конце третьей недели ИМ – 25 и более мм рт. ст.), в которую вошли 274 пациента (средний возраст – 51±6 лет), и контрольную – с нормальным уровнем СДЛА (менее 25 мм рт. ст.), включившую 180 человек (средний возраст – 50,7±6,9 года).

Помимо традиционного клинико-лабораторного и инструментального обследования, всем пациентам дважды – в первые 48 ч (1) и в конце третьей недели заболевания (2) – при комплексном ЭхоКГ-исследовании оценивали размеры камер и структур сердца, состояние систолической функции левого желудочка (ЛЖ), СДЛА по А. Kitabatake [1, 10], общее легочное (ОЛС) и периферическое (ОПС) сопротивление по

Ю.Н. Шишмареву [6]. Показатели индексировали по площади поверхности тела (S), полученной по методике Дюбуа [11].

Обследование пациентов также включало методики, направленные на выявление ФР ССЗ или состояний, провоцирующих возникновение ИМ. Массу тела оценивали по индексу Кетле (ИМТ) [2]. Риск профессиональных заболеваний регистрировали при наличии в анамнезе пациентов работы с неблагоприятными профессиональными факторами и связанного с ними верифицированного профессионального заболевания. У военнослужащих данная категория применялась для бывших участников боевых действий и военных конфликтов. Злоупотребление алкоголем верифицировали при приеме пациентом более 3–4 доз напитка, содержащего 10 г этанола, в день или 21 дозы в неделю [3, 8]. Для дополнительной верификации злоупотребления алкоголем использовали опросники по определению наличия алкогольной зависимости (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener – CAGE), риска злоупотребления алкоголем (Alcohol Use Disorders Identification Test – AUDIT), анкету постинтоксикационного алкогольного синдрома (ПАС) и сетку P.M. LeGo – LeGo [3]. Критерием злоупотребления алкоголем считали положительный результат в одном из них.

Клинические варианты течения ИМ разделяли на ангинозный (классический болевой вариант ИМ), неангинозные (группа, объединяющая классические варианты течения ИМ, за исключением ангинозного) и смешанные (классические варианты течения ИМ в сочетании с различными проявлениями сердечной недостаточности (СН)) [10]. Прогноз ранней летальности оценивали на основании расчетов прогностического индекса Norris (R.M. Norris) и шкалы оценки риска смерти при остром коронарном синдроме (Global Registry of Acute Coronary Events – GRACE) [10, 13].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10.0 и SAS JMP 11. Сравнение показателей в изучаемых группах проводили на основе критериев Хи-квадрат, Мак-Неймера и Манна – Уитни. Анализ абсолютного (AP) и относительного рисков (ОР) развития ЛГ в подостром периоде ИМ при воздействии различных факторов также выполняли с помощью критерия Хи-квадрат. Проверку достоверности оценки рисков производили при помощи ROC-анализа. Уровень статистической значимости принят при вероятности ошибки $\leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В первые 48 ч ИМ ЛГ регистрировали у 64% обследованных. В завершении подострого периода ИМ у 32,3% из них отмечена нормализация СДЛА, а у 46,5% – ее увеличение до 25 мм рт. ст. В структуре факторов, влияющих на развитие ЛГ в конце подострого периода ИМ, преобладали параметры гемодинамики, среднее артериальное давление (АД) более 91,7 мм рт. ст. (AP – 35,7%; ОР – 1,95; $p < 0,0001$) и частота сердечных сокращений (ЧСС) в этот период более 70 в мин (AP – 30,5%; ОР – 1,7; $p < 0,0001$), ЧСС в первые 48 ч ИМ – более 67

в мин (AP – 25,0%; ОР – 1,57; $p < 0,0001$). Величина ОЛС в подостром периоде ИМ у больных, страдающих ЛГ, составила $423,8 \pm 180,6$ дин \times с \times см $^{-5}$, что выше данного показателя у пациентов контрольной группы ($269,2 \pm 119,8$ дин \times с \times см $^{-5}$; $p < 0,0001$); аналогичные результаты получены и для острого периода ИМ. Эти данные свидетельствуют о том, что в патогенезе ЛГ на фоне ИМ играют роль не только нарушение сократительной способности ЛЖ и пассивное ретроградное повышение давления в ЛА, но и констрикция легочных сосудов [5, 7].

При оценке шкал прогноза ИМ получено преобладание их величин в исследуемой группе в сравнении с контролем (NORRIS $8,2 \pm 3,3$ и $7,3 \pm 2,6$ балла, $p = 0,0051$; GRACE $124,7 \pm 40$ и $114,8 \pm 33,7$ балла, $p = 0,0188$). Анализ рисков развития ЛГ позволил выявить значения ассоциированных с СН клинических вариантов ИМ: повторных, рецидивирующих и рецидивирующих при повторных ИМ, а также прогностических индексов GRACE более 129 и Norris более 9,2 баллов (табл. 1).

Таблица 1
Влияние клинических параметров и прогноза на риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ

Показатель	AP, %	ОР, абс.	p
Смешанный вариант ИМ	26,1	1,48	$< 0,0001$
NORRIS $\geq 9,2$ балла	18,5	1,34	$= 0,0002$
Рецидивирующий при повторном ИМ	35,7	1,95	$= 0,0055$
Grace ≥ 129 баллов	12,9	1,23	$= 0,0085$
Рецидивирующий ИМ	21,3	1,36	$= 0,0134$
Повторный ИМ	10,6	1,19	$= 0,0214$

Таким образом, для развития ЛГ имеют значение смешанные варианты клинического течения ИМ, что обусловлено влиянием на СДЛА патологических процессов, связанных с СН. Значение повторных и рецидивирующих поражений для развития ЛГ объясняется длительным анамнезом ишемической болезни сердца (ИБС), более выраженными патологическими изменениями миокарда ЛЖ, сосудов, а также большими зонами его гипо- и акинезии, большей его дисфункцией, приводящей к ретроградному повышению АД в малом круге кровообращения [5, 9].

Помимо этого, для развития ЛГ в подостром периоде ИМ оказались значимы показатели структурно-функционального состояния миокарда: индексы конечного систолического (КСО/S) и диастолического (КДО/S) объема ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП) как в первые 48 ч, так и по завершении трех недель заболевания (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о более выраженной дилатации левых отделов, а также систолической дисфункции ЛЖ у пациентов, страдающих ЛГ [1, 7].

При изучении параметров обмена веществ для развития ЛГ доказана значимость уровней натрия, общего холестерина (ОХ) и хлора в обе фазы исследования, кальция и креатинина крови – в первые часы ИМ, калия – по завершении третьей недели ИМ (табл. 3).

Таблица 2

Влияние структурно-функционального состояния миокарда на риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ

Показатель	AP, %	OP, абс.	p
КСО ₁ /S ≥22,1 мл/м ²	24,1	1,57	<0,0001
КСО ₂ /S ≥40 мл/м ²	17,9	1,32	=0,0026
КДО ₁ /S ≥50,7 мл/м ²	15,7	1,32	=0,0098
ЛП ₁ ≥47 мм	19,2	1,33	=0,0255
КДО ₂ /S ≥80,5 мл/м ²	12,4	1,22	=0,0265
ЛП ₂ ≥47 мм	18,2	1,31	=0,0274

Таблица 3

Влияние параметров обмена веществ на риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ

Показатель, ммоль/л	AP, %	OP, абс.	p=
Хлориды ₂ ≥101	32,3	2,29	0,0050
ОХ ₁ ≥6,8	17,95	1,30	0,0058
ОХ ₂ ≥6,8	20,38	1,47	0,0193
Натрий ₂ ≥141	21,63	1,54	0,0122
Хлориды ₁ ≥98	20,43	1,48	0,0318
Калий ₂ ≥4,8	18,55	1,44	0,0320
Кальций ₁ ≥2,3	19,57	1,34	0,0325
Креатинин ₁ ≥0,1	28,0	1,78	0,0341
Натрий ₁ ≥143	14,07	1,23	0,0365

Из таблицы 3 видно, что риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ увеличивается у пациентов, имеющих концентрацию натрия более 141 ммоль/л, ОХ более 6,8 ммоль/л и кальция более 2,3 ммоль/л в первые часы ИМ, уровни калия более 4,8 ммоль/л и хлора более 101 ммоль/л в конце третьей недели заболевания. Эти изменения указывают на избыточную активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у мужчин, страдающих ЛГ, которая приводит к задержке натрия и воды, способствует развитию гипертрофии гладкомышечных клеток и фиброзу стенок сосудов, увеличению пред- и постнагрузки на миокард, а также нарушению его диастолического расслабления, что в свою очередь оказывает влияние на системную и легочную гемодинамику [5, 9].

Из основных и дополнительных факторов риска ССЗ для развития ЛГ имели значение длительность анамнеза ИБС более пяти лет, более года – анамнеза хронической СН, более 10 лет – ожирения, более семи лет – АГ, а также предпочтение пациентами дешевых сортов табака, злоупотребление алкоголем и профессиональные вредности (табл. 4).

Не вызывает сомнений, что регулярный прием алкоголя в высоких дозах закономерно приводит к токсическому поражению миокарда и легких, что проявляется в снижении его сократительной способности и последующем развитии ЛГ, особенно на фоне ишемии и некроза. Профессиональные вредности – обширная группа факторов, которые могут оказывать влияние

Таблица 4

Влияние ФР кардиоваскулярной патологии на развитие ЛГ при ИМ

ФР	AP, %	OP, абс.	p=
СН давностью более года	15,7	1,29	0,0009
Риск профессиональных заболеваний	27,8	0,55	0,0031
Злоупотребление алкоголем	14,5	0,78	0,0043
ИБС более пяти лет	12,6	1,23	0,0070
Курение папирос	11,9	1,22	0,0104
Ожирение более 10 лет	12,0	1,23	0,0105
АГ более семи лет	12,1	1,23	0,0141
III–IV ФК острой СН по Т. Killip [11]	15,7	1,27	0,0266

Примечание: ФК – функциональный класс.

на легочную и периферическую гемодинамику посредством различных механизмов [5].

Повышение риска ЛГ у больных, страдающих ожирением более 10 лет, объясняется тем, что избыточная масса тела влияет на уровень СДЛА за счет увеличения объема циркулирующей крови, дистрофии и жирового перерождения дыхательной мускулатуры и миокарда, а также путем повреждения эндотелия легочных сосудов цитокинами [4].

Установлено, что ЛГ характерна для мужчин с длительным анамнезом ИБС и АГ, а также явлениями хронической СН. Это обусловлено ремоделированием ЛЖ, повышением ОПС за счет гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов, что провоцирует изменения системной и легочной гемодинамики [5, 7].

У обследуемых, не имеющих в остром периоде ИМ признаков острой СН или ее проявлений, расцененных как второй ФК по Т. Killip [11], СДЛА в подостром периоде остается нормальным, в то время как у пациентов с третьим и четвертым ФК острой СН по Т. Killip чаще выявлялась ЛГ (19,6 и 8,9% соответственно, $p=0,0172$).

В данном исследовании связь ЛГ установлена исключительно с дисфункцией ЛЖ и явлениями СН, но не стоит исключать других возможных причин развития данного состояния, которые могут иметь самостоятельное этиологическое значение или вносить дополнительный вклад в прогрессирование ЛГ, что требует диагностических усилий. Для дифференциальной диагностики этих редко встречающихся и труднокурабельных состояний, установления основного этиологического фактора должно быть рекомендовано определение уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (N-terminal pro b-type natriuretic peptide), который с высокой чувствительностью и специфичностью позволяет диагностировать дисфункцию миокарда [14].

Заключение. Показано, что существует ряд ранних маркеров, отражающих риск развития ЛГ в подостром периоде ИМ. Их выявление у пациентов при поступлении в стационар дает возможность выделить группу риска по ЛГ в подостром периоде ИМ и

начать своевременные профилактические и лечебные мероприятия. В связи с отсутствием субъективных (жалобы) и объективных (данные физикального обследования) проявлений ЛГ на ранних стадиях этого состояния наиболее доступной и достоверной неинвазивной методикой ее скринингового выявления является ЭхоКГ, что диктует необходимость обязательного определения СДЛА в динамике при ее выполнении у пациентов, отнесенных в группу риска.

Литература

- Белевская, А.А. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца / А.А. Белевская [и др.] // Атмосфера. Лечебное дело. – 2015. – № 1. – С. 111–121.
- Дедов, И.И. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – 15 (1). – С. 53–70.
- Костюкевич, О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения / О.И. Костюкевич // Рус. мед. журн. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 177–182.
- Пшеннова, В.С. Причины развития легочной гипертензии при ожирении / В.С. Пшеннова, О.В. Александров // Росс. мед. журн. – 2016. – Т. 22 (2). – С. 66–69.
- Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии – 2015 // Росс. кардиол. журн. – 2016. – 5 (133). – С. 5–64.
- Шишмарев, Ю.Н. Метод количественной оценки сократительной функции миокарда / Ю.Н. Шишмарев [и др.] // Воен. мед. журн. – 1982. – № 11. – С. 26–29.
- Яковлев, В.А. Легочное сердце / В.А. Яковлев, И.Г. Куренкова. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1996. – 351 с.
- Addolorato, G. Treatment of alcohol use disorders in patients with alcoholic liver disease / G. Addolorato [et al.] // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 65, № 3 – P. 618–30.
- Badesch, D.B. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension / D.B. Badesch [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, № 1 – P. 55–66.
- Bassand, J.P. / Task force for diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of European Society of Cardiology / J.P. Bassand [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 13. – P. 1598–1660.
- DuBois, D. / A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. DuBois, E.F. DuBois // Arch. Int. Med. – 1916. – 17 (6). – P. 863–71.
- Killip, T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients / T. Killip, J.T. Kimball // Am. J. Cardiol. – 2001. – 20 (4). – P. 457–64.
- Norris, R.M. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up / R.M. Norris // Br. Heart. J. – 1974. – Vol. 36. – P. 786–790.
- Zaphiriou, A. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study / A. Zaphiriou [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2005. – 7 (4). – P. 537–541.

A.N. Kudinova, A.V. Gordienko, A.V. Sotnikov, D.V. Nosovich, S.Yu. Epifanov

Early markers of pulmonary hypertension in young and middle-aged men after myocardial infarction

Abstract. The article presents the results of the study, which included 454 men aged 18 to 60 years with a verified diagnosis of myocardial infarction, who were treated in hospitals of St. Petersburg from 2000 to 2015. Patients were divided into two groups according to the presence or absence of pulmonary hypertension, detected by echocardiography at the end of the third week of the disease. The main risk factors of cardiovascular diseases affecting the development of pulmonary hypertension in the subacute period of myocardial infarction – alcohol abuse and the presence of occupational hazards. The risk of pulmonary hypertension in the subacute period of myocardial infarction is significantly increased in patients with a history of coronary heart disease for more than five years, suffering from hypertension for more than seven years and chronic heart failure for more than a year, as well as in patients with obesity for more than 10 years. The development of repeated, recurrent and recurrent myocardial infarction increases the risk of pulmonary hypertension. Patients with a mixed version of the clinical course of myocardial infarction, as well as with the results of the evaluation of the prognostic scale for assessing the risk of death in acute coronary syndrome more than 129 points and the Norris index more than 9.2 points have a higher risk of developing pulmonary hypertension in the subacute period of myocardial infarction. Increased levels of sodium, cholesterol, and calcium in the first hours of myocardial infarction, potassium, chlorine and creatinine levels at the end of the third week of the disease increase the risk of pulmonary hypertension in the subacute period of myocardial infarction. The most significant predictors of pulmonary hypertension in the subacute period of myocardial infarction were signs of left ventricular systolic dysfunction and dilation of the left heart.

Key word: pulmonary hypertension, myocardial infarction, early markers, young and middle age, systolic dysfunction, echocardiography, risk factors, subacute period, electrolytes.

Контактный телефон: 8-911-122-37-90; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

И.А. Ракитянская¹, Т.С. Рябова^{1,2}, У.А. Тоджибаев¹,
А.А. Калашникова³, А.Н. Бельских², М.В. Захаров²,
А.С. Мануилов², А.В. Саватеев⁴

Применение методик эфферентной терапии в комплексном лечении пациентов, страдающих хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр

¹Городская поликлиника № 112, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург

⁴1477-й Военно-морской клинический госпиталь, Владивосток

Резюме. Обосновывается возможность применения методик эфферентной терапии в комплексном лечении пациентов, страдающих хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр. Установлено, что до начала терапии колебания количества копий дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса Эпштейна – Барр на 1 мл образца слюны в группе пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, составили от 1×10^3 до $9,68 \times 10^5$ копий. Через 10 дней после курса процедур (плазмообмена + плазмасорбции) у 55% пациентов выявлено достоверно значимое снижение количества копий дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса Эпштейна – Барр с $327483,33 \pm 87070,83$ до $13323 \pm 3789,96$ ($p=0,001$), а у 44,83% пациентов были получены отрицательные результаты полимеразно-цепной реакции. У половины пациентов с исходно высоким содержанием количества копий дезоксирибонуклеиновой кислоты (10^4 – 10^5 копий) получен отрицательный результат полимеразно-цепной реакции в образцах слюны, у второй половины больных выявлено достоверное снижение количества копий дезоксирибонуклеиновой кислоты. У пациентов с низким количеством копий наблюдается обратный эффект, то есть после курса эфферентной терапии количество копий дезоксирибонуклеиновой кислоты вируса Эпштейна – Барр имеет тенденцию к увеличению, что подтверждается в реакции полимеразно-цепной реакции в образцах слюны. Это обусловлено выходом свободных вирусных частиц из зон депо за счет диффузии увеличенного объема циркулирующей крови в процессе проведения процедур. Тем не менее в общей группе пациентов уровень антител класса иммуноглобулина G к ядерному антигену вируса Эпштейна – Барр в сыворотке крови имеет тенденцию к снижению, а к капсидному белку вируса Эпштейна – Барр после проведения эфферентной терапии – достоверно уменьшается. После курса плазмообмена и плазмасорбции у пациентов отсутствуют жалобы на боли в горле и суставах, субфебрильную температуру, озноб, потливость и проявления стоматита. Курсовое применение плазмообмена и плазмасорбции повышает эффективность стандартной противовирусной терапии и может быть рекомендовано для пациентов, страдающих хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр, в составе комплексного лечения.

Ключевые слова: хроническая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна – Барр, эфферентная терапия, плазмообмен, плазмасорбция, количество копий дезоксирибонуклеиновой кислоты, антитела к капсидному антигену вируса Эпштейна – Барр, антитела к ядерному антигену вируса Эпштейна – Барр.

Введение. Хронические вирусные инфекции приводят к циркуляции вируса в периферической крови в течение длительного периода времени с неблагоприятными последствиями, ослабляющими иммунную систему. Одним из подходов к решению этой проблемы является поиск новых адсорбентов для связывания и удаления вирусных частиц из крови. Современные сорбционные технологии определяют возможности для снижения риска заражения различными вирусными агентами. Однако ни одна из используемых в настоящее время методик сорбционного афереза не инактивирует все типы вирусных патогенов. Включение сорбционных методик афереза с целью обеспечения вирусной безопасности является

неотъемлемой частью процесса производства биологических препаратов, полученных из плазмы. Наиболее перспективной методикой удаления вирусов является плазмасорбция [5]. За последние 15 лет были разработаны и внедрены эффективные методики инактивации вирусных агентов и усовершенствованы технологии производства [6]. В результате риск передачи вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатита В (ВГВ) и С (ВГС) от любых продуктов, полученных из плазмы, изготовленных в соответствии с современными процедурами, практически исключен. Сохраняется остаточный риск передачи менее патогенных вирусов, в частности вируса гепатита А (ВГА) и парвовируса В19 (В19)

[21]. Одним из новых подходов является фильтрация растворов плазмопротеинов через коммерчески доступные мембраны, способные удерживать вирусы на основе просеивающего механизма. Большинство этих мембран являются многослойными, характеризуются средним размером пор в несколько нанометров (от 15 до 75 нм) и специально предназначены для удаления вирусов главным образом с помощью просеивающего механизма, поэтому технология называется нанофильтрацией (НФ), что отличает данную процедуру от других методик фильтрации с использованием мембран с большим размером пор, не предназначенных для удаления вирусов [7]. Фильтрацию невозможно проводить, если присутствуют белки, размер которых сопоставим или больше, чем вирусы или поры фильтра.

В промышленном масштабе НФ плазменных продуктов была внедрена в начале 1990-х годов для повышения вирусной безопасности продукта. НФ получила очень быстрое признание и распространение, так как это относительно простой производственный этап, который заключается в фильтрации белкового раствора через мембраны с очень маленьким размером пор (обычно 15–40 нм) в условиях, которые удерживают вирусы с помощью механизма, в значительной степени основанного на исключении размера. В настоящее время НФ является надежным способом уменьшения вирусных заболеваний, который может применяться практически ко всем плазменным продуктам, позволяющим эффективно удалять вирусы с оболочкой и без оболочки в условиях восстановления 90–95% активного белка. На рынке имеется четыре типа мембранных устройств для удаления вирусов. Эффективность удаления вируса и проницаемости белка зависит в большой степени от структуры мембран.

Фильтры фирмы «Vall Pall Ultipor» (Соединенные штаты Америки (США)) класса DV50 и DV20 представляют собой гидрофильные модифицированные PVDF микропористые плиссированные мембраны, которые работают в режиме прямой фильтрации потока, их производит фирма «Pall Corporation» (США). DV50 может удалять более 6 log вирусов размером более 50 нм. Было продемонстрировано 5-кратное снижение ВГВ и 2-3-кратное снижение ВГС. Показано, что фильтр пригоден для фильтрации растворов иммуноглобулина G и альбумина с выходом более 95% [5, 9, 20]. Фильтр DV20 может удалить более 3 logs вирусов размером более 20 нм [23]. Использование фильтра с размером пор 35 нм или 15 нм приводит к удалению как вирусов с оболочкой (ВИЧ и вирус псевдобешенства), так и вирусов без оболочки (ВГА и парвовирус). Апробация нанофильтрационных мембран фирмы «Planovase» (США) с размером пор 15 нм и 35 нм показала, что мембраны удаляли 6–7 log₁₀ фокусообразующих очагов мышинного ксенотропного ретровируса, обезьяньего вируса и вируса псевдобешенства [18]. Проведение

фильтрации с использованием фильтра ВММ-15 уменьшает содержание парвовируса В19 более чем на 6 log₁₀ [1]. Однако из белковых препаратов с высокой молекулярной массой, таких как иммуноглобулин G, трудно удалить небольшие вирусы, так как размер белка подобен размеру вирусов. Чтобы отделить вирусы от этих белков с помощью НФ, необходимо изменить размер одного из них. При агрегации человеческого парвовируса В19 в 0,3 M растворе глицина вирусная нагрузка снижается до 1:10 (7,5) (7,5-log) путем НФ с помощью фильтра с размером пор 35 нм. Точно так же В19 снижается при суспензировании в растворах других аминокислот. То есть вирусы в присутствии определенных видов аминокислот могут быть агрегированы и эффективно удалены с помощью фильтра, размер пор которого больше размера вирусов. Этот эффект также был подтвержден с другими небольшими вирусами человеческого энцефаломиокардита и свиного парвовируса [26].

Исследование продуктов иммуноглобулинов проводят с помощью НФ с использованием мембран «Planova» с контролируемым размером пор для удаления вируса. Для этих исследований очищенные препараты иммуноглобулинов (Ig G и M) проверяли с нанофильтрационными мембранами «Planovase» с диаметром пор 15 нм и 35 нм соответственно. Результаты исследований с четырьмя модельными вирусами показали, что мембраны «Planova» 15 и 35 нм удаляли 6–7 log₁₀ бляшек или очагов, формирующих единицы мышинного ксенотропного ретровируса, обезьяньего вируса 40 и вируса псевдобешенства. Мембрана «Planova» 15 нм удаляла полиовирус. Эксперименты по НФ проводились с концентрациями белка до 12 мг/мл для Ig G и 1–2 мг/мл для Ig M, при этом отмечалось превосходное извлечение белка.

Механизм просеивания особенно эффективен для вирусов, размер которых превышает средний размер пор мембраны. При меньшем или близком к среднему размеру пор на степень удаления могут влиять такие факторы, как состояние агрегации вируса, образование комплекса с антителами, содержание белка в растворе и адсорбция вирусов на поверхности мембраны, обусловленная эффектом заряда. В отличие от методик вирусной инактивации, которые убивают вирусы, но оставляют вирусные маркеры, такие как антигены и нуклеиновые кислоты с белковой смесью, НФ может полностью удалять эти маркеры.

На сегодняшний день не существует другой методики, подобной НФ с использованием мембран с маленьким размером пор, способной обеспечить степень уменьшения количества вирусов с оболочкой и без оболочки.

Учитывая эффективность данной методики в инактивации вирусных агентов, мы предположили, что ее применение можно использовать в лечении пациентов, страдающих хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр.

Цель исследования. Оценка клинико-лабораторных эффектов курсового применения плазмообмена и плазмосорбции (ПО+ПС) с использованием лейкоцитарных фильтров для свежемороженой или нативной плазмы в комплексном лечении пациентов, страдающих хронической вирусной Эпштейн – Барр инфекцией.

Материалы и методы. Обследованы 29 пациентов, страдающих хронической инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр (ХВЭБИ). Средний возраст пациентов составлял $35,57 \pm 1,41$ года. Женщин было 16, мужчин – 13 человек. Средняя длительность ХВЭБИ от момента появления у пациентов первых жалоб до момента лабораторного подтверждения ХВЭБИ и постановки диагноза составила $2,25 \pm 0,18$ года. У всех пациентов отсутствовали какие-либо иммунологические нарушения или другие инфекции, которые могли бы объяснить наличие жалоб на момент начала исследования, а также сопутствующая хроническая патология, заболевания печени или почек, которые могли повлиять на результаты исследования. В исследование не были включены пациенты, которые за последние 3 месяца получали противовирусную или иммуномодулирующую терапию.

Клинические методики исследования включали в себя сбор анамнеза, данные о ранее проводимой противовирусной терапии, наличии сопутствующих заболеваний. Клиническое состояние пациентов оценивалось по общепринятой методике, включающей объективные данные и жалобы пациента на момент осмотра. Клинический осмотр включал оценку местных признаков воспаления (наличие и степень гиперемии слизистой оболочки задней стенки глотки, миндалин, наличие слизисто-гнойных налетов, фолликулов на задней стенке глотки и отека языка), оценку состояния всех групп периферических лимфатических узлов и измерение температуры тела. Регистрация жалоб пациента проводилась с использованием 3-балльной шкалы субъективной оценки (0 – отсутствие симптомов, 1 – слабая выраженность симптомов, 2 – умеренная выраженность симптомов, 3 – значительная выраженность симптомов). Аллергологическое обследование пациентов включало сбор аллергологического, фармакологического и пищевого анамнезов, исследование специфических иммуноглобулинов Е на аллергены. Пациенты с выявленным аллергологическим анамнезом в исследование не включались.

Ранее все обследуемые пациенты по назначению врача или самостоятельно (часто неоднократно) получали терапию препаратами группы ациклических естественных нуклеозидов, ацикловиром или валтрексом короткими курсами (7–10 дней). Выраженного клинико-лабораторного эффекта от проводимой ранее терапии у пациентов не было. Именно поэтому всем больным был проведен курс эфферентной терапии, который включал 5 процедур ПО+ПС на аппарате «Haemonetics PCS-2» (США) с использованием лей-

коцитарных фильтров для свежемороженой или нативной плазмы типа LPS2KLE фирмы «PALL GmbH» (Великобритания). Фильтры разработаны для профилактики трансфузионной передачи цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции.

При выполнении процедуры ПО+ПС были учтены технические характеристики фильтров данного типа и их механизм фильтрации, включающий механический, адгезивный и адсорбционный путь элиминации вирусных частиц из нативной плазмы. При проведении процедуры ПО+ПС использовались аппарат фирмы «Haemonetics PCS-2» (США), контейнер для сбора плазмы (удвоенный типа КП 692-2 500/500 мл), колокол центрифужный, магистраль для сбора плазмы, цитрат натрия 4% – 250 мл, устройство для удаления лейкоцитов из эритроцитной массы и цельной консервированной крови ПК 02-01, лейкоцитарный фильтр для свежемороженой или нативной плазмы LPS2KLE фирмы «PALL GmbH» (Великобритания).

Предоперационная подготовка включала гемодилюцию с применением 0,9% раствора натрия хлорида в объеме 400 мл, системную гепаринизацию из расчета 70–100 Ед гепарина/кг массы тела, забор крови во время процедуры и элиминации плазмы со скоростью 60–80 мл/мин, скорость возврата составляла 55–75 мл/мин (рис. 1).

С учетом технических характеристик данного типа фильтра дополнительного оборудования для возврата аутоплазмы не требовалось. Аутоплазма возвращалась самотеком после переворачивания пакета и установок в штатив аппарата одновременно с циклом реинфузии клеточной массы (рис. 2).

Временной интервал на элиминацию и возврат 250–300 мл плазмы за цикл составил 15–25 мин. Общее время проведения операции с учетом предоперационной гемодилюции, времени проведения самой операции и послеоперационной заместительной терапии составило от 3,5 до 5 ч.

С учетом производительности данного типа фильтров в зависимости от массы тела пациента и объема циркулирующей плазмы (ОЦП) в процессе операции проводилась замена адаптивного фильтра к устройству для удаления лейкоцитов из эритроцитарной массы ПК 02-01 (производительность лейкоцитарных фильтров для свежемороженой или нативной плазмы LPS2KLE составляет 1600 мл за процедуру). Таким образом, во время операции ПО+ПС обработке подвергалось от 2100 до 3200 мл аутоплазмы (100–120% ОЦП). Расход антикоагулянта (4% цитрат натрия) в среднем составлял от 150–200 мл.

Данная методика позволяет проводить процедуры сорбционного афереза в условиях дневного стационара в амбулаторном режиме и имеет следующие преимущества:

1) операции ПО+ПС проводятся по одноигольной схеме подключения (контуру), что не требует дополнительной венепункции;

2) фильтрующий элемент не требует предварительной подготовки (увлажнения), фильтр заполня-

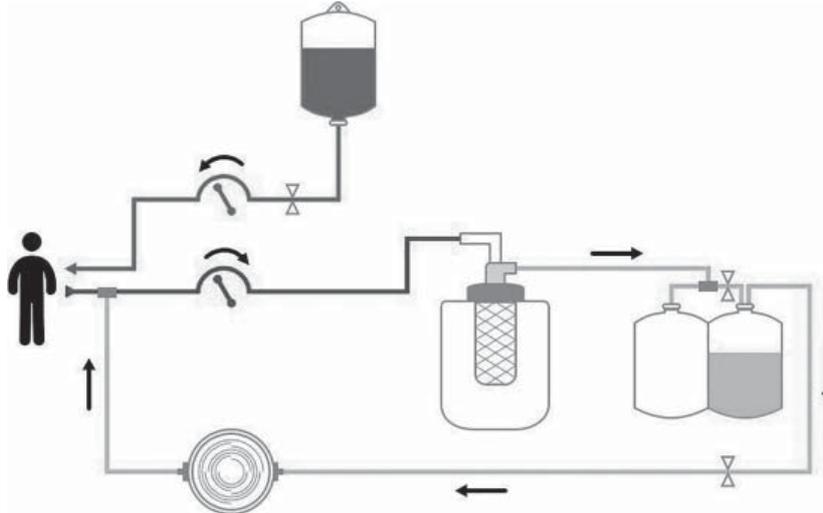


Рис. 1. Схема процедуры плазмообмена

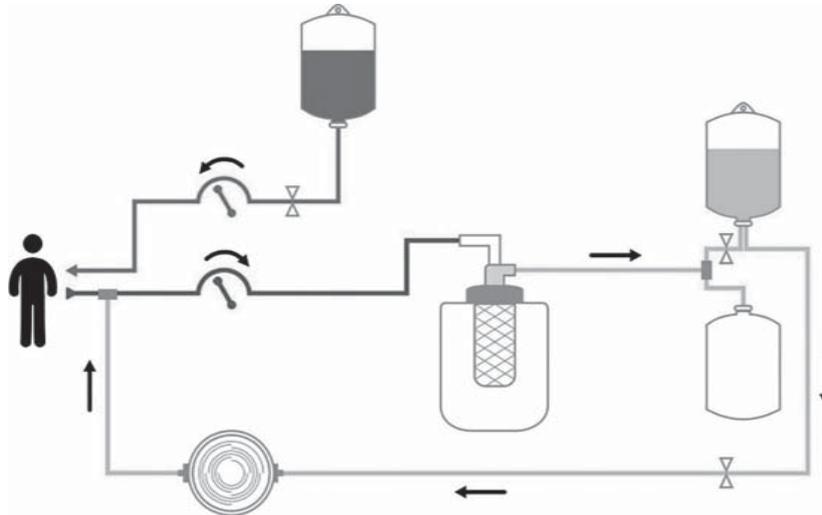


Рис. 2. Схема процедуры плазмосорбции

ется путем стерильного удаления воздуха из системы через специальный воздушный фильтр;

3) отсутствует необходимость дополнительного оборудования (насоса для возврата аутоплазмы);

4) имеется специальный коннектор с интегрированным фильтром для стерильного подсоединения, обеспечивающего сохранение «закрытой системы»;

5) отсутствует необходимость послеоперационной заместительной терапии коллоидными и плазмозамещающими растворами и донорской свежезамороженной плазмой;

6) при необходимости возможно завершение операции в комбинированном виде в сочетании с операциями плазмафереза (ПФ), малообъемного ПФ, а также экстракорпорального введения противовирусных и иммунопрепаратов;

7) отсутствуют противопоказания для проведения послеоперационной фармакотерапии по рекомендациям профильных специалистов.

С целью подтверждения вирусной этиологии заболевания у пациентов проводилось выявление дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) в образцах слюны с учетом того, что при хронических формах инфекции исследование ПЦР в образцах крови не дает положительного результата. Количественное определение ДНК вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) в образцах слюны проводили используя ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Для этого использовали тест-системы «Ампли Сенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL», разработанные Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии (Россия). Единицы измерения, используемые для оценки вирусной нагрузки при экстракции ДНК из слюны, – количество копий ДНК ВЭБ на мл образца (КПДНК). Этот показатель рассчитывается по формуле из инструкции к набору: $КПДНК = КДНК \times 100$ (копий/мл), где КДНК – количество копий ДНК ВЭБ в пробе

ДНК. Аналитическая чувствительность тест-системы составляет 400 копий/мл.

Количественное определение антител класса Ig G к ядерному антигену вируса Эпштейна – Барр (antibodies to Epstein – Barr Virus Nuclear Antigen – anti-EBNA-1 Ig G) проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Euroimmun» (Германия) согласно инструкции фирмы-производителя. Поскольку в настоящее время не существует международного стандарта (референтной сыворотки с антителами EBNA-1), набор откалиброван в относительных единицах (оЕд/мл). Тест-системы сохраняют линейность в интервале измерения 12–126 оЕд/мл. Аналитическая чувствительность тест-систем – 0,9 оЕд/мл. При концентрации антител в исследуемой сыворотке более 200 оЕд/мл проводилось повторное исследование с дополнительным разведением образца.

Количественное определение антител класса Ig G к капсидному белку вируса Эпштейна – Барр (anti-Epstein – Barr viral capsid antigens – anti-VCA Ig G) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Euroimmun» (Германия) согласно инструкции фирмы-производителя. Поскольку в настоящее время не существует международного стандарта (референтной сыворотки с anti-EBNA-1), набор откалиброван в относительных единицах оЕд/мл. Линейность тест-систем сохраняется в интервале измерения 2–200 оЕд/мл. Аналитическая чувствительность тест-систем – 1 оЕд/мл. При концентрации антител в исследуемой сыворотке более 200 оЕд/мл проводилось повторное исследование с дополнительным разведением образца.

Для оценки эффектов проводимого лечения через месяц после окончания курса терапии был проведен анализ динамики количества ДНК ВЭБ в образцах слюны и клинических жалоб в обеих группах.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью статистического пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26. Групповые результаты представлены в виде средней ± стандартная ошибка от средней (M±Standard Error). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических (метод Пирсона) и непараметрических (метод Спирмена, тау(τ) Кендалла) критериев. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Из анамнеза известно, что у 18 (62,06%) пациентов в детстве было неоднократное обострение хронического тонзиллита, 10 (34,48%) пациентов перенесли острый инфекционный мононуклеоз, 15 (51,72%) – жаловались на частые острые респираторные вирусные инфекции (от 6 до 10 раз в год), 22 (75,86%) – связывали появление клинических жалоб с длительным стрессом. У 19 (67,85%) пациентов выявлена патология желудочно-кишечного

тракта (хронический гастродуоденит и холецистит, синдром раздраженного кишечника).

До начала терапии колебания количества копий ДНК ВЭБ на мл образца слюны в группе пациентов, страдающих ХВЭБИ (29 пациентов), составили от 1×10^3 до $9,68 \times 10^5$ копий. Через 10 дней количество копий ДНК ВЭБ в группе пациентов, получавших ПО+ПС, уменьшилось на 314160,33 (табл. 1).

Однако исходное количество копий ДНК ВЭБ в 1 мл слюны до проведения курса ПО+ПС у пациентов было различное. Поэтому был проведен анализ динамики количества копий ДНК ВЭБ в зависимости от исходного уровня. Пациенты были разделены на три группы. 1-я группа – 20 пациентов с количеством копий 10^5 , 2-я группа – 6 пациентов с количеством копий 10^4 и 3-я группа – 3 пациента с количеством копий 10^3 .

Установлено, что при исходно высоком содержании количества копий ДНК (1-я и 2-я группы) отрицательный результат ПЦР в образцах слюны был получен у 50% пациентов, а у 50% пациентов было обнаружено достоверное снижение количества копий ДНК. При низком количестве копий ДНК ВЭБ отмечалась тенденция к увеличению содержания количества копий ДНК после проведения курса ПО+ПС (табл. 2).

Далее был проведен анализ динамики уровня антител IgG EBNA-1 и IgG VCA после проведения курса ПО+ПС. Выявлено, что достоверное снижение уровня IgG VCA отмечается после курса ПО+ПС (табл. 3).

Через 10 дней после курса ПО+ПС у пациентов достоверно уменьшились жалобы на субфебрильную температуру, боли в горле и суставах, озноб, потливость и проявления стоматита. Остальные жалобы имели тенденцию к уменьшению проявления. Все пациенты отмечали выраженное улучшение общесоматического состояния после окончания курса (табл. 4).

Таким образом, нами показано, что свободные вирионы ВЭБ элиминируются в общей группе ХВЭБИ только у 44,83% пациентов. Но процент элиминации зависит от исходного количества копий ДНК ВЭБ до начала курса ПО+ПС. Терапия одинаково эффективна при количестве копий 10^4 и 10^5 (50% и 50% соответственно). У пациентов с низким количеством копий наблюдается обратный эффект, то есть после курса терапии количество копий ДНК ВЭБ имеет тенден-

Таблица 1
Динамика количества копий ДНК ВЭБ через 10 дней после окончания курса ПО+ПС у пациентов, страдающих ХВЭБИ

Количество копий/мл		p=
до терапии	после терапии	
327483,33±87070,83 (n=29) 95% CI: 193613,07 – 537417,37	13323,00±3789,96 (n=16) 95% CI: 6563,77 – 20632,43 У 13 (44,83%) пациентов – 0,00 копий	0,001

Таблица 2

Динамика количества копий ДНК ВЭБ через 10 дней после окончания курса ПО+ПС у пациентов, страдающих ХВЭБИ, в зависимости от исходного уровня количества копий ДНК ВЭБ

Группа	Количество копий/мл		p=
	до терапии	после терапии	
1-я	335490,00±42337,1 (n=20) Me=282500,00 95% CI: 257076,35 – 419486,02	12879,00±4675,49 (n=10) Me=1040,00 95% CI: 4503,53 – 22640,89 У 10 (50%) пациентов – 0 копий	0,0001
2-я	39116,67±9242,55 (n=6) Me=28900 95% CI: 24300 – 58781,64	17016,67±9066,67 (n=3) Me=8000 95% CI: 2666,67 – 35183,33 У 3 (50%) пациентов – 0 копий	0,025
3-я	2600±1135,23 (n=3) Me=2610,00 95% CI: 1000 – 5400	3870±1976,54 Me=2610 95% CI: 400 – 8600	0,367

Таблица 3

Динамика уровня антител IgG EBNA-1 и IgG VCA через 10 дней после окончания курса ПО+ПС у пациентов, страдающих ХВЭБИ

Показатель	Уровень антител		p=
	до терапии, ЕД/мл	после терапии, ЕД/мл	
IgG EBNA-1	163,74±39,35 95% CI: 91,29 – 207,66	135,23±29,06 95% CI: 114,79 – 211,30	0,401
IgG VCA	316,56±110,96 95% CI: 187,10 – 523,45	128,67±33,94 95% CI: 91,31 – 162,8	0,028

Таблица 4

Частота клинических жалоб у пациентов до начала терапии и через 10 дней после ее окончания, %

Жалобы	До проведения курса ПО+ПС	После проведения курса ПО+ПС	p=
Субфебрильная температура	71,4	35,7	0,009
Лимфаденит	57,14	35,7	0,062
Боли в горле	85,71	57,14	0,001
Слабость	92,86	71,42	0,052
Озноб	75,00	28,57	0,001
Потливость	92,85	60,71	0,001
Стекание слизи	64,28	42,86	0,058
Стоматит	39,28	21,43	0,005
Боли в суставах	57,14	25,00	0,011
Раздражительность и плаксивость	85,71	67,86	0,057
Высыпания на коже	46,43	32,14	0,054

цию к увеличению, что подтверждается в реакции ПЦР в образцах слюны. Возможно, это обусловлено выходом свободных вирусных частиц из зон депо за счет диффузии увеличенного объема циркулирующей крови в процессе проведения процедуры ПО+ПС. Учитывая нежелательное проведение более длительного курса (более 5 операций на курс) ПО+ПС у пациентов с исходно низким количеством копий ДНК ВЭБ, целесообразно проведение повторного курса экстракорпоральной терапии после использования противовирусных препаратов. Тем не менее в общей группе пациентов уровень anti-EBNA-1 IgG в сыворотке имеет тенденцию к снижению, а уровень anti-VCA IgG достоверно значимо уменьшается после проведения курса процедур. Содержание общего белка в сыворотке крови до и после курса ПО+ПС достоверно не менялось.

Изначально мы предполагали, что схожесть размера генома ВЭБ и ЦМВ позволит получить аналогичные результаты, то есть приблизительно 100% адсорбцию ВЭБ при использовании LPS2KLE фильтров. Однако полученные результаты исходную предпосылку не подтвердили. Возможно, это обусловлено тем, что геном ВЭБ может интегрироваться в хромосомы человека [13, 14, 17]. Тем не менее, согласно полученным нами данным, проведение курса ПО+ПС можно использовать в качестве дополнительной терапии в сочетании с традиционными противовирусными препаратами, что позволяет повысить эффективность стандартной противовирусной терапии, так как количество вирусных копий будет поддерживаться на стабильно минимальном уровне.

Выводы

1. Курсовое применение ПО+ПС рекомендовано для лечения пациентов, страдающих ХВЭБИ, в качестве дополнительной терапии.
2. Курс ПО+ПС повышает эффективность стандартной противовирусной терапии.

Литература

1. Abe, H. Removal of parvovirus B19 from hemoglobin solution by nanofiltration / H. Abe [et al.] // Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol. – 2000. – № 5. – P. 375–383.
2. Bernasconi, M.C. Quantitative profiling of housekeeping and Epstein-Barr virus gene transcription in Burkitt lymphoma cell lines using an oligonucleotide microarray / M.C. Bernasconi [et al.] // Virol. – 2006. – Vol. 3. – P. 43.
3. Brandwein, H. Membrane filtration for virus removal / H. Brandwein, H. Aranha-Creado // Dev. Biol. – 2000. – Vol. 102. – P.157–163.
4. Burnouf, T. Reducing the risk of infection from plasma products; specific preventative strategies / T. Burnouf, M. Radosevich // Blood Rev. – 2000. – Vol. 14. – P. 94–110.
5. Burnouf, T. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products / T. Burnouf, M. Radosevich // Haemophilia. – 2003. – № 1. – P. 24–37.
6. Graf, E.G. Virus removal by filtration / E.G. Graf [et al.] // Dev. Biol. Stand. – 1999. – P. 9989–9994.
7. Hurley, E.A. When Epstein-Barr virus persistently infects B-cell lines, it frequently integrates / E.A. Hurley [et al.] // J. Virol. – 1991. – Vol. 65. – P. 1245–1254.

8. Kaschka-Dierich, C.L. Human lymphoblastoid cell lines derived from individuals without lymphoproliferative disease contain the same latent forms of Epstein-Barr virus DNA as those found in tumor cells / C.L. Kaschka-Dierich [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 1977. – Vol. 20. – P.173–180.
9. Koliadis, S.I. Mode of integration of Epstein-Barr virus genome into host DNA in Burkitt lymphoma cells / S.I. Koliadis // *J. Gen. Virol.* – 1979. – Vol. 44. – P. 573–576.
10. Kripalani-Joshi, S. Identification of integrated Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma using pulse field gel electrophoresis / S. Kripalani-Joshi, H.Y. Law // *Int. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 56. – P. 187–192.
11. Luo, W.-J. Epstein-Barr virus is integrated between REL and BCL-11A in American Burkitt lymphoma cell line (NAB-2) / W.-J. Luo [et al.] // *Laboratory Investigation.* – 2004. – Vol. 84. – P. 1193–1199.
12. Matsuo, T.M. Persistence of the entire Epstein-Barr virus genome integrated into human lymphocyte DNA / T.M. Matsuo [et al.] // *Science.* – 1984. – Vol. 226. – P. 1322–1325.
13. O'Grady, J. Virus removal studies using nanofiltration membranes / J. O'Grady [et al.] // *Dev. Biol. Stand.* – 1996. – Vol. 88. – P. 319–326.
14. Oshima, K.H. Integrated Epstein-Barr virus (EBV) and chromosomal abnormality in chronic active EBV infection / K.H. Oshima [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 71. – P. 943–947.
15. Oshima, K.H. Comparison of filtration properties of hepatitis B virus, hepatitis C virus and simian virus 40 using a polyvinylidene fluoride membrane filter / K.H. Oshima [et al.] // *Vox Sang.* – 1998. – Vol. 75. – P. 181–188.
16. Prowse, C. Human parvovirus B19 and blood products / C. Prowse [et al.] // *Vox Sang.* – 1997. – Vol. 72. – P. 1–10.
17. Validation Guide VG-DV20, Pall ULTIPORE VF Grade DV20 AB style virus removal filter cartridges // Pall Bio Pharmaceuticals. – 2002. – P. 1–28.
18. Yokoyama, T. Removal of small non-enveloped viruses by nanofiltration / T. Yokoyama [et al.] // *Vox. Sang.* – 2004. – Vol. 86, № 4. – P. 225–229.

I.A. Rakityanskaya, T.S. Ryabova, U.A. Todzhibaev, A.A. Kalashnikov,
A.N. Belskich, M.V. Zakharov, A.S. Manuilov, A.V. Savateev

The use of efferent therapy techniques in the complex treatment of patients suffering from chronic Epstein – Barr virus infection

Abstract. The possibility of using efferent therapy techniques in the complex treatment of patients with chronic Epstein – Barr virus infection is substantiated. It was established that prior to the therapy, the fluctuation in the number of copies of the deoxyribonucleic acid of Epstein – Barr virus per 1 ml of saliva sample in the group of patients suffering from chronic Epstein – Barr virus ranged from 1×10^3 to $9,68 \times 10^5$ copies. 10 days after the course of procedures (plasma exchange + plasma sorption), 55% of patients showed a significantly significant decrease in the number of copies of the deoxyribonucleic acid of Epstein – Barr virus from $327483,33 \pm 87070,83$ to $13323 \pm 3789,96$ ($p=0,001$) and 44,83% of patients received negative results of the polymerase chain reaction. Half of patients with initially high content of deoxyribonucleic acid copies (10^5 – 10^4 copies) had a negative polymerase chain reaction in saliva samples, half of another patients showed a significantly significant decrease in the number of deoxyribonucleic acid copies. In patients with a low number of copies, the opposite effect is observed, that is, after a course of efferent therapy, the number of copies of Epstein – Barr deoxyribonucleic acid tends to increase, as confirmed by the polymerase chain reaction in saliva samples. This is due to the release of free virus particles from the depot areas due to the diffusion of an increased volume of circulating blood during the procedures. However, in the general group of patients, the level of antibodies of the immunoglobulin G class to the nuclear antigen of the Epstein – Barr virus in the blood serum tends to decrease, and the level of antibodies of the immunoglobulin G class to the capsid protein of the Epstein – Barr virus significantly decreases after efferent therapy. After a course of plasma exchange + plasma adsorption, patients have no complaints of pain in the throat and joints, low-grade fever, chills, sweating and manifestations of stomatitis. The course application of plasma exchange + plasma adsorption increases the effectiveness of standard antiviral therapy and can be recommended for patients suffering from chronic Epstein-Barr virus infection as part of a comprehensive treatment.

Key words: chronic Epstein – Barr virus infection, congenital immune response, efferent therapy, plasma exchange, plasma sorption, number of copies of deoxyribonucleic acid, antibodies to the capsid antigen Epstein – Barr virus, antibodies to the nuclear antigen of Epstein – Barr virus.

Контактный телефон: 8-921-405-98-85; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Г.В. Гаврилов, Б.Г. Адлейба, А.В. Станишевский,
Б.В. Гайдар, Д.В. Свистов,
В.Ю. Лобзин, К.А. Колмакова

Роль биомаркеров цереброспинальной жидкости в дифференциальной диагностике идиопатической нормотензивной гидроцефалии

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия – это хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, характеризующееся изменением объема ликворосодержащих пространств и проявляющееся триадой симптомов: нарушением походки, развитием деменции и нарушением мочеиспускания. Для дифференциальной диагностики данного заболевания с другими заболеваниями применяют ряд дополнительных методов, основными из которых являются магнитно-резонансная томография головного мозга и инвазивные методики диагностики (тап-тест, инфузионный тест, наружный люмбальный дренаж). В последнее время все чаще в дополнение к перечисленным методикам для повышения точности диагностики используют анализ ликворологических биомаркеров. Оценка биомаркеров в ликворе с высокой точностью позволяет дифференцировать потенциально курабельную идиопатическую нормотензивную гидроцефалию с целым рядом нейродегенеративных расстройств. Это способствует существенному улучшению прогноза заболевания и качества оказания специализированной помощи таким больным. Обобщены и представлены результаты исследований роли биомаркеров ликвора в диагностике идиопатической нормотензивной гидроцефалии. Проведен детальный анализ роли каждого из биомаркеров ликвора, используемых в дифференциальной диагностике идиопатической нормотензивной гидроцефалии с другими нейродегенеративными заболеваниями. Наиболее информативными биомаркерами цереброспинальной жидкости для проведения дифференциальной диагностики идиопатической нормотензивной гидроцефалии являются β -амилоид (42, 40, 38), растворенные белки – предшественники β -амилоида (α , β), общий и фосфорилированный тау-белок.

Ключевые слова: нормотензивная гидроцефалия, гидроцефалия нормального давления, болезнь Альцгеймера, нейродегенерация, деменция, биомаркеры, бета-амилоид, тау-протеин.

Введение. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (иНТГ) – патологическое состояние, характеризующееся избыточным накоплением ликвора в желудочках головного мозга и субарахноидальных пространствах на фоне нормального ликворного давления и специфической клинической картиной: нарушением походки, когнитивных функций и мочеиспускания.

По данным исследований, распространенность иНТГ колеблется от 0,3 до 3% среди людей старше 65 лет [10]. У больных, страдающих деменцией, распространенность иНТГ варьирует от 0,4 до 6%. У лиц старше 80 лет распространенность иНТГ составляет 5,9% [11]. Прогнозируется, что количество пожилых людей, страдающих иНТГ, будет возрастать, в том числе из-за улучшения качества диагностики и осведомленности медицинских работников об иНТГ [11].

При нормотензивной гидроцефалии, как правило, наблюдается положительный ответ на ликворосунтирующую операцию. В целом ряде исследований отмечено, что шунтирование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в 60–80% случаев улучшает состояние пациентов [8]. Шунтирование является экономически выгодной операцией.

Диагностика иНТГ в настоящее время вызывает значительные трудности из-за схожей неврологической симптоматики с хроническими цереброваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями [19]. Данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и инвазивные методики диагностики (тап-тест, наружный люмбальный дренаж, инфузионный тест) не всегда позволяют с точностью установить диагноз иНТГ, тем более в тех случаях, когда у пациентов имеется сопутствующая патология. В связи с этим роль биомаркеров ЦСЖ в дифференциальной диагностике иНТГ и коморбидных заболеваний может быть значительной на ранних стадиях заболевания.

Наибольший интерес представляют β -амилоид и его предшественники, t-tau- и p-tau-белки, легкие цепи нейрофиламентов (neurofilament light chain – NFL), богатый лейцином α -2-гликопротеин (leucine rich- α 2-glycoprotein – LRG). На основе изучения биомаркеров ЦСЖ существуют перспективы не только выявления иНТГ, но и проведения дифференциальной диагностики с нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь с болезнью Альцгеймера (БА). Однако следует помнить о том, что у пациентов с иНТГ существует высокая вероятность наличия коморбидных состояний, в первую очередь – БА (22,2–67,6%) [2, 4, 18].

Исследованиям отдельных биомаркеров ликвора при различных заболеваниях головного мозга посвящено значительное число публикаций, однако эта информация не обобщена и нуждается в тщательном анализе.

Цель исследования. Изучить современные представления о биомаркерах нейродегенерации и амилоидоза в ликворе и проанализировать их возможную роль в дифференциальной диагностике иНТГ с дегенеративными заболеваниями головного мозга.

Материалы и методы. Поиск литературных данных осуществлён в интернет-ресурсе PubMed по ключевым словам: «normal pressure hydrocephalus», «CSF biomarkers», «neurodegeneration», «Alzheimer’s disease», «beta-amyloid», «tau-protein». Дополнительно использовались ссылки из категории References найденных оригинальных источников. Проведен обзор 58 сообщений, опубликованных за период с 1984 по 2018 г.

Результаты и их обсуждение. Основными биомаркерами в ЦСЖ, демонстрирующими количественные изменения при иНТГ, являются β -амилоид и белки-предшественники амилоида, общий τ (total- τ , t- τ)- и фосфорилированный τ (phosphorylated- τ , p- τ)-белки [1]. Вместе с тем существует мнение о том, что при иНТГ в ЦСЖ можно обнаружить и биомаркеры повреждения подкорковых структур. Они не являются специфичными для иНТГ, но характеризуют общую картину нейродистрофических процессов в ЦНС. Вероятно, изменение биомаркеров при иНТГ является следствием компенсаторных процессов, наблюдающихся при изменении нейрональной пластичности. Из биомаркеров повреждения подкорковых структур наиболее информативными при иНТГ являются NFL [1], LRG [14].

β -амилоидный белок. В 1984 г. G. Glenner et C. Wong впервые выделили низкомолекулярный компонент сосудистого амилоида – β -амилоидный белок, который предполагалось использовать для диагностики БА [7]. Вскоре был выделен белок – предшественник амилоида (amyloid precursor protein – APP) и ферменты, воздействующие на него: α -, β - и γ -секретазы [6].

Первые исследования, направленные на изучение изменений β -амилоида при иНТГ, начались в 2000-х годах. Так, в 2003 г. H. Lins et al. [15] выявили закономерность, позволяющую дифференцировать иНТГ от болезни Паркинсона (БП) и сосудистой деменции (СД). По их данным, при синдроме Хакима – Адамса отмечалось уменьшение β -амилоида (Ab42).

На сегодняшний день существует четкое представление о патогенезе β -амилоида и его значении в диагностике БА. Основной гипотезой развития нейродегенеративного процесса является теория β -амилоидного каскада, вследствие которого происходит формирование склонного к агрегации белка в церебральной паренхиме сопровождается отложением его внеклеточных депозитов в виде бляшек, что в свою очередь сопровождается снижением уровня свободного Ab40 и Ab42 в ЦСЖ.

В 2007 г. Sarah Cole et Robert Vassar [5] представили вероятный механизм амилоидопатии (рис.). В этом механизме различают амилоидогенный путь, приводящий к образованию амилоидных бляшек, и неамилоидный путь – условно «безвредный» путь клиренса белков-предшественников. При амилоидогенном пути $A\beta$ -пептид образуется посредством протеолитического расщепления APP под воздействием ферментов β - и γ -секретазы, что приводит к образованию амилоидных пептидов. При воздействии на APP β -секретазы образуется APPs β . Далее в амилоидном пути на APPs β происходит воздействие γ -секретазы с образованием

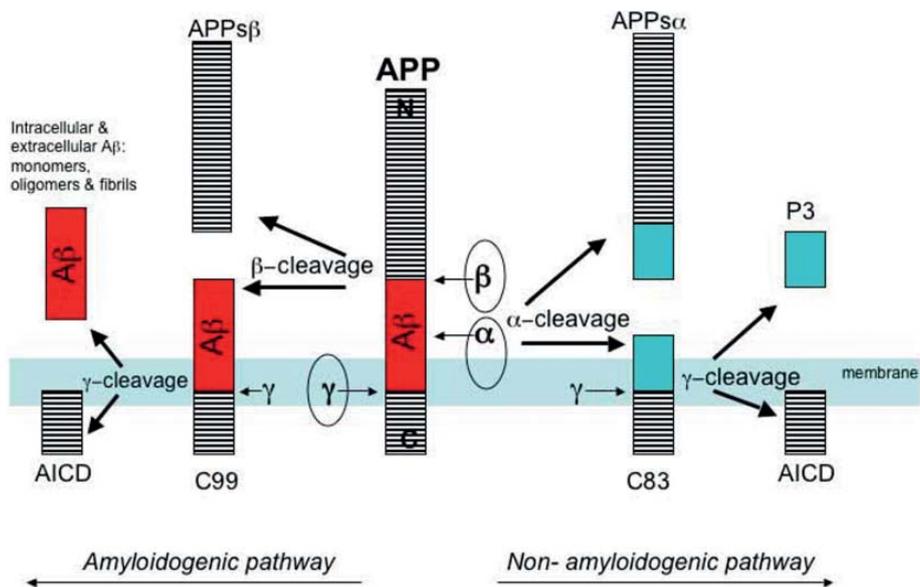


Рис. Схема механизма амилоидопатии [5]

склонного к агрегации А β (А β -42, А β -40, А β -38 и др., исходя из числа аминокислотных остатков).

В неамилоидогенном пути после воздействия на APP α -секретаза образуется sAPP α . Далее при воздействии γ -секретазы образуются белок P3 и другие аминокислотные остатки, которые беспрепятственно вымываются из головного мозга. В целом неамилоидогенный путь не приводит к амилоидопатии. Таким образом, амилоидопатию можно исключить при воздействии на APP α -секретазы в неамилоидогенном пути [5].

При БА происходит формирование и отложение амилоидных бляшек в паренхиме головного мозга, при этом наблюдается снижение содержания А β -42 в ликворе [13]. Снижение уровня А β -42 в среднем достигает 50% по сравнению со здоровыми лицами, что делает этот биомаркер наиболее специфичным в диагностике заболевания [3]. Экспериментальным путем был установлен уровень риска развития заболевания, составивший <209 пг/мл. Однако у больных, страдающих БА, наблюдается увеличение содержания других амилоидных фрагментов (амилоид- β_{1-38} (А β -38), амилоид- β_{1-40} (А β -40)) и предшественников амилоида (sAPP α , sAPP β) [3]. Существенное значение имеет определение соотношения уровня А β -42/А β -40 в ЦСЖ, а его снижение является более показательным в прогностическом плане. Особую ценность этот биомаркер представляет в ранней диагностике БА, поскольку его значимое снижение определяется даже за длительное время до клинической манифестации деменции.

Результаты последних исследований отражают необходимость исследования уровня β -амилоида при проведении дифференциальной диагностики иНТГ и БА. В различных исследованиях было показано, что при иНТГ в ЦСЖ происходит уменьшение количества не только основных фрагментов амилоидных белков (Ab42, Ab38, Ab40), но и APP, в том числе и его растворимых форм (sAPPa, sAPPb), т. е. развивается амилоидопатия. Схожесть клинической картины БА и иНТГ позволяет предположить, что патогенез амилоидопатии имеет некоторые общие звенья при обоих заболеваниях.

Как отмечалось выше, при иНТГ уменьшается количество не только всех фрагментов амилоидных белков (А β -42, А β -38, А β -40), но и sAPP α , sAPP β [1]. Это представляет интерес в отношении дифференциальной диагностики иНТГ и БА.

Тау-белки. Тау-протеин представляет собой белок, связанный с микротрубочками. Он играет важную роль в стабилизации цитоскелета и наиболее часто встречается в нервных клетках [6]. При развитии БА происходит гиперфосфорилирование тау-белка под воздействием ферментов с образованием нейрофибриллярных сплетений. Специфические ферменты серин/треонин- и тирозин-протеинкиназы, а именно гликоген-синтетаза киназа-3 (GSK-3), циклин-зависимая киназа-5 (CDK-5) и обладающая сродством к микротрубочкам регуляторная киназа (MARK), вызы-

вают его патологическое гиперфосфорилирование с разрушением цитоскелета, что в свою очередь приводит к образованию нейрофибриллярных клубков [9].

По данным N. Mattsson et al. [17], P. Visser et al. [24], при БА в ликворе наблюдается увеличение содержания как t-tau белка, так и p-tau. Однако для диагностики когнитивных нарушений нейродегенеративного генеза наиболее информативным является отношение тау/А β -42 [21]. Чем выше указанное соотношение, тем более интенсивным является процесс нейродегенерации и тем быстрее прогрессирует заболевание. Выход соотношения за пределы 1 (в сторону повышения) с высокой степенью вероятности характеризует наличие нейродегенеративного повреждения церебральной ткани. Уровень же общего и в особенности фосфорилированного тау-протеина коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений.

Однако такие изменения являются маркером нейронального повреждения различного генеза, поскольку наблюдаются также и при фронтотемпоральной деменции, инсульте и болезни Крейтцфельда – Якоба. Увеличение тау-белка в ЦСЖ не является специфичным для БА, но в то же время коррелирует с тяжестью симптомов заболевания и выраженностью когнитивного дефицита. Вместе с тем ф-тау-протеин достаточно высоко специфичен именно для нейродегенеративных когнитивных нарушений, поскольку отображает именно процесс разрушения микрофиламентов в структуре цитоскелета.

В то же время при иНТГ наблюдается обратная картина: содержание обоих тау-белков уменьшается относительно здоровых лиц в группах контроля [12, 19]. Это свидетельствует о различии патофизиологических механизмов при иНТГ и БА и, в частности, об отсутствии интенсивной нейродегенерации и образования нейрофибриллярных клубков при иНТГ. Наличие нейрофибриллярных клубков при биопсии ткани головного мозга можно объяснить наличием у больных иНТГ также и БА как сопутствующей патологии (22,2–67,6%) [2, 4, 18]. В целом проблема коморбидности для иНТГ и БА достаточно значима, поскольку не всегда ликворошунтирующие операции приводят к улучшению когнитивного статуса.

В 2015 г. T. Schirinzini et al. [22] установили пороговые значения t-tau (≤ 386 пг/мл) и p-tau (≤ 46 пг/мл) при иНТГ, при этом чувствительность и специфичность составили 100% и 93,8% соответственно.

Кроме того, повышение уровней общего и фосфорилированного тау-протеина высокоспецифично и для других форм нейродегенеративных деменций, при которых не наблюдается амилоидопатии. В частности, при фронтотемпоральной дегенерации (поведенческий вариант, первичная прогрессирующая афазия) и ассоциированных с ней расстройствах (кортика-базальная дегенерация) прогрессирующее ухудшение когнитивных функций также сопровождается расширением желудочковой системы мозга, расстройствами ходьбы и императивными позывами, что нередко приводит к ошибочной диагностике

иНТГ. В этой связи именно оценка уровней тау-белка способна повысить эффективность дифференциации этих состояний. В целом на сегодняшний день уровень амилоидных белков Аβ-40, Аβ-42, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ликворе – самые чувствительные биомаркеры в диагностике БА и их предикторов.

Биомаркеры повреждения подкорковых структур. Изменения в циркуляции ликвора при иНТГ в конечном счете приводят к морфологическим изменениям головного мозга. Увеличение желудочковой системы головного мозга в течение длительного времени приводит к кумулятивному повреждению головного мозга и, по данным A. Hamlat et al. [10], нарастанию гипоперфузии в перивентрикулярных областях. Эти процессы способствуют развитию подкорковой нейродегенерации. Перечисленные процессы находят свое отражение в ЦСЖ в виде биомаркеров повреждения подкорковых структур. Наиболее информативными из них являются NFL и LRG.

Легкие цепи нейрофиламентов (NFL). Нейрофиламенты являются основными структурными элементами нервной клетки, их роль заключается в поддержании калибра аксонов, формы и размера нейронов. Таким образом, они являются критическими для морфологической целостности нейронов и проведения нервных импульсов по нервному волокну. Они состоят из трех субъединиц, различных по молекулярной массе: легких, средних и тяжелых. Легкие цепи нейрофиламентов являются основной субъединицей и могут самособираются. Увеличение уровня NFL в ликворе отражает дегенерацию крупных миелинизированных аксонов. Во многих исследованиях [1, 20] обнаружено повышение уровня NFL у пациентов, страдающих иНТГ, относительно группы контроля. Особый интерес представляет исследование M. Tullberg et al. [23], в ходе которого была обнаружена прямая связь выраженности перивентрикулярного отека, по данным МРТ, с повышением содержания NFL в ликворе. Выявлено, что содержание NFL в ликворе и МР-признаки перивентрикулярного отека после шунтирования когерентно уменьшаются, а более высокий уровень NFL в ликворе коррелирует с более тяжелым течением заболевания. Также титр NFL в ликворе позволяет прогнозировать эффективность ликворошунтирующей операции.

Богатый лейцином α2-гликопротеин (LRG). LRG представляет собой астроцитарный белок, периваскулярная экспрессия которого в мозг увеличивается с возрастом и неспецифическими воспалительными изменениями. LRG содержится во всех клетках головного мозга с наибольшей активностью в глубоких слоях коры. Выявлено, что при иНТГ его содержание увеличивается [14]. LRG не является специфическим биомаркером для иНТГ, однако установлено, что комбинация положительного тап-теста и повышенного содержания LRG позволяет надежно прогнозировать эффект шунтирования.

Наличие биомаркеров повреждений подкорковых структур в чистом виде не подтверждает развитие заболевания, но в совокупности с другими может служить для дифференциации иНТГ и нейродегенеративных заболеваний.

Другие биомаркеры. Существуют и прочие биомаркеры, которые использовались для диагностики иНТГ: основной белок миелина; трансформирующий ростовой фактор β; интерлейкины (1, 6, 10); фактор некроза опухоли-α; трансферрин, однако результаты проведенных исследований являются сомнительными, убедительных доказательств в пользу целесообразности их обязательного исследования при диагностике синдрома Хакима – Адамса нет [20].

Заключение. Определение содержания биомаркеров в ликворе сегодня в нашей стране выполняется преимущественно в научных целях. Вместе с тем в западных странах для диагностики БА люмбальная пункция с исследованием ЦСЖ является обычной процедурой. Множество проведенных исследований доказывают необходимость проведения такого рода диагностики в повседневной практике. Биомаркеры могут использоваться в дополнение к МРТ головного мозга и инвазивным методикам для повышения точности диагностики. Также некоторые биомаркеры и оценка их соотношений могут быть использованы для прогнозирования эффективности шунтирующей операции, но при условии их комплексной оценки, так как ни один биомаркер не обладает абсолютной прогностической точностью в отношении ответа на шунтирование [16].

Ввиду схожести клинических проявлений иНТГ с нейродегенеративными заболеваниями, в частности с БА, на основании анализа литературы мы считаем возможным выделить решающие признаки, которые помогут дифференцировать иНТГ с БА (табл.).

Таблица
Дифференциальная диагностика между иНТГ и БА

Биомаркер	иНТГ	
Аβ-42	↓	БА
sAPPα, sAPPβ, Аβ-38, Аβ-40	↓	↓
t-tau, p-tau	↓	↑

Из таблицы видно, что при иНТГ наблюдается снижение Аβ-42, Аβ-40, Аβ-38, sAPPα, sAPPβ, p-tau и t-tau, в то время как при БА наблюдаются снижение Аβ-42 и увеличение Аβ-40, Аβ-38, sAPPα, sAPPβ, p-tau и t-tau.

Наиболее интересными и перспективными для проведения дальнейшего клинического исследования при иНТГ являются следующие биомаркеры ЦСЖ: Аβ-42, Аβ-40, Аβ-38, sAPPα, sAPPβ, t-tau- и p-tau-белки.

Литература

1. Agren-Wilsson, A. CSF biomarkers in the evaluation of idiopathic normal pressure hydrocephalus / A. Agren-Wilsson [et al.] // Acta Neurol Scand. – 2007. – Vol. 117, № 6. – P. 333–339.
2. Bech, R.A. Shunting effects in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with cerebral and leptomeningeal biopsy findings / R.A. Bech, G. Waldemar, F. Gjerris // Acta Neurochir (Wien). – 1999. – Vol. 141, № 6. – P. 633–6639.
3. Blennow, K. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease / K. Blennow [et al.] // Nat Rev Neurol. – 2010. – Vol. 6, № 3. – P. 131–144.
4. Cabral, D. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus / D. Cabral [et al.] // Alzheimers Dement. – 2011. – Vol. 7, № 5. – P. 509–513.
5. Cole, S.L. The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1 / S.L. Cole, R. Vassar // Mol Neurodegener. – 2007. – Vol. 15. – P. 2–22.
6. Ghosh, S. Diagnosis and prognosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus / S. Ghosh, C. Lipka // Am J Alzheimers Dis Other Dement. – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 583–589.
7. Glenner, G.G. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein / G.G. Glenner, C.W. Wong // Biochem Biophys Res Commun. – 1984. – Vol. 120, № 3. – P. 885–890.
8. Hamlat, A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: theoretical concept of a spinal etiology / A. Hamlat [et al.] // Med Hypotheses. – 2006. – Vol. 67, № 1. – P. 110–114.
9. Hanger, D.P. Mediators of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease / D.P. Hanger, A. Seereeram, W. Noble // Expert Rev Neurother. – 2009. – Vol. 11, № 9. – P. 1647–1666.
10. Hiraoka, K. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community / K. Hiraoka, K. Meguro, E. Mori // Neurol Med Chir (Tokyo). – 2008. – Vol. 48, № 5. – P. 197–199.
11. Jaraj, D. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus / D. Jaraj [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 82, № 16. – P. 1449–1454.
12. Jingami, N. Idiopathic normal pressure hydrocephalus has a different cerebrospinal fluid biomarker profile from Alzheimer's disease / N. Jingami, M. Asada-Utsugi, K. Uemura [et al.] // J Alzheimers Dis. – 2015. – Vol. 45, № 1. – P. 109–115.
13. Karran, E. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics / E. Karran, M. Mercken, B. De Strooper // Nat Rev Drug Discov. – 2011. – Vol. 10, № 9. – P. 698–712.
14. Li, X. Analysis of potential diagnostic biomarkers in cerebrospinal fluid of idiopathic normal pressure hydrocephalus by proteomics / X. Li [et al.] // Acta Neurochir (Wien). – 2006. – Vol. 148, № 8. – P. 859–864.
15. Lins, H. Immunoreactivities of amyloid beta peptide ((1-42)) and total tau protein in lumbar cerebrospinal fluid of patient with normal pressure hydrocephalus // H. Lins [et al.] // J Neural Transm (Vienna). – 2004. – Vol. 111, № 3. – P. 2732–2780.
16. Luikku, A. J. Multimodal analysis to predict shunt surgery outcome of 284 patients with suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. A. J. Luikku [et al.] // Acta Neurochir (Wien). – 2016. – Vol. 158, № 12. – P. 2311–2319.
17. Mattsson, N. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment / N. Mattsson [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 385–393.
18. Nakajima, N. Leucine-rich α -2-glycoprotein is a marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus / M. Nakajima [et al.] // Acta Neurochir (Wien). – 2011. – Vol. 153, № 6. – P. 1339–1346.
19. Picascia, M. A review of cognitive impairment and differential diagnosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus / M. Picascia, [et al.] // Funct Neurol. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 217–228.
20. Pyykkö, O.T. Cerebrospinal fluid biomarker and brain biopsy findings in idiopathic normal pressure hydrocephalus / O.T. Pyykkö [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. 919–974.
21. Roe, C.M. Amyloid imaging and CSF biomarkers in predicting cognitive impairment up to 7.5 years later / C.M. Roe [et al.] // Neurology. – 2013. – Vol. 80, № 19. – P. 1784–1791.
22. Schirinzi T. A clinical and biochemical analysis in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus / T. Schirinzi [et al.] // Front Neurol. – 2015. – Vol. 86, № 6. – P. 6–86.
23. Tullberg, M. Cerebrospinal fluid markers before and after shunting in patients with secondary and idiopathic normal pressure hydrocephalus / M. Tullberg [et al.] // Cerebrospinal Fluid Res. – 2008. – P. 5–9.
24. Visser, P. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study / P. Visser [et al.] // Lancet Neurol. – 2009. – Vol. 8. – P. 619–627.

G.V. Gavrilov, B.G. Adleyba, A.V. Stanishevskiy, B.V. Gaydar, D.V. Svistov, V.Yu. Lobzin, K.A. Kolmakova

The role of cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus

Abstract. Idiopathic normal pressure hydrocephalus is a chronic neurodegenerative diseases, characterized by remodelling of cerebrospinal fluid spaces and manifested by a triad of symptoms: gait disturbances, dementia and impaired urination. For the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus magnetic resonance imaging and invasive tests (tap-test, infusion test, external lumbar drain) are useful. The modern diagnostic option for idiopathic normal pressure hydrocephalus is assessment of cerebrospinal fluid biomarkers. It allows with high accuracy differentiate idiopathic normal pressure hydrocephalus with a number of neurodegenerative diseases and to recruit patients for surgery on time with maximal benefit. Present manuscript summarize results of researches of cerebrospinal fluid biomarkers utility in diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. Detail analysis of role of each biomarker was done. The most important for differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus are following: β -amyloid (42, 40, 38) soluble amyloid precursor proteins (α , β), common and phosphorylated tau-protein.

Key words: normal pressure hydrocephalus, Alzheimer disease, neurodegeneration, dementia, biomarkers, beta-amyloid, tau-protein.

Контактный телефон: +7-911-154-79-94; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Изменение внутренней картины болезни в процессе лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. Изучено отношение взрослых людей, страдающих различными формами заболеваний височно-нижнечелюстного сустава с болевым синдромом, к внутренней картине болезни. Для определения типа отношения пациента к болезни использовали методику «Тип отношения к болезни». Установлено, что у пациентов, страдающих патологией височно-нижнечелюстного сустава, толерантность к жевательной нагрузке чаще была снижена, а морфометрический индекс у 75,7% обследованных был ниже 0,7 у. е. Данные об отношении к болезни, полученные до начала лечения лиц, страдающих заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава, не показали возрастных и половых различий, а также различий с учётом формы патологии височно-нижнечелюстного сустава. Отмечено, что до начала терапии независимо от возраста и пола у лиц, страдающих заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава, отмечались типы отношения к болезни, при которых наблюдалось дезадаптивное поведение с преимущественно интрапсихической направленностью реагирования на болезнь. Так, среди типов отношения к болезни у лиц, страдающих заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава, до лечения чаще выявляли ипохондрический (29,7%), меланхолический (25,9%), неврастенический (10,8%), реже – тревожный (8,1%) и апатический (5,4%) типы. При этом наличие у пациентов психической дезадаптации в связи с патологией височно-нижнечелюстного сустава определяется преимущественно как интрапсихическая направленность реагирования на болезнь. Это проявлялось характерными реакциями по типу раздражительной слабости, тревожным, подавленным, угнетённым состоянием. Проведённое в течение 30–40 суток лечение позволило у 94,6% больных устранить неадекватные реакции на болезнь или значительно улучшить их состояние, однако у 5,4% пациентов в области височно-нижнечелюстного сустава сохранялась слабовыраженная артралгия. Эффективность лечения пациентов составила 72,4%. У пациентов в основном исчезли жалобы на боль в области височно-нижнечелюстного сустава, в том числе при еде и разговоре, уменьшились звуковые феномены в области височно-нижнечелюстного сустава при открывании и закрывании рта. Проведённое комплексное лечение с использованием определенного режима поведения, питания, различных стоматологических лечебно-профилактических мероприятий, упражнений лечебной физкультуры наряду с приёмом нестероидного противовоспалительного препарата «Эторикоксиб» позволило добиться эффекта в 40,3% случаев. При этом у пациентов, страдающих патологией височно-нижнечелюстного сустава, удалось изменить неадекватные реакции на болезнь, устранить выраженные явления психической дезадаптации, а также создать реалистические установки на лечение, способствовать восстановлению широких социальных связей и активного участия в лечении.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, дисфункция, артрозо-артрит, лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава, отношение к болезни, внутренняя картина болезни, реакция пациента на болезнь, стоматологические лечебно-профилактические мероприятия, миогимнастика, окклюзионная реабилитация.

Введение. Особенности личности больного человека играют важную роль в обеспечении эффективного лечения и профилактике рецидивов не только при психосоматической, но и при стоматологической патологии [1, 2]. Поэтому позиция пациента по отношению к своему здоровью и проводимому лечению, а также к врачам и вспомогательному медицинскому персоналу является важным фактором успешности его реабилитации [5]. Известно, что часто встречающиеся заболевания височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) плохо поддаются лечению и очень мучительны для больных [4, 12]. Если у взрослых людей, не имеющих каких-либо профессиональных вредностей, распространённость патологии ВНЧС составляет от 12 до 75%, то у лиц, имеющих профессиональные вредности, её частота возрастает до 95–100% [3, 4]. Так, у лётного состава Вооружённых сил России частота встречаемости патологии

ВНЧС колеблется от 87 до 100% [8]. У пациентов, страдающих заболеваниями ВНЧС, часто наблюдаются рецидивы, проявляющиеся артралгией [6, 13]. Помочь выйти из такого «порочного круга» стоматологическому больному может не только устранение болевого синдрома, но и использование психофармакологических и психотерапевтических методик, направленных на изменение отношения пациента к болезни [7, 11]. Это может изменить не только реакцию на болезнь, но и создать реалистические установки на лечение, восстановление социальных связей в широком их смысле [9, 14], а также профилактику рецидивирования заболевания, которое у взрослых людей часто характеризуется коморбидностью [7, 15]. В то же время изучение отношения к болезни стоматологических больных практически не освещено в доступной отечественной и зарубежной литературе.

Цель исследования. Изучить отношение взрослых людей, страдающих различными заболеваниями ВНЧС, к болезни, а также выявить динамику этого показателя в процессе устранения болевого синдрома с использованием современных фармакологических средств.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 37 взрослых людей (21 мужчина и 16 женщин) в возрасте от 19 до 47 лет, страдающих различными заболеваниями ВНЧС: болевой формой дисфункции ВНЧС (19 (51,4%) человек) и височно-нижнечелюстным артрозо-артритом (8 (48,6%) человек).

Для определения типа отношения пациента к болезни была использована клиническая методика «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ), в которой реализовалась клинико-психологическая типология отношения пациента к болезни, предложенная А.Е. Личко и Н.Я. Ивановым в 1980 г. [9]. Методика предусматривает возможность определения одного из двенадцати типов реагирования: чувствительный (С), тревожный (Т), ипохондрический (И), меланхолический (М), апатический (А), неврастенический (Н), эгоцентрический (Э), паранойяльный (П), анозогнозический (З), дисфорический (Д), эргопатический (Р) и гармоничный (Г), которые выделены в 3 блока: условно-адаптивный (I), интрапсихически-дезадаптивный (II) и интерпсихически-дезадаптивный (III) [7]. Тип отношения к болезни определяли дважды: до и после лечения.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий предусматривал определенный режим поведения и питания пациента [7, 15], санацию полости рта, нормализацию окклюзионных взаимоотношений между рядами челюстей путём устранения преждевременных контактов между зубами челюстей (супраконтакты), выравнивания окклюзионной кривой путём избирательного шлифования зубов (окклюзионная реабилитация), ночного ношения подбородочно-теменной повязки и эластичной каппы, изготовленной по общепринятым рекомендациям [8, 7], а также медикаментозной терапии (эторикоксиб по 60–90 мг 1 раз в день в течение 2–3 недель) и упражнений лечебной физической культуры [8, 7].

Толерантность ВНЧС к жевательной нагрузке устанавливали по методике А.К. Иорданишвили и др. [4, 5] путём определения морфометрического индекса. При клиническом анализе степени тяжести патологии ВНЧС и степени тяжести её течения использовали общепринятую методику [4, 5]. Клиническую оценку эффективности лечения заболеваний ВНЧС осуществляли по методике А.К. Иорданишвили и др. [3, 10]. Для выявления звуковых феноменов в области ВНЧС использовали электронный стетофонендоскоп (рис. 1). Данные аускультации были также необходимы для оценки степени тяжести течения патологии ВНЧС и оценки эффективности проводимого лечения.

Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан с использованием специализированного пакета для статистического



Рис. 1. Выполнение аускультации ВНЧС с помощью электронного стетофонендоскопа

анализа – «Statistica for Windows v. 6.0» Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Все пациенты предъявляли жалобы на боль или чувство дискомфорта в области ВНЧС. При пальпации ВНЧС определялись болевые точки, в том числе при пальпации ВНЧС через наружный слуховой проход. У 15 (40,5%) человек диагностирована патология ВНЧС лёгкой степени, у 10 (27%) – средней степени, у 12 (32,5%) – тяжёлой степени. У всех пациентов были выявлены звуковые феномены в области ВНЧС с одной или обеих сторон, которые определялись как с помощью стетофонендоскопа, так и без него. Выявлено, что у пациентов, страдающих патологией ВНЧС, толерантность к жевательной нагрузке чаще была снижена ($p \leq 0,05$), а морфометрический индекс у 28 (75,7%) человек был ниже 0,7 у. е. Данные об отношении к болезни, полученные до начала лечения лиц, страдающих заболеваниями ВНЧС, не показали возрастных и половых различий, а также различий с учётом формы патологии ВНЧС. Поэтому результаты исследования при их анализе были объединены без учёта возраста, пола и формы заболевания (рис. 2).

До начала терапии независимо от возраста и пола у лиц, страдающих заболеваниями ВНЧС, отмечались типы отношения к болезни, входящие преимущественно (73%) во второй блок. При таком отношении к болезни эмоционально-аффективная сфера отношений у данных лиц проявляется в дезадаптивном поведении, для которого характерны реакции по типу раздражительной слабости и тревожного состояния. У больных, страдающих заболеваниями ВНЧС с болевым компонентом, психическая дезадаптация в связи с болезнью отличалась интрапсихической направленностью реагирования на болезнь.

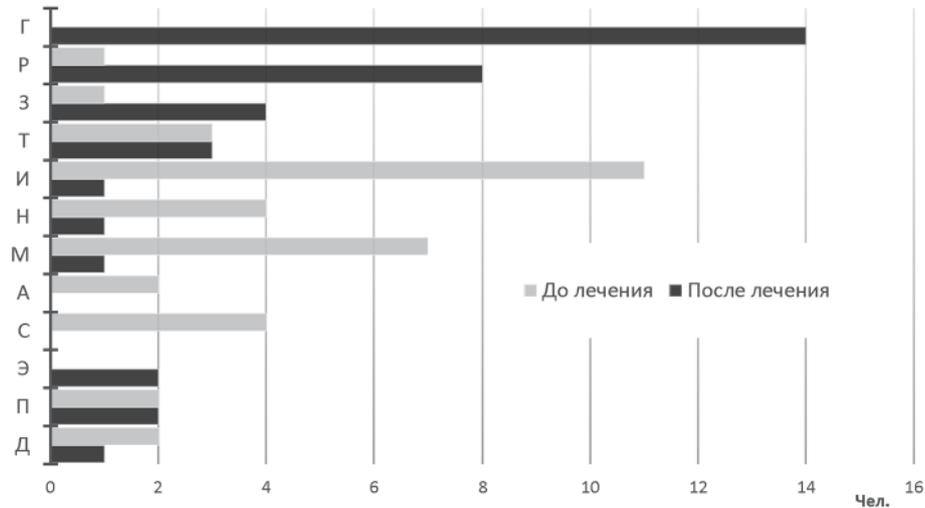


Рис. 2. Частота встречаемости различных типов отношения к болезни среди пациентов, страдающих заболеваниями ВНЧС, до и после комплексного лечения

Так, среди типов отношения к болезни у лиц, страдающих заболеваниями ВНЧС, до лечения (рис. 3) наиболее часто выявляли ипохондрический (29,7%), меланхолический (25,9%), неврастенический (10,8%), реже – тревожный (8,1%) и апатический (5,4%) типы. При этом наличие у пациентов психической дезадаптации в связи с патологией ВНЧС преимущественно имеет характер интрапсихической направленности реагирования на болезнь.

При ипохондрическом типе отношения к болезни у пациентов отмечалось чрезмерное сосредоточение на субъективных и других неприятных ощущениях, связанных с наличием височно-нижнечелюстной артралгии, при сочетании желания лечиться и неверия в успех последнего. Меланхолический тип отношения к болезни характеризовался удрученностью пациентов, неверием в возможное устранение этой патологии в связи с длительным течением заболевания при

сравнительно удовлетворительном их общем самочувствии. При неврастеническом типе отношения к болезни пациенты, страдающие заболеваниями ВНЧС, были раздражительны, нетерпеливы и из-за наличия болевого синдрома настаивали на скорейшем начале лечения. У лиц с тревожным типом отношения к болезни отмечено желание получения дополнительной информации об имеющемся у них заболевании ВНЧС и способах его лечения, а также поиск «авторитета» для «более профессионального» лечения патологии ВНЧС. Лица с апатическим типом отношения к болезни проявляли некоторое безразличие к своей судьбе, а также возможности и исходу лечения имеющейся у них патологии. У них наблюдались вялость и апатия в поведении, профессиональной деятельности, а также межличностных отношениях.

У 8 (21,6%) больных, страдающих заболеваниями ВНЧС, типы внутренней картины болезни по

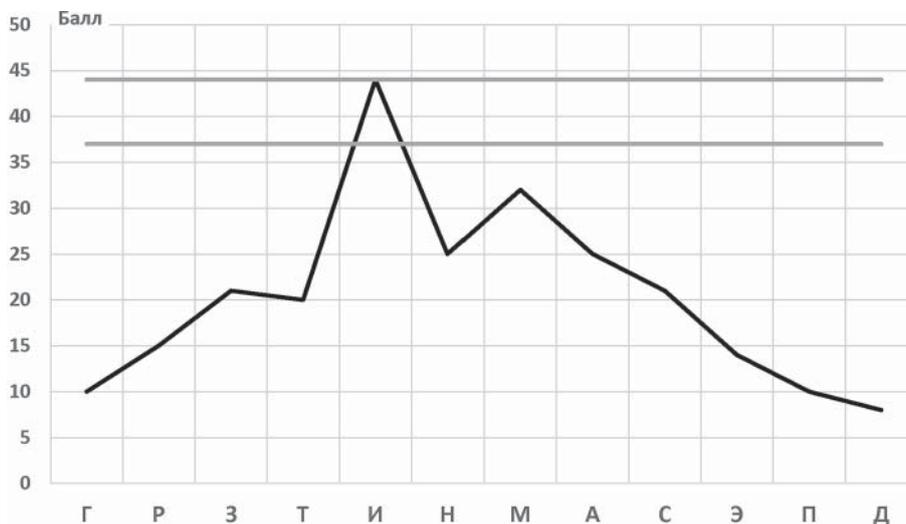


Рис. 3. Типы отношения к болезни у больных, страдающих дисфункцией ВНЧС, до лечения

методике ТОБОЛ формировались в 3-й блок. Среди них у 4 (10,8%) человек определен сенситивный, у 2 (5,4%) – паранойяльный, у 2 (5,4%) – дисфорический (агрессивный) типы отношения к болезни. Для лиц с сенситивным типом отношения к болезни характерна озабоченность возможными неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведения об их болезни, чрезмерная ранимость, а также колебания настроения, связанные с межличностными контактами. При паранойяльном типе характерна подозрительность и настороженность больных к разговорам о себе, лечению и процедурам. Такие пациенты способны приписывать возможные осложнения лечения или побочные действия лекарственных веществ халатности или злему умыслу врачей и другого медицинского персонала. Для лиц, имеющих дисфорический (агрессивный) тип отношения к болезни, было характерно гневливо-мрачное, озлобленное настроение, ненависть к здоровым людям, в том числе близким и родным.

У 2 (5,4%) пациентов, страдающих заболеваниями ВНЧС лёгкой степени, отмечены варианты отношения к болезни (методика ТОБОЛ) по первому блоку, при которых психическая и социальная адаптация существенно не нарушаются. У 1 (2,7%) больного отмечен эргопатический тип отношения к болезни, для которого характерно стеничное, подчас одержимое отношение к работе, то есть «уход от болезни в работу», а также стремление, несмотря на тяжесть заболевания, продолжать свою профессиональную деятельность. Ещё у 1 (2,7%) больного определён анозогнозический тип отношения к болезни, для которого характерно отбрасывание мысли о наличии болезни и возможных её последствиях, вплоть до отрицания очевидного. Заметим, что при типах отношения к болезни, входящих в первый блок, выраженные явления психической дезадаптации у пациентов отсутствуют. В то же время у таких пациентов может отмечаться снижение критичности к своему здоровью, преуменьшение значения заболевания вплоть до полного его вытеснения, иногда проявляющееся поведенческими нарушениями рекомендуемого врачом режима жизни, «уходом» в работу, реже – отрицанием факта заболевания.

Проведённое в течение 30–40 суток лечение позволило у 35 (94,6%) больных устранить или значительно улучшить их состояние, но у 2 (5,4%) пациентов в области ВНЧС сохранялась слабовыраженная артралгия.

Эффективность лечения пациентов составила 72,4%. У пациентов в основном исчезли жалобы на боль в области ВНЧС, в том числе при еде и разговоре, уменьшились звуковые феномены в области ВНЧС при открывании и закрывании рта (рис. 4).

У одного из пациентов с сохранившимся слабовыраженным болевым синдромом в области ВНЧС после завершения курса лечения определялся тревожный, а у другого – дисфорический тип отношения к болезни.

Среди пациентов с хорошим результатом лечения патологии ВНЧС у 26 (74,3%) отмечались типы отношения к болезни (методика ТОБОЛ), входящие в первый блок (рис. 5). У 5 (14,3%) человек сохранились типы отношения к болезни, входящие во второй блок: тревожный (2 (5,7%) человека), ипохондрический (1 (2,7%) человек), неврастенический и меланхолический (по одному человеку). У 2 (5,7%) человек сохранился паранойяльный тип, ещё у 2 (5,7%) больных выявлен эгоцентрический тип, который не определялся до лечения. Для лиц с эгоцентрическим (истероидным) типом отношения к болезни было характерно выставление напоказ своих страданий, а также поиск выгод в связи с существующим заболеванием.

Графическое отображение типов отношения к болезни у пациентов, страдающих заболеваниями ВНЧС, после комплексного лечения представлено на рисунке 6.

Заключение. Учитывая наличие трёх типов внутренней картины болезни (согласно методике ТОБОЛ), формирующих три блока, больные, страдающие заболеваниями ВНЧС с выраженным болевым синдромом, имеют высокие показатели во втором блоке, для которого характерна интрапсихическая направленность личностного реагирования на заболевание, обуславливающая нарушения социальной адаптации пациентов. Комплексное лечение данной категории пациентов позволило в 40,3% случаев достигнуть эффекта: у 94,6% пациентов – устранить болевой синдром в области ВНЧС, у 5,4% – добиться заметного клинического улучшения, изменить неадекватные реакции на болезнь, устранить выраженные явления психической дезадаптации, создать реалистические установки на лечение, способствовать восстановлению широких социальных связей и активного участия в лечении.

Считаем, что полученные сведения о типе отношения пациентов, страдающих хронической тяжелой

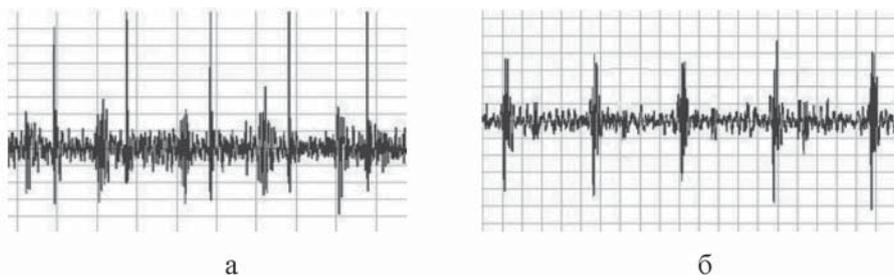


Рис. 4. Фонограмма ВНЧС при движении нижней челюсти пациента С. 39 лет: а – до лечения; б – после лечения



Рис. 5. Типы отношения к болезни у пациентов, страдающих дисфункцией ВНЧС, после лечения

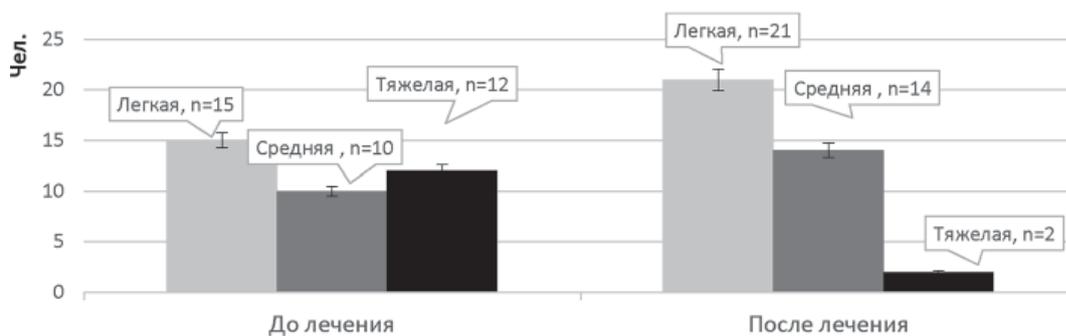


Рис. 6. Степень тяжести течения заболеваний ВНЧС до и после завершения лечения

и мучительной патологией ВНЧС, имеют выраженное прикладное значение, суть которого заключается в том, что достижение положительного лечебного результата и успешная реабилитация лиц, страдающих височно-нижнечелюстной артралгией, возможна только при изменении отношения пациента к болезни, особенно при втором и третьем типах отношения к болезни, для чего необходимо привлечение к реабилитации таких пациентов клинического психолога или психотерапевта.

Литература

1. Заборовский, К.А. Психофизиологический статус людей пожилого и старческого возраста, страдающих заболеваниями слюнных желёз / К.А. Заборовский, В.В. Лобейко, А.К. Иорданишвили // Курск. науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». – 2014. – № 3. – С. 47–54.
2. Ильин, Е.П. Психофизиология состояний человека / Е.П. Ильин. – СПб.: Питер, 2005. – 412 с.
3. Иорданишвили, А.К. Применение электронного фонендоскопа-стетоскопа в стоматологической артрологии / А.К. Иорданишвили, А.И. Потапов, Д.Н. Бобунов // Институт стоматологии. – 2006. – № 1 (30). – С. 92–93.
4. Иорданишвили, А.К. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста / А.К. Иорданишвили, Л.Н. Солдатов, Г.А. Рыжак. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 134 с.
5. Иорданишвили, А.К. Оценка стоматологической реабилитации пациентов старшей возрастной группы с патологией височно-нижнечелюстного сустава / А.К. Иорданишвили, В.В. Самсонов, А.А. Поленс // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 4 (36). – С. 65–68.
6. Иорданишвили, А.К. Возрастные изменения жевательно-речевого аппарата / А.К. Иорданишвили. – СПб.: Человек, 2015. – 140 с.
7. Иорданишвили, А.К. Оптимизация диагностики и оценки эффективности лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц в стоматологической практике / А.К. Иорданишвили [и др.] // Вестн. СЗГМУ. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 31–37.
8. Комплексное лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у людей старших возрастных групп / А.К. Иорданишвили [и др.] // Институт стоматологии. – 2012. – № 4 (61). – С. 46–48.
9. Личко, А.Е. Медико-психологическое обследование соматических больных / А.Е. Личко, Н.Я. Иванов // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. – 1980. – № 8. – С. 1195–1198.

10. Патент на полезную модель № 75927 Российская Федерация от 10.09.2008г., МПК А61Н23.00. Устройство для диагностики заболеваний височно-нижнечелюстного сустава / А.К. Иорданишвили [и др.]; опублик. 20.01.2009. – Бюлл. № 02. – С. 37.
11. Судаков, К.В. Индивидуальность эмоционального стресса / К.В. Судаков // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 2. – С. 4–12.
12. Farman, A.G. The basics of maxillofacial cone beam computed tomography / A.G. Farman, W.C. Scarfe // Seminars in Orthodontics. – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 2.
13. Helkimo, M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state / M. Helkimo // Swed. Dent. J. – 1977. – Vol. 67. – P. 101–121.
14. Helkimo, M. Epidemiological surveys of dysfunction of the masticatory system / M. Helkimo // Temporomandibular Joint and Dysfunction. – Copenhagen: Munksgaard, 1979. – P. 175–192.
15. Martinmäki, K. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on heart / K. Martinmäki [et al.] // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. – 2006. – Vol. 290 (2). – P. 640–647.

A.A. Serikov, A.K. Iordanishvili

Changes in the internal diseases picture during of the temporomandibular joint disease treatment

Abstract. *The attitudes of adults suffering from various forms of diseases of the temporomandibular joint with pain syndrome to the internal picture of the disease have been studied. To determine the type of attitude of the patient to the disease, the «Type of attitude towards the disease» method was used. It was established that in patients suffering from temporomandibular joint pathology, the tolerance to chewing load was often reduced, and the morphometric index of 75,7% of the people surveyed was below 0,7 in u. e. Data on attitudes to the disease obtained prior to the treatment of persons suffering from temporomandibular joint diseases, did not show age and gender differences, as well as differences, taking into account the form of the pathology of the temporomandibular joint. It was noted that prior to the start of therapy, regardless of age and gender in persons suffering from temporomandibular joint diseases, types of attitudes toward the disease were observed, in which maladaptive behavior was observed with a predominantly intrapsychic response to the disease. Thus, among the types of attitudes towards the disease, patients suffering from temporomandibular joint diseases before treatment were more likely to have hypochondria (29,7%), melancholic (25,9%), neurasthenic (10,8%) and less often – alarming (8,1%) and apathetic (5,4%) types. At the same time, the presence in patients of mental maladjustment in connection with the pathology of the temporomandibular joint is marked primarily by an intrapsychic orientation of the response to the disease. This was manifested by characteristic reactions of the type of irritable weakness, anxious, depressed, and depressed. The treatment carried out within 30–40 days, allowed eliminating or significantly improving their condition in 94,6% of patients, but in 5,4% of patients, mild arthralgia remained in the temporomandibular joint. Patient treatment efficacy was 72,4%. Patients mostly had complaints about pain in the temporomandibular joint, including when eating and talking, and decreased sound phenomena in the temporomandibular joint when opening and closing the mouth. Comprehensive treatment with the use of behavior and nutrition, various dental treatment and preventive measures, exercise therapy exercises, as well as non-steroidal anti-inflammatory drug etoricoxib, made it possible to achieve effective treatment in 40,3% of cases. At the same time, patients suffering from the temporomandibular joint pathology were able to change inadequate reactions to the disease, eliminate the pronounced phenomena of mental maladjustment, as well as create realistic treatment settings for them, help restore broad social connections and actively participate in treatment.*

Key words: *temporomandibular joint, dysfunction, arthrosis-arthritis, treatment of diseases of the temporomandibular joint, attitude to the disease, internal picture of the disease, patient's response to the disease, dental therapeutic and preventive measures, myogymnastics, occlusive rehabilitation.*

Контактный телефон: +7-981-897-83-58; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Ю.С. Малов, А.Н. Кучмин,
И.М. Борисов, А.М. Малова

Диастола желудочков в норме и при сердечной недостаточности

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Сердце обладает большими возможностями осуществлять свою деятельность в зависимости от возникших условий. Это обеспечивается высокой вариабельностью диастолы желудочков. Продолжительность диастолы в основном определяет частоту сердечных сокращений. Диастола желудочков у здоровых людей в покое продолжительнее систолы, а их отношение составляет 1,618 («золотая» пропорция), что свидетельствует о гармоничной работе сердца. При увеличении частоты сердечных сокращений время диастолы уменьшается. Максимальная физическая нагрузка вызывает укорочение времени диастолы в 4,236, а систолы – всего в 1,618 раза. Разница составляет 2,618. Укорочение фаз сердечного цикла и нарастание частоты сердечных сокращений происходит не линейно, а по принципу «золотой» пропорции и последовательностей чисел Фибоначчи. Такой механизм возвращает работу сердца в покое в первоначальное состояние, т. е. происходит превращение системы в саму себя (преобразование симметрии). У больных хронической сердечной недостаточностью длительность диастолы в покое уменьшается по сравнению со здоровыми. При сердечной недостаточности III и IV функционального класса диастолическое время становится короче, чем систола. Увеличение частоты сердечных сокращений сопровождается дальнейшим укорочением диастолы желудочков. Величина её укорочения находится в прямой зависимости от выраженности сердечной недостаточности. Процесс укорочения диастолы у больных хронической сердечной недостаточностью происходит быстрее, чем у здоровых людей. У больных нарушается соотношение фаз сердечного цикла: происходит удлинение систолы и укорочение диастолы относительно кардиоцикла, что является показателем сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердце, желудочки, систола, диастола, кардиоцикл, «золотая» пропорция, преобразование симметрии, сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция.

Введение. Сократимость – способность сердечной мышцы сокращаться и расслабляться. Она лежит в основе сократительной (насосной) функции миокарда и состоит из двух взаимозависимых фаз: систолы (сокращения) и диастолы (расслабления) [2]. «Диастола без систолы бессмысленна, а систола без диастолы невысказана». Они составляют сердечный цикл, который представляет основу деятельности сердца. Благодаря этим чередующимся состояниям сердце перемещает кровь из венозного русла в артериальное, обеспечивая органы и ткани всего организма кислородом и питательными веществами.

Неразрывная связь этих фаз сердечного цикла проявляется в симметричности изоволюмического расслабления и сокращения. Чем длительнее диастола наполнения, тем больше сила сокращения (проявление закона Франка – Старлинга). Скорость расслабления миокарда возрастает пропорционально силе и амплитуде сокращения. Удлинение систолы приводит к увеличению времени изоволюмического расслабления. Продолжительность диастолы желудочков определяет необходимое условие их диастолического наполнения кровью. Важно, что отношения временных показателей этих фаз между собой и кардиоциклом у здоровых людей при оптимальной работе сердца представляют «золотую» пропорцию (ЗП) [19, 20].

Что касается систолы, то этот процесс достаточно понятен. Систола – сокращение мышцы сердца, определяемое одновременным образованием взаимосвязей белков актина и миозина, силой, возникающей при этих взаимодействиях, временем связывания данных белков и их диссоциацией, то есть скоростью сокращения желудочков [3]. Чем больше связей актина с миозином возникает одновременно, тем больше сила сокращения сердечной мышцы.

Нарушение этих связей, неодновременное их образование уменьшают силу сокращения, увеличивают продолжительность систолы желудочков и сокращают время диастолы. Удлинение контрактильного процесса указывает на нарушение сократительной способности миокарда [9]. Систола и систолическая функция – понятия однозначные.

Диастола – это сложный процесс расслабления сердечной мышцы, состоящий из постдиастолического интервала продолжительностью 0,04 с и нескольких фаз диастолы: фазы изоволюмического расслабления длительностью 0,08 с, фазы быстрого заполнения желудочков кровью (0,08 с), фазы медленного заполнения (0,17 с) и систолы предсердий (0,09 – 0,1 с). В формировании диастолы в основном принимают активное участие механизмы релаксации сердечной мышцы и градиент давления в полостях сердца (предсердия – желудочки), что обеспечивает заполнение кровью желудочков [5, 11].

Релаксация желудочков включает в себя изоволюмическое расслабление, растяжение эластических структур миокарда, сжатых во время систолы (пассивная часть релаксации), и расширение камер желудочков при заполнении их кровью. Изоволюмическое расслабление – энергозатратная фаза, зависящая от скорости актин-миозиновых диссоциаций. Их скорость определяется аффинностью тропонина С к ионам Ca^{++} , концентрацией кальция в свободном пространстве вокруг миофиламентов и скоростью перемещения его в саркоплазматический ретикулум [3, 11].

Наряду с расслаблением сердечной мышцы в диастолу происходит наполнение желудочков кровью. Этот процесс состоит из фазы быстрого наполнения, фазы медленного наполнения (диастазис) и фазы активного наполнения (систола предсердий). Диастола включает расслабление, всасывание, наполнение и сокращение предсердий.

Диастола и диастолическая функция – понятия неоднозначные. Под диастолической функцией желудочков подразумевают их способность принимать в себя количество крови, необходимое для поддержания адекватного сердечного выброса при среднем венозном давлении, не превышающем 12 мм рт. ст. [14]. По сути дела, она отражает только свойство желудочков заполняться кровью. Хотя в это же время происходит ряд процессов, готовящих миокард к сокращению.

К тому же для оценки диастолической функции желудочков чаще всего используются скоростные показатели трансмитрального кровотока и снижения скорости движения фиброзного кольца митрального клапана и не учитываются временные параметры. Скоростные данные позволяют лишь косвенно судить о нарушении диастолической функции (диастолической дисфункции). Изменение параметров трансмитрального кровотока является очень чувствительным, но малоспецифическим маркером заболеваний сердца.

Понятие диастолы более широкое, чем диастолическая функция, так как она подразумевает, кроме релаксации желудочков, заполнения их кровью, метаболические процессы, обеспечивающие выработку энергетических ресурсов, необходимых для следующего сокращения желудочков.

В период диастолы в сердце происходят и другие важные процессы. Так, 70–80% коронарного кровотока приходится на период диастолы [11]. Для осуществления диастолы требуется время.

Фактор времени – это центральная характеристика многих свойств сердечной мышцы и сердца в целом. Работа его как системы характеризуется временными показателями. В первую очередь это касается кардиоцикла, систолы и диастолы. Соотношения их у здоровых людей в покое составляют ЗП [19, 20]. Нами [8] установлено, что при работе сердца с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 55 уд/мин у мужчин и 65 уд/мин у женщин продолжительность систолы близка к 0,382 с, а длительность диастолы – к 0,618 с. Это числа ЗП.

Диастола у здоровых людей в состоянии оптимальной работы сердца занимает большую часть времени кардиоцикла. Отношения длительности систолы ко времени диастолы и последнего к продолжительности кардиоцикла, близкие к 0,618, наблюдаются у женщин при ЧСС 55 уд/мин и у мужчин при 65 уд/мин. При этих ЧСС продолжительность диастолы превышает длительность систолы в 1,618 раза [6].

Каждое звено в системе сердца начиная от субклеточных элементов кардиомиоцитов до всей сердечной мышцы здорового человека имеет оптимальную организацию по ЗП и оптимальные преобразования «золотых» отношений при физической нагрузке. За счёт ЗП сердцу удается достичь такого сопряжения с сосудистой системой, при котором его функция осуществляется с минимальными затратами мышечной массы и энергии [20].

«Золотые» числа – гаранты оптимальной деятельности сердца, наиболее экономичной с точки зрения затрат энергии и живого вещества, временных соотношений кардиоцикла [20]. Они и их отношения являются инвариантами, т. е. постоянными величинами, которые определяют структуру и функцию сердца и могут быть использованы в качестве контрольных показателей [6].

При физической нагрузке возникает асимметрия структур кардиоцикла, происходит нарушение временных соотношений фаз сердечного цикла, которые характеризуют процесс преобразования (преобразование симметрии). При возвращении сердца к оптимальному режиму работы временные соотношения фаз и кардиоцикла восстанавливаются.

Деятельность сердца, как и любой другой системы, не может существовать без принципов инвариантности и определенных групп преобразований [16]. Наличие элементов инвариантности позволяет говорить о симметрии системы сердца, т. е. о его гармоничности работы. Симметрия – это категория, обозначающая переход объектов в самих себя и друг в друга при осуществлении над ними определенных преобразований.

Симметрия связана с инвариантами, постоянными величинами или отношениями в объекте, относительно которых происходят изменения [16, 20]. В системе сердца такими инвариантами являются отношения фаз и кардиоцикла.

Симметричный подход подразумевает участие чисел Фибоначчи и порожденной ими ЗП в процессах преобразования структур сердца. Деление последующего числа на предыдущее данного ряда дает отношение, близкое к ЗП. В пределы физиологического функционирования сердца входят числа, относящиеся к рекуррентному ряду Фибоначчи или его модификации (последовательности Люка).

Таковыми числами, входящими в последовательности Фибоначчи, у женщин являются 55, 89, 144, у мужчин – 65, 105, 170, принадлежащие ряду Люка. Их взаимоотношения между собой представляют ЗП. Первые и последние числа окаймляют период физиологического функционирования сердца, средние делят его на 2 равных временных отрезка [8, 10].

Преобразование симметрии проявляется всякий раз тогда, когда требуется усиление работы сердца: при физической нагрузке или воздействии других факторов, приводящих к увеличению ЧСС. Это сопровождается уменьшением продолжительности сердечного цикла и его фаз. При нагрузке они изменяются по-разному. Быстрее всех укорачивается диастола желудочков, за ней следует кардиоцикл, и меньше всего сокращается время систолы.

Впервые увеличение скорости сокращения и расслабления на изолированном сердце при возрастании ЧСС с 60 до 240 уд/мин (ритмодиастолическая зависимость) отметил М.Г. Удельнов [15]. Отношения между скоростью расслабления и параметрами сокращения оказались увеличенными в 2,5 раза. Скорость релаксации миокарда возрастала в гораздо большей степени, чем скорость и амплитуда сокращений. Более быстрое укорочение диастолы при физической нагрузке – хорошо известный факт, но суть его остается не до конца раскрытой.

Такой характер изменений позволяет во время короткой диастолы обеспечивать сохранение достаточно длительной паузы для заполнения желудочков кровью. Известно, что в фазу быстрого наполнения в желудочки поступает 75–80% крови [5]. Данный механизм сердца способен поддерживать определенное время на необходимом уровне кровоснабжение органов и тканей организма.

Временные показатели диастолы и ее фаз у больных, страдающих заболеваниями сердца, недостаточно исследованы. Основная масса работ посвящена изучению диастолической функции и её нарушению (дисфункции) с целью обоснования наличия у больных сердечно-сосудистой патологией диастолической дисфункции как основы диастолической сердечной недостаточности [21, 28]. Оценка диастолической недостаточности производится в основном по скоростным показателям трансмитрального кровотока [5, 14, 21, 28], что не в полной мере отражает диастолу. Характер изменений временных параметров диастолы и её фаз нуждается в дополнительных исследованиях.

Цель исследования. Изучить характер временных показателей диастолы желудочков в норме и при сердечной недостаточности в оптимальном режиме работы сердца и при физических нагрузках.

Материалы и методы. Обследованы 45 здоровых (26 мужчин и 19 женщин) и 98 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью (ГБ) с проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–III функциональных классов (ФК). Среди больных было 72 мужчины и 26 женщин. Возраст здоровых составил от 20 до 32 лет, больных – от 43 до 68 лет. Временные параметры сердечного цикла и его фаз оценивались по величине интервала R–R, систолы желудочков – по продолжительности интервала Q–T, диастолы желудочков – по длительности интервала T–Q электрокардиограммы (ЭКГ). ЭКГ у здоровых людей записывалась в покое и во время

максимальной физической нагрузки, у 52 больных – в покое и при субмаксимальной физической нагрузке, проводимой для выявления скрытой ишемии миокарда. У 46 больных осуществлялось суточное ЭКГ-мониторирование. Всем больным проводилась эхокардиография.

У здоровых людей при максимальной физической нагрузке отмечено наибольшее укорочение диастолы. Так, при увеличении числа сердечных сокращений у женщин с 55 до 144 уд/мин и у мужчин с 65 до 170 уд/мин (диапазоны ЧСС физиологического функционирования сердца) продолжительность диастолы уменьшилась в 4,236 раза, тогда как длительность кардиоцикла сократилась в 2,618, а систолы – в 1,618 раза. Фаза диастолы, по сравнению с систолой, сокращалась быстрее в 2,618 раза.

Данные числа являются не простыми, а иррациональными и представляют собой ЗП, возведенную в разную степень: $1,618^3$; $1,618^2$ и $1,618$. Они указывают на то, что изменение временных показателей кардиоцикла и его фаз происходит в геометрической прогрессии по принципу «золотого» сечения.

Установлено, что при максимальной ЧСС (144 уд/мин у женщин и 170 уд/мин у мужчин) соотношение фаз и сердечного цикла вновь приобретает свойства ЗП. Только отношение между систолой и кардиоциклом составляет 0,618, между диастолой и кардиоциклом – 0,382, между систолой и диастолой – 1,618. Рост ЧСС больше указанных чисел влечет за собой нарушение аффинной симметрии (ЗП) между систолой, диастолой и кардиоциклом [7].

По данным Е.В. Елисеева [4], укорочение диастолы желудочков осуществляется за счет сокращения времени отдельных ее фаз. Продолжительность протодиастолического интервала и фазы быстрого наполнения кровью желудочков при нагрузке не изменяются. Время изоволюмического расслабления, фазы медленного наполнения и систолы предсердий сокращаются.

При физической нагрузке увеличение ЧСС происходит не линейно, а дискретно. За первый отрезок времени нагрузки ЧСС увеличилась на 34 сокращения сердца у женщин и на 40 у мужчин, во второй – соответственно на 55 у женщин и на 65 у мужчин. Прирост ЧСС происходит по принципу последовательности чисел Фибоначчи. Данные числа соотносятся между собой в ЗП и отражают целочисленность в организации сердца.

Совокупность обеих закономерностей проявляется в строении и функционировании сердца здорового человека. Она обеспечивает нормальную работу сердца при разных условиях деятельности организма. Такой принцип нарастания ЧСС позволяет сердцу в период покоя возвращаться к исходному уровню, т. е. к тому ритму, при котором соотношения систолы, диастолы и кардиоцикла составляют ЗП [6].

В отличие от здоровых людей у больных ХСН эти закономерности нарушаются. Это проявляется изменением временных показателей диастолы и ее фаз,

а также её отношения к кардиоциклу в покое. Ранее нами [9] установлено, что у больных ХСН происходит укорочение диастолы, которое зависит от степени выраженности данного синдрома. При ЧСС от 60 до 80 уд/мин у больных ХСН III и IV ФК диастола становилась короче систолы. Продолжительность диастолы у них, по сравнению со здоровыми людьми, уменьшается на 36%.

Подобные данные получены у большинства больных ХСН, у которых проводилась физическая нагрузка для выявления ишемии миокарда. В покое у них наблюдалось укорочение диастолы желудочков. Только у 20% больных ХСН I ФК длительность диастолы желудочков соответствовала контрольным величинам. У остальных больных время её было укорочено в среднем на 9,8%. Уменьшение длительности диастолы желудочков (на 18,2%) отмечено у всех больных ХСН II ФК и еще больше (на 38%) – у больных ХСН III ФК [10].

Таким образом, у больных ХСН в покое установлено уменьшение времени диастолы желудочков, зависящее от степени выраженности ХСН. Чем выше класс ХСН, тем короче становилась диастола желудочков.

Из временных параметров фаз диастолы наиболее исследованными у больных оказалось время изоволюмического сокращения (ВИВР) и замедленного кровотока. Результаты исследований этих показателей настолько разноречивы, что невозможно прийти к какому-либо выводу. У больных с одинаковой патологией наблюдалось как увеличение, так и их уменьшение [17].

По нашим данным, у больных ХСН в покое ВИВР изменялось в зависимости от выраженности данного синдрома. У больных ХСН I и II ФК выявлена тенденция к увеличению ВИВР до $97,1 \pm 11,3$ мс при норме $88 \pm 10,6$ мс, а у больных ХСН III ФК достоверное его увеличение составило $117 \pm 9,7$ мс. Можно полагать, что увеличение ВИВР у больных ХСН I, II ФК обусловлено удлинением систолы желудочков, а у больных ХСН III ФК, скорее всего, увеличением жесткости миокарда [23].

Рост ЧСС у больных ХСН, как и у здоровых, вызывает укорочение диастолы и ВИВР. В связи с тем, что у больных проводилась субмаксимальная физическая нагрузка, оценка результатов осуществлялась путем сравнения показателей больных и здоровых лиц при одной и той же ЧСС.

Укорочение диастолы желудочков у больных происходит быстрее, чем у здоровых лиц. При увеличении ЧСС с 65 до 133 уд/мин у больных мужчин диастола сокращалась в 3,5 раза, у здоровых – в 2,8 раза, у женщин, соответственно, в 3,9 и 3,1 раза ($p \leq 0,05$).

Более быстрое укорочение диастолы желудочков у больных, с одной стороны, обусловлено увеличением ЧСС, с другой – более короткой стартовой диастолой, которая зависела от степени выраженности ХСН. При одной и той физической нагрузке длительность диастолы уменьшилась у больных ХСН I ФК на 16,7 %, II ФК – на 33,5 % и III ФК – на 87 % [7].

Следовательно, укорочение диастолы желудочков у больных связано как с увеличением ЧСС, так и с тя-

жестью течения ХСН. Чем тяжелее протекает ХСН, тем быстрее укорачивается диастола желудочков. По изменению длительности диастолы желудочков можно судить о ХСН и степени её выраженности у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Увеличение ЧСС у этих больных при нагрузке сопровождается уменьшением ВИВР. При субмаксимальной нагрузке оно уменьшается с 103 ± 12 до $61,6 \pm 5,2$ мс ($p \leq 0,05$). Сокращение ВИВР является одним из механизмов укорочения диастолы желудочков при увеличении ЧСС. Продолжительность диастолы, по-видимому, может уменьшаться также за счет сокращения времени медленного наполнения и систолы предсердий. Эта фаза диастолы у больных может полностью отсутствовать [17].

Длительность диастолы зависит от продолжительности систолы желудочков. Систола желудочков при нарастании ЧСС увеличивается относительно кардиоцикла, что приводит к укорочению диастолы, а укорочение систолы при брадикардии сопровождается увеличением продолжительности диастолы.

При проведении суточного ЭКГ-мониторирования у больных ХСН I ФК во время ночного сна при ЧСС 40–50 уд/мин удлиняется диастола и укорачивается систола. Отношения продолжительностей систолы, диастолы и кардиоцикла приближались к ЗП, что говорит об оптимизации работы сердца в этот период. Укорочение систолы и удлинение диастолы желудочков наблюдается у ряда больных при эффективном лечении ХСН [6]. У больных ХСН сердечный ритм в покое повышается и сердце работает в усиленном режиме.

Продолжительность диастолы – необходимое условие наполнения желудочков кровью. Изменение длительности диастолы желудочков влияет на функциональную деятельность сердца. Укорочение её приводит к нарушению сократительной функции миокарда. В основе этого, по-видимому, лежат нарушение энергообеспечения, утилизации энергии в аппарате кардиомиоцитов и нарушение в системе ионного транспорта [22].

Укорочение диастолы всегда сопровождается увеличением систолического времени желудочков, и наоборот, так как эти фазы составляют сердечный цикл. Временные изменения фаз сердечного цикла зависят полностью друг от друга. При изучении фаз кардиоцикла более чем у 500 больных ХСН выявлено нарушение временных показателей как систолы, так и диастолы. Величина отклонений их от нормативных параметров зависела от степени выраженности ХСН и ЧСС.

До сих пор считается, что ХСН развивается в результате или систолической, или диастолической дисфункции, вызывая систолическую либо диастолическую СН. Оценка этих состояний проводилась в основном по величине фракции выброса (ФВ) при наличии клинической картины СН у больных [14, 21, 28].

Давно доказано, что ФВ не является показателем сократительной функции желудочков [14]. Отношение ударного объема к конечному диастолическому объему в принципе не может быть показателем сократимо-

сти миокарда и лишь при выраженном его уменьшении может указывать на наличие СН. Оно не отражает ни силу, ни скорость сокращения желудочков.

Есть большие сомнения в существовании только систолической или только диастолической недостаточности. Наиболее вероятно, что у больных может быть только СН, проявляющаяся нарушением обеих фаз кардиоцикла.

Это подтверждается целым рядом исследований. Так, в середине прошлого века был обоснован постулат единства систолических и диастолических расстройств, лежащих в основе СН [27], который нашел подтверждение в последнее время при использовании методики стресс-эхокардиографии [18].

Более убедительные данные, подтверждающие этот постулат, получены при применении современных методик исследования, основанных на деформации миокарда (продольной, циркулярной и радиальной спекл-трекинг эхокардиографии [1, 12, 13, 24]. Данные методики являются более чувствительными и информативными по сравнению с визуальной эхокардиографией и ФВ, позволяют оценивать нарушения как глобального, так и регионального сократительного движения миокарда [12, 13, 25].

У больных СН они выявляют нарушение как систолической, так и диастолической функции желудочков одновременно. Степень выраженности их зависит от величины ФК ХСН, она нарастает по мере увеличения ФК СН от I к IV [13, 26]. Максимальное снижение показателей деформации миокарда наблюдается у больных ХСН III–IV ФК [25].

Сопоставление полученных нами данных с результатами исследований, установленными с помощью спекл-трекинг эхокардиографии, показало определенное их соответствие. Оно проявилось в том, что обе методики одинаково отражают процессы сокращения сердца и указывают на то, что в нарушении сократимости миокарда у больных задействованы обе фазы сердечного цикла.

Результаты данного исследования в принципе не противоречат имеющимся в литературе и в определенной степени уточняют некоторые положения концепции развития СН.

Заключение. Диастола – важное звено сократительной функции миокарда, обеспечивающее работу сердца как насоса, заполнение желудочков кровью, коронарный кровоток, выработку энергии и её утилизацию. Длительность диастолы желудочков у здоровых людей в покое превышает продолжительность систолы в 1,618 раза, что способствует большему наполнению их кровью, увеличению силы и скорости сокращения. Благодаря высокой вариабельности диастолы (изменение продолжительности её более чем в 4 раза) сердце способно функционировать в широком диапазоне ритмов, полностью удовлетворяя потребности организма кислородом в разных условиях.

В покое диастола желудочков соотносится с кардиоциклом и систолой в ЗП. При физической нагрузке

она уменьшается в геометрической прогрессии по принципу ЗП (преобразование симметрии), что позволяет сердцу в период покоя возвратиться к оптимальному режиму работы.

Изменение структуры сердца сопровождается нарушением соотношений кардиоцикла и его фаз, происходит удлинение систолы и укорочение диастолы относительно сердечного цикла. Это проявляется у больных ХСН уже в покое и продолжает нарастать в период нагрузки. Чем тяжелее протекает данный синдром, тем больше отклонения отношений диастолы к кардиоциклу и систоле от ЗП. Особенно четко это прослеживается у больных ХСН при физической нагрузке. Поэтому продолжительность диастолы можно использовать для диагностики малосимптомных и для подтверждения манифестных форм СН. Укорочение диастолы свойственно всем больным ХСН в покое и при физической нагрузке. Одновременное изменение длительностей систолы и диастолы желудочков, нарушение симметрии преобразований являются маркером СН.

Литература

1. Алёхин, М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение / М.Н. Алёхин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – № 1. – С. 95–114.
2. Антони, Г. Функция сердца // Физиология человека / Г. Антони. – М.: Мир, 1986. – Т. 3. – С. 44–110.
3. Гусев, Н.Б. Молекулярные механизмы мышечного сокращения / Н.Б. Гусев // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 8. – С. 24–32.
4. Елисеев, Е.В. Особенности фазовой структуры диастолы сердца в свете устойчивости сердечно-сосудистой системы / Е.В. Елисеев // Сб. науч. работ ЮУрГУ. – Челябинск, 2000. – Вып. II. – С. 178–184.
5. Коваленко, В.Н. Диастола сердца / В.Н. Коваленко, Н.И. Яблчанский // Вісн. Харк. нац. ун-та. – 2003. – Вып. 6. – № 597. – С. 5–12.
6. Малов, Ю.С. Хроническая сердечная недостаточность (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Ю.С. Малов. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 205 с.
7. Малов, Ю.С. Нагрузочные пробы в диагностике хронической сердечной недостаточности / Ю.С. Малов // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1 (53). – С. 62–67.
8. Малов, Ю.С. О симметрии работы сердца человека / Ю.С. Малов, А.И. Марин // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2 (54). – С. 87–92.
9. Малов, Ю.С. Диагностика сердечной недостаточности методом электрокардиографии / Ю.С. Малов. // Новые СПб. врач. ведом. – 2017. – № 3 (81). – С. 34–40.
10. Малов, Ю.С. Диагностические возможности электрокардиографии систолической сердечной недостаточности / Ю.С. Малов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2018. – № 3 (63). – С. 86–90.
11. Мрикаев, Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сердечной недостаточностью / Д.В. Мрикаев // Креативная кардиология. – 2017. – 11 (2). – С. 144–158.
12. Медведев, П.И. Диагностические возможности спекл-трекинг эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца / П.И. Медведев, Н.М. Алёхин, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2016. – № 2. – С. 79–84.
13. Никифоров, В.С. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике / В.С. Никифоров,

- Ю.В. Никищенкова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 13 (2). – С. 248–255.
14. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. 2016. // Росс. кардиол. журн. – 2017. – № 1 (141). С. 1–81.
 15. Удельнов, М.Г. Авторегуляторные механизмы сердца: научный доклад высшей школы / М.Г. Удельнов // Биологические науки. – 1968. – № 5. – С. 37–55.
 16. Урманцев, Ю.А. Симметрия природы и природа симметрии / Ю.А. Урманцев. – М.: Мысль, 1974. – 186 с.
 17. Шевченко, Ю.Л. Диастолическая функция левого желудочка / Ю.Л. Шевченко, Л.Л. Бобров, А.Г. Обрезан. – М.: ГЭОТАР-МЭД, 2002. – 240 с.
 18. Шуленин, С.Н. Диагностика сердечной недостаточности с помощью стресс-эхокардиографии / С.Н. Шуленин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2010. – № 3. – С. 21–25.
 19. Черныш, П.П. Системно-симметричный подход в оценке индивидуальной нормы и эффективности лечения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П.П. Черныш. – Ташкент, 2003. – 36 с.
 20. Цветков, В.Д. Сердце, золотое сечение и симметрия / В.Д. Цветков. – Пушкино: РАН, 1999. – 196 с.
 21. Aurigemma, G.P. Clinical practice. Diastolic heart failure / G.P. Aurigemma, W.H. Gaasch // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351 (11). – P. 1097–1105.
 22. Braunwald, E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / Ed. E. Braunwald. – 4th ed. – Philadelphia: Saunders, 1992. – P. 1848.
 23. Liu, Y. Evidence of subtle left ventricular systolic dysfunction detected by automatic function imaging in patients with diastolic heart failure / Y. Lui [et al.] // Abstracts of EURO CNO the twelfth. – 2008. – M 963. – P. 120.
 24. Lo, C.I. Cardiac systolic mechanics in heart failure with preserved ejection fraction new insights and controversies / C.I. Lo [et al.] // Akta Cardiol. Sin. – 2013. – Vol. 29 (6). – P. 515–523.
 25. Mondillo, S. Echokardiography Study Group of the Italian Society of Cardiology (Rome, Italy) Spackle Tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function / S. Mondillo [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2011. – Vol. 30 (1). – P. 403–412.
 26. Popescu, B.A. Left ventricular remodeling and torsional dynamics in dilated Cardiomyopathy: reversed apical rotation as a marker of disease severity / B.A. Popescu [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2009 – Vol. 11 (10). – P. 945–951.
 27. Sonnenblick, E.H. After load as a primary determinant of performance / E.H. Sonnenblick, S.E. Downing // Am. J. Physiol. – 1963. – Vol. 204. – P. 604–610.
 28. Zile, M.R. Heart failure with a normal ejection factor: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diagnostic heart failure? / M.R. Zile // Circulation. – 2001. – Vol. 104 (7). – P. 779–782.

Yu.S. Malov, A.N. Kuchmin, I.M. Borisov, A.M. Malova

Ventricular diastole is normal and in heart failure

Abstract. *The heart has great opportunities to carry out its activities depending on the conditions that have arisen. This is ensured by the high variability of ventricular diastole. The duration of diastole mainly determines the heart rate. Diastole of the ventricles in healthy people at rest is longer than systole, and their ratio is 1,618 («Golden» proportion), which indicates the harmonious work of the heart. If you increase the heart rate and the time of diastole decreases. The maximum physical activity causes a shortening of the diastole time in 4,236, and systoles only 1,618 times. The difference is 2,618. The shortening of the phases of the heart cycle and the increase in heart rate is not linear but on the principle of the «Golden» ratio and Fibonacci sequences. This mechanism returns the work of the heart at rest to its original state, i.e. the transformation of the system into itself (the transformation of symmetry). In patients with chronic heart failure, the duration of diastole at rest is reduced compared to healthy ones. In heart failure III and IV functional class, diastolic time becomes shorter than systole. The increase in heart rate is accompanied by a further shortening of ventricular diastole. The magnitude of its shortening is directly dependent on the severity of heart failure. The process of shortening diastole in patients with chronic heart failure is faster than in healthy people. In patients, the ratio of phases of the cardiac cycle is disturbed: lengthening of the systole and shortening of the diastole relative to the cardio cycle, which is an indicator of heart failure.*

Key words: *heart, ventricles, systole, diastole, cardio cycle, Golden proportion, the symmetry of transformation, heart failure, diastolic dysfunction.*

Контактный телефон: 8-921-347-54-93; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Гипофизарно-гонадная система как показатель функционального состояния мужской репродуктивной системы на фоне воздействия факторов стресса

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Оценивается функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у мужчин на фоне факторов риска. Установлено, что мужчины, осуществляющие свою трудовую деятельность на химически опасных объектах (зонах уничтожения, складах хранения высокотоксичных химикатов), подвержены комплексному воздействию стрессорных факторов рабочей среды. Гипофизарно-гонадная система, находящаяся в основе репродуктивной функции организма и имеющая в своей основе сложную гормональную регуляцию, является одной из наиболее уязвимых систем. Нормальное её функционирование у мужчин опосредуется взаимодействием основных гипофизарных гормонов и тестостерона. Основными негативными факторами химически опасных объектов в силу специфики выполняемых на них работ являются перегревание, физические нагрузки, десинхроноз и напряженность. Предполагается, что отрицательные эффекты действия факторов рабочей среды могут быть опосредованы как за счёт прямого их воздействия на мужские гонады, так и за счёт влияния на секрецию гонадотропинов аденогипофизом. Действие комплекса факторов стресса приводит к формированию у мужчин, задействованных на объектах уничтожения и хранения высокотоксичных химикатов, относительного андрогенодефицита в сочетании с гиперпролактинемией и повышением уровней гонадотропинов. При этом наибольшее снижение тестостерона в крови отмечается у мужчин, работающих на объектах уничтожения, по сравнению с лицами той же возрастной категории, работающими на складах хранения высокотоксичных химикатов. Относительный андрогенодефицит у персонала химически опасных объектов носит транзиторный характер. Прекращение работ с высокотоксичными химикатами на период до 14 суток приводит к достоверному увеличению содержания в крови мужчин общего тестостерона.

Ключевые слова: андрогенодефицит, факторы стресса, химически опасный объект, тестостерон, пролактин, гонадотропины, аденогипофиз, репродуктивная система, высокотоксичные химикаты.

Введение. Оценка функционального состояния мужской репродуктивной системы при воздействии различных неблагоприятных факторов в последнее время приобретает всё большую актуальность. На сегодняшний день доказано наличие отрицательного влияния экзогенных физических, химических, психологических и других факторов на состояние мужской репродуктивной системы [1].

Цель исследования. Определение особенностей влияния факторов рабочей среды на функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у мужчин, работающих на химически опасных объектах.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в котором приняли участие 105 мужчин в возрасте от 36 до 45 лет, разделенных на две группы. Первая группа состояла из 75 мужчин, осуществляющих свою трудовую деятельность на объектах уничтожения и арсеналах хранения высокотоксичных химикатов. Вторая (контрольная) группа включала в себя 30 мужчин, не имеющих отношения к химически опасным объектам. В зависимости от условий трудовой деятельности мужчины, принадлежащие к первой группе, были

распределены на две подгруппы: осуществлявшие свою трудовую деятельность непосредственно на объектах уничтожения («Объект») и работающие на арсеналах хранения высокотоксичных химикатов («Арсенал»). Условия труда на арсеналах (складах) хранения и объектах уничтожения высокотоксичных химикатов имеют значительные различия. Так, в условиях труда у мужчин подгруппы «Арсенал» преобладают такие факторы, как повышенные физические нагрузки и психоэмоциональное напряжение. При выполнении работ они используют комплект средств индивидуальной защиты (СИЗ), определяемый руководителем с учётом степени опасности выполняемых работ. Такой комплект может состоять как из лицевой маски-респиратора, так и из изолирующего противогаза в сочетании с прорезиненным защитным костюмом.

Характерными отличиями в условиях профессиональной деятельности персонала объектов уничтожения высокотоксичных химикатов является наличие воздействия дополнительных отрицательных производственных факторов в виде гипертермии и десинхроноза. Возможность общего перегревания организма существует в связи с тем, что при выполнении работ, связанных с детоксикацией

отравляющих веществ в производственной зоне объектов уничтожения высокотоксичных химикатов, операторы в обязательном порядке используют полный комплект защитных средств, включающий в себя прорезиненный костюм «Л-1М», резиновые сапоги, изолирующий противогаз. В таком комплекте, лишенном возможности обеспечивать нормальный теплообмен, оператор проводит около четырех часов. Особенностью работ, связанных с непосредственным уничтожением высокотоксичных химикатов, является также то, что они предполагают непрерывный круглосуточный процесс, в ходе которого операторы работают посменно. Поэтому неизбежно появление фактора десинхроноза.

Программа исследования пациентов включала определение содержания в сыворотке крови гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ)), а также общего тестостерона в 1-е и 14-е сутки стационарного обследования.

Статистическая обработка результатов, полученных в ходе обследования, проводилась с использованием персонального компьютера и программы Statistica 6.0. Первоначально определялось соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения. Если совокупность имела нормальное распределение, для описательной статистики использовалось выборочное среднее (\bar{X}) и выборочное стандартное отклонение (s). При описании асимметричного распределения использовали медиану (Me) и процентиля (25-й и 75-й). Сравнение количественных показателей для зависимых переменных проводили с помощью t -критерия Стьюдента или рангового метода Вилкоксона. Сравнение для независимых групп проводили с помощью U -теста Манна – Уитни. Анализ корреляционных связей между изучаемыми признаками проводили с помощью непараметрического метода определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Несмотря на то, что содержание в крови общего тестостерона у всех обследованных лиц находилось в пределах принятых нормальных значений для данной конкретной лаборатории, доказано достоверное его снижение у мужчин, работающих на химически опасных объектах, по сравнению с группой контроля. Такое изменение состояния гормонального фона можно охарактеризовать как состояние относительного андрогенодефицита. Показано, что степень снижения уровня общего тестостерона в крови была более выражена у мужчин, работающих на объектах уничтожения, по сравнению с мужчинами, работающими на арсеналах (складах) хранения высокотоксичных химикатов.

Динамика сывороточных уровней гонадотропинов (ЛГ, ФСГ), а также ПРЛ у мужчин, проходящих

службу на объектах хранения и уничтожения высокотоксичных химикатов, в сравнении с мужчинами, составляющими группу контроля, при воздействии комплекса факторов рабочей среды носила различный характер. Так, у мужчин, работающих на объектах уничтожения высокотоксичных химикатов, снижение уровня общего тестостерона сочеталось с одновременным повышением уровней ЛГ, ФСГ и ПРЛ. Такое состояние гормонального статуса можно охарактеризовать как относительный андрогенодефицит в сочетании с гиперпролактинемией

Таблица

Содержание гормонов аденогипофиза и тестостерона у мужчин, работающих на объектах хранения и уничтожения высокотоксичных химикатов

Показатель	«Объект», n=45	«Арсенал», n=30	«Контроль», n=30
Тестостерон, нг/мл	3,2 (2,8; 5,5)*	4,5 (3,85; 6,1)*	5,3 (4,9; 6,2)
ЛГ, мкЕд/мл	6,1 (4,2; 6,36)*	5,27 (3,25; 6,3)	5,1 (3,6; 5,7)
ФСГ, мкЕд/мл	6,3 (3,6; 6,9)*	5,4 (3,3; 7,16)	5,2 (2,9; 6,9)
ПРЛ, нг/мл	9 (5,8; 11)*	8,45 (4; 10,65)*	6,3 (3,1; 8,6)

Примечание: * – различия в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$.

и повышением уровня ЛГ, ФСГ. В то время как у мужчин, работающих на арсеналах (складах) хранения высокотоксичных химикатов, относительная недостаточность общего тестостерона сочеталась только с относительным повышением уровня пролактина (таблица).

Действительно, при наличии андрогенодефицита наблюдается повышение активности 5-альфа-редуктазы и ароматазы и соответственно 5-альфа-дигидростерона и 17-бета-эстрадиола. Повышение уровня 5-альфа-дигидростерона и 17-бета-эстрадиола по механизму обратной связи подавляет секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, ЛГ и ФСГ. При снижении уровня тестостерона происходит повышение уровня ПРЛ. Повышение уровня 17-бета-эстрадиола приводит к уменьшению содержания пролактин-ингибирующего фактора доamina в гипофизе [7]. В 2015 г. И.И. Дедов и др. [2] в журнале «Проблемы эндокринологии» опубликовали проект рекомендаций по диагностике и лечению дефицита тестостерона у мужчин, где впервые был использован термин «субклинический гипогонадизм», или «компенсированная форма гипогонадизма». По мнению авторов проекта клинических рекомендаций, у мужчин с первичным поражением яичек в ряде случаев наблюдается нормальный уровень тестостерона при высоком уровне ЛГ, что может рассматриваться как субклиническая или компенсированная форма гипогонадизма [1].

При повторном определении в крови уровней общего тестостерона и гонадотропинов у мужчин, задействованных на объектах уничтожения высокотоксичных химикатов, на 14-е сутки пребывания в

стационаре отмечалось достоверное увеличение показателей общего тестостерона на 33,6% по сравнению со значениями данного показателя в 1-е сутки госпитализации. Достоверно значимых изменений содержания гонадотропинов и ПРЛ в сыворотке крови на фоне отсутствия действия комплекса факторов, свойственных объектам уничтожения высокотоксичных химикатов, не выявлено.

Сходные результаты получены в подгруппе мужчин, работающих на арсеналах (складах) хранения высокотоксичных химикатов. В этой подгруппе показатели общего тестостерона на 14-е сутки пребывания в стационаре увеличились на 13,5% по сравнению с показателями, полученными в 1-е сутки. Особенностью динамики гормональных показателей явилось то, что в данной подгруппе отмечалось достоверное снижение на 26,6% уровня ПРЛ по сравнению с 1-ми сутками пребывания в стационаре. Уровни гонадотропинов при этом остались на прежнем уровне.

Таким образом, у мужчин, работающих на объектах хранения и уничтожения высокотоксичных химикатов, отмечен значительный прирост уровня общего тестостерона в период отсутствия действия комплекса факторов рабочей среды, характерных для данных объектов. Достоверная динамика показателей ПРЛ в виде его снижения отмечается у мужчин, работающих на арсеналах (складах) хранения высокотоксичных химикатов.

Полученные результаты подтверждаются данными литературы о влиянии различных факторов окружающей среды на показатели гормонального фона системы гипоталамус-гипофиз-гонады у мужчин [6]. Так, в настоящее время достоверно доказано влияние различных видов стресса (ограничение поступления энергии, чрезмерные физические нагрузки, гипертермия, инфекционные заболевания, травмы, равно как и психоэмоциональное напряжение) на секрецию тестостерона, гонадотропинов и пролактина [4]. По всей вероятности, стресс снижает активность репродуктивной системы путём влияния гонадотропин-рилизинг-гормона (ГтРг) на гипофиз. Эта гипотеза была доказана путём введения лабораторным животным экзогенного ГтРг, что приводило к нормализации гормональных показателей [1]. Также исследованиями доказано, что любой стресс способствует увеличению секреции ПРЛ, при этом изменения концентрации ПРЛ в лабораторных условиях имели место только при воздействии относительно тяжёлых форм стресса. Имеются данные, что концентрация ПРЛ в крови увеличивается пропорционально силе стресса и со стиханием стрессорной реакции возвращается к норме [5]. По данным результатов обследования, полученных у мужчин, определяемая у них гиперпролактинемия снижает амплитуду пульсовой секреции ЛГ и ФСГ, а также концентрацию в крови тестостерона [9]. Согласно данным K. Rasmussen et

al. [8], кратковременное воздействие физических и психических факторов, как правило, приводит к кратковременному падению секреции половых стероидов и изменению показателей циркулирующих гонадотропинов. Это подтверждено и нами. В то же время длительный период воздействия стрессорных факторов может приводить к серьёзным нарушениям репродуктивной функции в виде более значимого снижения тестостерона и более значительных изменений показателей ФСГ, ЛГ и ПРЛ.

Выводы

1. Комплексное воздействие факторов стресса приводит к формированию относительного андрогенодефицита в сочетании с гиперпролактинемией и повышением уровней гонадотропинов у мужчин, работающих на объектах уничтожения высокотоксичных химикатов.

2. Комплексное воздействие факторов стресса приводит к формированию относительного андрогенодефицита в сочетании с гиперпролактинемией у мужчин, работающих на объектах хранения высокотоксичных химикатов.

3. Уровень общего тестостерона в крови достоверно ниже у мужчин, работающих на объектах уничтожения, чем у мужчин той же возрастной категории, работающих на арсеналах (складах) хранения высокотоксичных химикатов.

4. Относительный андрогенодефицит у персонала химически опасных объектов носит транзитный характер. Прекращение работ с высокотоксичными химикатами на период до 14 суток приводит к достоверному увеличению содержания в крови мужчин, работающих на химически опасных объектах, общего тестостерона.

Литература

1. Гриффин, Д.Е. Мужская репродуктивная функция. Физиология эндокринной системы / Д.Е. Гриффин, С. Охеда. – М.: Бином, 2008. – С. 277–304.
2. Дедов, И.И. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин: проект. Федеральные клинические рекомендации / И.И. Дедов [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2015. – № 5. – С. 60–71.
3. Рыжакова, Д.И. Влияние внешних факторов на мужскую репродуктивную систему / Д.И. Рыжакова. – Н. Новгород: НГМА, 2006. – 28 с.
4. Cameron, J.L. Stress and behaviorally induced reproductive dysfunction in primates / J.L. Cameron // Semin. Reprod. Endocrinol. – 1997. – Vol. 15. – P. 37–45.
5. Diaz, S. Circadian variation of basal plasma prolactin, prolactin response to suckling, and length of amenorrhea in nursing women / S. Diaz. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1989. – Vol. 68. – P. 946–955.
6. Lachelin, G. C. Hypothalamic chronic anovulation / G.C. Lachelin, S.S. Yen // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1978. – Vol. 130. – P. 825–831.
7. Pechersky, A.V. Role of Partial Androgen Deficiency of Aging Men in development of the metabolic syndrome / A.V. Pechersky // American research journal of urology. – 2016. – Vol. 1. – P. 1–13.

8. Rsmussen, K., A genotoxic study of metal workers exposed to trichloroethylene: sperm parameters and chromosome aberrations in lymphocytes / K. Rsmussen [et al.] // Int Arch Occup. Environ. Health. – 2000. – Vol. 2. – P. 419–423.
9. Shimatsu, A. Involvement of hypothalamic vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in prolactin secretion induced by serotonin in rats / A. Shimatsu [et al.] // Proc. Soc. Biol. Med. – 1984. – Vol. 175. – P. 414–416.

V.A. Zaytsev, Yu.Sh. Khalimov, A.N. Zhekalov

Pituitary-gonadal system as an indicator of the functional state of the male reproductive system under the influence of stress factors

Abstract. *The functional state of the pituitary-gonadal system in men is evaluated on the background of risk factors. It has been established that men who carry out their work at chemically hazardous objects (destruction zones, storage facilities for highly toxic chemicals) are subject to the combined effects of stress factors in the working environment. The pituitary-gonadal system, which is the basis of the reproductive function of the body and is based on complex hormonal regulation, is one of the most vulnerable systems. Its normal functioning in men is mediated by the interaction of the main pituitary hormones and testosterone. The main factors of chemically hazardous objects due to the specifics of the work performed on them are: overheating, physical exertion, desynchronization, and tension. It is assumed that the negative effects of the action of the factors of the working environment can be mediated both by their direct impact on the male gonad and by affecting the secretion of gonadotropins by the adenohypophysis. The effect of a complex of stress factors leads to the formation in men involved in the destruction and storage of highly toxic chemicals a relative androgen deficiency in combination with hyperprolactinemia and an increase in gonadotropin levels. At the same time, the greatest decrease in testosterone in the blood is observed in men working at the sites of destruction than in people working in the storage warehouses of highly toxic chemicals of the same age category. The relative androgen deficiency in personnel of chemically hazardous objects is transient in nature. Termination of work with highly toxic chemicals for a period of up to 14 days leads to a significant increase in the total testosterone in the blood of men.*

Key words: *androgen deficiency, stress factors, chemically dangerous object, testosterone, prolactin, gonadotropins, adenohypophysis, reproductive system, highly toxic chemicals.*

Контактный телефон: +7-921-649-94-90; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Л.В. Иванова, А.А. Шмидт,
М.Т. Алиева, М.А. Джигкаев

Анализ применения фотодинамической терапии вирус-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии in situ в условиях многопрофильного стационара

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проведено комплексное исследование с целью оптимизации параметров фотодинамического воздействия радахлорина у пациенток, страдающих опухолевой и предопухолевой патологией шейки матки. В исследование включены 37 пациенток с диагностированным вирус-ассоциированным злокачественным новообразованием шейки матки in situ. Во время проведения фотодинамической терапии использовался препарат группы хлоринов 2-го поколения «Радахлорин» 0,35% 10 мл/фл, который вводился внутривенно в дозе 1 мл/кг массы тела за 2–3 ч до облучения. Показано, что радахлорин хорошо накапливается в очагах злокачественной опухоли и тяжелой интраэпителиальной неоплазии. Максимум накопления препарата отмечается через 30 мин и сохраняется около 15 мин, а затем постепенно снижается. Для определения оптимальной световой дозы при облучении проведено цитологическое исследование мазков отпечатков с биопсийного материала после светового воздействия в различных световых дозах. Минимальная световая доза, необходимая для активации каскада фотохимических реакций, составляет 150 Дж/см², оптимальная – 300 Дж/см². Наиболее эффективным режимом фотодинамической терапии с применением радахлорина для лечения дисплазии и преинвазивного рака шейки матки является доза лазерного облучения 250 Дж/см² при продолжительности суммарного времени облучения 30–45 мин (по 9–10 мин на световое пятно). Установлено, что фотодинамическая терапия является методикой выбора при лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека преинвазивного рака шейки матки, оказывая выраженный противоопухолевый и противовирусный эффект.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия in situ, рак шейки матки, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, радахлорин, органосохраняющее лечение.

Введение. В настоящее время рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний репродуктивной системы у женщин и занимает четвертое место в мире по частоте возникновения злокачественных новообразований и первое среди всех онкологических заболеваний у женщин в возрасте до 30 лет [1]. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), в 2012 г. было зарегистрировано 528000 новых случаев и 266000 случаев смерти от РШМ. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, число смертей от цервикального рака возрастет в 2030-м году до 435 тыс. [5, 11]. В России заболеваемость РШМ за последние 10 лет увеличилась с 15,1 до 20,02 на 100 тыс. населения [2, 8, 14]. В то же время этот рак является одним из наиболее предотвратимых видов рака ввиду визуализации обнаруженных при осмотре изменений шейки матки, медленного прогрессирования заболевания, а также своевременного применения эффективных методов лечения [13].

Эпидемиологические и молекулярно-биологические исследования подтвердили, что более 95% цервикального рака ассоциировано с вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска [4].

Известно, что развитию РШМ предшествуют такие фоновые процессы, как цервикальные интраэпителиальные неоплазии всех степеней и рак in situ, которые могут длиться от 5 до 20 лет, но в редких случаях до 1–3 лет [10, 15].

Таким образом, увеличение заболеваемости РШМ, тенденция к омоложению болезни, доказанная этиологическая роль ВПЧ в цервикальном канцерогенезе, наличие предшествующих РШМ длительно текущих фоновых и преинвазивных заболеваний свидетельствуют о необходимости своевременной диагностики и поиска новых, патогенетически обоснованных, органосохраняющих методик лечения на стадии предракового заболевания с целью профилактики РШМ и сохранения репродуктивного потенциала женщины.

Одной из таких методик лечения, основанной на использовании последних достижений медицинских технологий в области химии, биологии и квантовой физики, является фотодинамическая терапия (ФДТ) [3, 6]. Эта методика основана на деструкции опухолевых клеток в результате возникновения фотохимических реакций при взаимодействии фотосенсибилизатора, избирательно накапливающегося в опухоли, и лазерного излучения определенной длины волны.

Цитотоксический эффект на опухолевые клетки и модифицирующее действие на их плазматические мембраны основано на способности фотосенсибилизатора генерировать токсичный синглетный кислород и другие свободные радикалы при воздействии света с длиной волны, соответствующей одному из пиков поглощения препарата [7]. Такой же механизм действия лежит и в основе противовирусного эффекта ФДТ, когда в результате фототоксического действия разрушаются инфицированные ВПЧ-клетки до базальных и парабазальных слоев, где происходит репликация вируса [16].

Таким образом, ФДТ является перспективной органосохраняющей методикой лечения, с одновременным противоопухолевым и противовирусным эффектом, которая требует дальнейшего изучения для увеличения возможностей применения и эффективности в онкогинекологии.

Цель исследования. Оценить эффективность фотодинамической терапии у больных, страдающих вирус-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазией *in situ*.

Материалы и методы. В рамках исследования в системе оказания высокотехнологичной медицинской помощи в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с декабря 2015 по апрель 2018 г. было пролечено 37 пациенток с диагностированным вирус-ассоциированным злокачественным новообразованием шейки матки *in situ*. Возраст пациенток составлял от 21 года до 59 лет (средний возраст – 34,6 лет). Комплексное клиническое обследование для подготовки к ФДТ включало расширенную кольпоскопию, верификацию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВПЧ и абсолютных патогенов с использованием молекулярно-биологической детекции – полимеразной цепной реакции (ПЦР), микроскопическое исследование мазка из влагалища и цервикального канала, цитологическое исследование. Всем пациенткам, не имевшим гистологического заключения, до начала проведения ФДТ выполнялась радиоволновая биопсия шейки матки.

Критерии включения – подтвержденное с помощью цитологического или морфологического исследования заключение – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени тяжести (HSIL) или *carcinoma in situ*; наличие ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска.

Критерии исключения – беременность, острые воспалительные заболевания органов малого таза, инвазивный РШМ и другие злокачественные новообразования женских половых органов и молочных желез.

Больным проводилась ФДТ с использованием фотосенсибилизатора второго поколения из группы хлоринов «Радахлорин» 0,35% 10 мл/фл. Дозировку фотосенсибилизатора, который вводили внутривенно за 2,5–3 ч до сеанса ФДТ, рассчитывали исходя из массы тела (1 мг/кг). В качестве источника светового

излучения применяли лазерный диодный аппарат «Лакта Милон» с длиной волны 662 ± 3 нм и мощностью излучения до 2 Вт. ФДТ цервикального канала проводили в импульсном режиме с использованием гибкого кварцевого световода с цилиндрическим диффузором длиной от 1 до 4 см, дающим матрицу света 360° . Время облучения составляло от 5 до 15 мин в дозе 250 Дж/см². Облучение влагалищной части шейки матки выполнялось в непрерывном режиме через кварцевый световод с применением макролинзы со световым пятном диаметром 1,5–2 см. Время облучения составляло от 25 до 40 мин, в дозе 300–350 Дж/см².

Далее проводилось динамическое наблюдение через 10 и 30 дней, 3, 6 и 12 месяцев после проведенного лечения, которое включало цервикальный скрининг, выполнение расширенной кольпоскопии, ВПЧ-тестирование.

Результаты и их обсуждение. По данным ВПЧ-тестирования самым распространенным оказался 16-й тип ДНК ВПЧ, который был выявлен в 45,9% случаев. На втором месте по частоте распространенности был 18-й тип (8,1%), остальные встречались гораздо реже: 31-й, 35-й, 45-й, 51-й, 56-й в 2,7% случаев. При исследовании инфекций, передаваемых преимущественно половым путем (ИППП), были выявлены уреаплазменная (21,6%) и хламидийная (16,2%) инфекции, бактериальный вагиноз/неспецифический вагинит отмечен в 100%. При сборе анамнеза доля курящих женщин составила 18,9%, что является одним из факторов риска развития РШМ [9].

Во время проведения сеанса ФДТ практически все пациентки отмечали местную реакцию в виде боли в месте облучаемого очага, причем болевой синдром проявлялся во время воздействия излучения на влагалищную часть шейки матки. С целью купирования болевого синдрома применялись нестероидные противовоспалительные средства и местная инфильтрационная анестезия 2% *sol. lidocaini*. Все пациентки в тот же день были выписаны в удовлетворительном состоянии с соблюдением светового режима в течение 48 ч.

После проведения сеанса ФДТ сначала в зоне облучения формировались отек и гиперемия, далее к моменту осмотра на 10-й день после лечения – некроз опухолевой ткани. Через 4–8 недель после завершения процессов эпителизации шейки матки оценивалась противоопухолевая и противовирусная эффективность ФДТ. По результатам цервикального скрининга и ВПЧ-тестирования, полная эрадикация вируса была достигнута у 33 (89,1%) женщин, у 4 (10,8%) пациенток был проведен повторный курс ФДТ. В результате за весь период наблюдения у 36 (97,3%) женщин сохранился стойкий терапевтический эффект ФДТ, что подтверждается данными цитологического исследования и ВПЧ-тестирования. У одной (2,7%) пациентки спустя два года после проведенного лечения развился рецидив заболевания – CIN III. Ей был проведен третий курс ФДТ, после которого через 8 недель

результаты цитологического исследования соответствуют норме (NILM). В настоящее время пациентка находится в стадии динамического наблюдения.

Заключение. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что ФДТ является методом выбора при лечении ВПЧ-ассоциированного преинвазивного рака шейки матки, поскольку обладает выраженным противоопухолевым и противовирусным эффектом, оказывая влияние на патогенетическое звено развития РШМ. ФДТ может быть рекомендована как альтернативная методика органосохраняющего лечения, не меняющая структурно-функциональных характеристик шейки матки, что играет важную роль в реализации репродуктивной функции. В то же время внедрение данной методики в клиническую практику может дать существенный экономический эффект, поскольку лечение проводится амбулаторно, не требует длительного пребывания в стационаре и применения анестезиологического пособия.

Литература

- Аксель, Е.М. Статистика злокачественных опухолей женских половых органов / Е.М. Аксель // Клини. лекции по онкогинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 12–19.
- Комплексная борьба с раком шейки матки: краткое руководство // ВОЗ, 2010. – 278 с.
- Рехвиашвили, С.А. Фотодинамическая терапия фоновых и предраковых заболеваний шейки матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Рехвиашвили. – М., 2005. – 28 с.
- Роговская, С.И. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / С.И. Роговская, Е.В. Липова // Руководство для практикующих врачей. – М.: Издательство журнала Status Praesens, 2014. – 832 с.
- Сухих, Г.Т. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепская. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.
- Трушина, О.И. Фотодинамическая терапия вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.И. Трушина. – М., 2012. – 50 с.
- Филоненко, Е.В. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика / Е.В. Филоненко. – М.: Агенство Море. – 2015. – № 1. – С. 28.
- Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2013. – 289 с.
- Bosch, F.X., Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer / F.X. Bosch, N. Muñoz // Virus Research. – 2002. – Vol. 89 (2). – P. 183–190.
- Bruni, L. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings / L. Bruni [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 202 (12). – P. 1789–1799.
- Ferlay, J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay [et al.] // Int. J. Cancer. – 2010. – Vol. 127. – P. 2893–2917.
- Hodgkinson, N. Cervical cancer cells (HeLa) response to photodynamic therapy using a zinc phthalocyanine photosensitizer / N. Hodgkinson [et al.] // J. Photochem. Photobiol. – 2017. – № 177. – P. 32–38.
- Momenimovahed, Z. Incidence, mortality and risk factors of cervical cancer in the world / Z. Momenimovahed, H. Salehiniya // Biomedical Research and Therapy. – 2017. – № 4 (12). – P. 1795–1811.
- Torre, L.A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – An update / L.A. Torre [et al.] // Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 16–27.
- Plummer, M. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis / M. Plummer // The Lancet. Global Health. – 2016. – Vol. 4 (9). – P. 609–616.
- Park, Y-K, Park C-H. Clinical efficacy of photodynamic therapy / Y-K. Park, C-H. Park // Obstetrics & Gynecology Science. – 2016. – Vol. 59 (6). – P. 479–488.

L.V. Ivanova, A.A. Shmidt, M.T. Alieva, M.A. Dzhigkaev

Analysis of the use of photodynamic therapy of virus-associated cervical intraepithelial neoplasia in situ in a multidisciplinary hospital

Abstract. A comprehensive study was conducted to optimize the photodynamic effects of radachlorine in patients suffering from neoplastic and precancerous cervical pathology. The study included 37 patients with a diagnosis of a virus-associated malignant neoplasm of the cervix in situ. During photodynamic therapy, a second-generation “Radachlorin” group of chlorins of 0.35% 10 ml / fl was used, which was administered intravenously at a dose of 1 ml / kg body weight 2–3 hours before irradiation. It is shown that radachlorin is well accumulated in the foci of a malignant tumor and severe intraepithelial neoplasia. The maximum accumulation of the drug is noted after 30 minutes and lasts about 15 minutes, and then gradually decreases. To determine the optimal light dose during irradiation, a cytological study of smears of imprints from the biopsy material after light exposure in various light doses was carried out. The minimum light dose needed to activate a cascade of photochemical reactions is 150 J/cm², the optimum is 300 J/cm².

The most effective mode of photodynamic therapy with the use of radachlorine for the treatment of dysplasia and pre-invasive cervical cancer is the dose of laser irradiation of 250 J/cm² with a duration of the total irradiation time of 30–45 min (9–10 min per light spot). It has been established that photodynamic therapy is the method of choice in the treatment of pre-invasive cervical cancer associated with the human papillomavirus, providing a pronounced antitumor and antiviral effect.

Key words: human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia in situ, cervical cancer, photodynamic therapy, photosensitizer, radachlorin, organ preservation treatment.

Контактный телефон: 8-921-941-15-94; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Г.А. Усенко², А.Я. Величко³, Н.П. Величко⁴,
Д.В. Васендин¹, А.Г. Усенко⁵, Н.А. Шакирова⁶

Взаимосвязь между динамикой солнечной активности и временем свертывания крови у больных артериальной гипертензией

¹Сибирский государственный университет геосистем и технологий, Новосибирск

²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

³Городская клиническая больница № 11, Новосибирск

⁴Городская поликлиника № 18, Новосибирск

⁵Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн, Новосибирск

⁶Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, Новосибирск

Резюме. *Анализируется взаимосвязь между динамикой солнечной активности и состоянием вегетативной нервной системы, некоторыми показателями гемостаза и уровнем осложнений у мужчин с артериальной гипертензией, различающихся по темпераменту, тревожности и депрессивности. Установлено, что в годы активного Солнца, по сравнению с другими годами, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, сокращается время свертывания крови и увеличивается доля лиц с осложнениями артериальной гипертензии. В условиях лечения у пациентов-холериков на фоне симпатикотонии, высокой (низкой) тревожности пик повышения скорости свертывания крови (и доля лиц с осложнениями артериальной гипертензии) совпал с пиком солнечной активности, у сангвиников – сместился на 1 год, а у флегматиков и меланхоликов на фоне парасимпатикотонии и депрессивности – сместился на 3 и 4 года соответственно. У высокотревожных пациентов активность свертывающей системы крови (по изучаемым показателям) и доля лиц, перенесших осложнения, во все годы исследования были выше, чем у низкотревожных лиц соответствующего темперамента. По сравнению с лечением, назначаемым эмпирически, лечение, направленное на блокаду тревожности, симпатикотонии и легкой депрессивности у высокотревожных холериков и сангвиников, а также активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (по альдостерону) у высокотревожных флегматиков и меланхоликов, сочеталось с более выраженным приближением скорости свертывания крови и доли лиц с осложнениями артериальной гипертензии к значениям таковых у здоровых мужчин, особенно в годы, характеризующиеся высокой солнечной активностью.*

Ключевые слова: артериальная гипертензия, солнечная активность, антигипертензивная терапия, показатели гемостаза, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, темперамент, симпатикотония, тревожность, депрессивность.

Введение. В структуре заболеваемости и смертности трудоспособного населения сердечно-сосудистые заболевания занимают одно из первых мест. Несмотря на успехи фармакологии, уровень заболеваемости не снижается [5, 8, 10, 11]. В настоящее время исследователи выделяют ряд факторов, влияющих на течение гипертонической (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [13, 15, 16], в том числе повышение психоэмоционального и физического напряжения, влияние экологических и др. факторов [14, 17]. Вместе с тем имеются работы, указывающие на изменение заболеваемости и смертности от различных заболеваний, включая ГБ и ИБС, в период повышения солнечной активности (СА) [4, 17]. Систематический прием препаратов антигипертензивной терапии (АГТ) позволяет в той или иной мере добиться снижения артериального давления (АД) [5]. Однако назначение β-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) чаще происходит эмпирически, без уточнения баланса отделов вегетативной нервной системы (ВНС), превалярования

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) или гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, наличия тревожности или депрессивности. К причинам снижения эффекта АГТ можно также отнести низкую приверженность больных к лечению [10, 11].

Цель работы. В условиях изменения солнечной активности изучить взаимосвязь между состоянием ВНС и некоторыми показателями гемостаза, а также уровнем осложнений в группах мужчин с ГБ 2-й стадии, различающихся по темпераменту, тревожности и депрессивности.

Материалы и методы. В период с 1995 по 2009 г. в условиях поликлиник обследована большая группа трудоспособных мужчин – технических работников в возрасте 44–62 лет (средний возраст – 54,2±1,8 года), страдающих ГБ 2-й стадии 3-й степени (риск 3). В год обследовалось от 575 до 688 пациентов. Контролем служили 485±6 здоровых мужчин (в год) тех же цехов, совместимых по возрасту, месту жительства, профес-

сии. Исходя из 4 разновидностей темперамента, было выделено 8 групп: 4 высокотревожных (ВТ) и 4 низкотревожных (НТ); в каждой группе по 52 ± 4 человека. Пациенты группы сравнения ВТ и НТ «темпераментов» принимали антигипертензивные препараты без учета особенностей психосоматического статуса (ПСС) и коррекции его проявлений, а пациенты опытных групп – препараты АГТ, вызывающие целенаправленную коррекцию симпатикотонии и тревожности у одних и активности РААС, а также депрессивности – у других. Наличие ГБ 2-й стадии устанавливали по критериям Российских рекомендаций второго [10] и третьего [11] пересмотров. У 96% обследуемых выявлена клиника сопутствующей патологии, не снижающая работоспособность. Средняя продолжительность АГ – $11,6 \pm 1,4$ года. В процессе АГТ пациенты 1–2 раза в месяц принимали соленую пищу. Необоснованный перерыв в лечении достигал $14 \pm 1,4$ дня в год. Активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС определяли по вегетативному индексу Кердо (ВИК). Последний рассчитывали по формуле: $\text{ВИК} = \text{ЧСС} / \text{ДАД} - 1$ [3], где ЧСС – частота сердечных сокращений, ДАД – диастолическое артериальное давление. Содержание в сыворотке крови кортизола, инсулина и альдостерона определяли радиоиммунологически. О состоянии свертывающей системы крови судили по времени свертывания крови (ВСК) (методика Сухарева) и длительности кровотечения (ДК) (по Дюке), а также по величине активированного частичного (парциального) тромбопластинового времени (АПТВ) [2, 7]. Содержание фибриногена (Фг) в сыворотке крови определяли по методике Аварского и Поварску, а протромбиновый (Пр) индекс и содержание тромбоцитов (Тр) в крови – по стандартным методикам [6, 7]. В целях определения эффективности лечения в каждой обследуемой группе учитывали долю лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или острый инфаркт миокарда (ОИМ). Преобладающий темперамент: холерический (Х), сангвинический (С), флегматический (Ф) и меланхолический (М) – определяли с помощью опросника Дж. Айзенка в интерпретации А. Белова [12]. В целях исключения ошибки в определении темперамента последний определяли не менее 5 раз до лечения и далее 1 раз в 3 месяца. Величину реактивной и личностной тревожности определяли по методике Ч. Спилбергера в модификации Ю. Ханина [18] с той же частотой, что и темперамент. Уровень низкой тревожности (НТ) не превышал $29,6 \pm 1,5$ балла, высокой – $48,6 \pm 1,5$ балла. Уровень депрессивности определяли по методике Э.Р. Ахметжанова [1], при этом состояние без депрессии соответствовало 20–50 баллам, легкой депрессии неврогенного (ситуативного) генеза – 51–59 баллам, субдепрессивное состояние – 60–69 баллам, истинное депрессивное состояние – от 70 баллов и выше. ВТ лицам назначался анксиолитик сибазон по 2,5 мг утром и на ночь, из антидепрессантов – коаксил по 12,5 мг утром и на ночь, в то время как НТ лицам трициклические антидепрессанты и анксиолитики не на-

значались. С 1995 по 2009 г. АГТ проводилась в рамках 6 групп препаратов, согласно стандарту медицинской помощи больным артериальной гипертензией [9]. Для ВТ/Х и С лечение включало β -блокатор + диуретик + анксиолитик, для НТ назначались те же препараты, но без анксиолитика. Лечение ВТ/Ф и М включало иАПФ + диуретик (верошпирон) + антидепрессант, НТ/Ф и М лечили теми же препаратами, но без антидепрессанта. Остальные пациенты принимали указанные препараты без целенаправленного купирования тревожности (депрессивности) по темпераменту, а также активности ВНС. Все пациенты получали панангин и кардиомагнил (по 1 таблетке 1 раз в сутки – утром). Исследования осуществляли утром с 8.00 до 10.00 натошак. Значения показателей учитывали 1 раз в 3 месяца ежегодно. Данные о состоянии СА по месяцам года и по годам с 1995 по 2009 г. получали из лаборатории ионосферно-магнитного прогнозирования Западно-Сибирского управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (Новосибирск). Гамма-фон среды учитывали ежедневно, по месяцам и годам. Показателями СА считают число Вольфа и поток радиоизлучения на длине волны 10,7 см [4].

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с применением параметрического t -критерия Стьюдента с использованием пакета программ «Statistica 9.0». Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты представлены как $M \pm m$, где M – среднестатистическое значение, m – стандартная ошибка от среднего. Выбор методик исследования обусловлен их наличием в практическом здравоохранении и одобрен Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета от 20.11.2009 г., протокол № 18.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в годы низкой СА (1995–1996 гг.), когда значения потока радиоизлучения оказались не выше 77,3–73 условных единиц (у. е.), значения ВИК у ВТ-пациентов достоверно изменялись в последовательном ряду Х–С–Ф–М: $2,8 \pm 0,01$; $1,4 \pm 0,01$; $-1,6 \pm 0,01$; $-2,8 \pm 0,01$ у. е.; в группах НТ-пациентов в такой же последовательности: $1,8 \pm 0,01$; $-3,65 \pm 0,01$; $-6,95 \pm 0,01$; $-8,2 \pm 0,01$ у. е. У ВТ и НТ/Х, а также ВТ/С преваляло влияние симпатического отдела ВНС, у остальных пациентов – парасимпатического отдела ВНС. В годы высокой СА (2000–2002 гг.), когда поток радиоизлучения составил 179,1–178,8 у. е. и возрос гамма-фон, значения ВИК достоверно изменялись в том же последовательном ряду, что и в годы низкой СА: Х–С–Ф–М. У ВТ лиц они составили $11,8 \pm 0,01$; $10,7 \pm 0,01$; $-1,9 \pm 0,01$; $-3,5 \pm 0,01$ у. е.; у НТ лиц – $8,6 \pm 0,01$; $4,7 \pm 0,01$; $-6,2 \pm 0,01$; $-9,3 \pm 0,01$ у. е. Иными словами, у ВТ/Х и С и НТ/Х и С равновесность отделов ВНС существенно сместилась в сторону влияния симпатического отдела ВНС, а у ВТ и НТ/Ф и М выраженных сдвигов не отмечено. В годы снижения СА (2003–2005), когда значения радиоизлучения изменялись в пределах 128,7–91,67 у. е. и отмечено достоверное снижение

гамма-фона среды, в группах ВТ/Х и С значения ВИК достоверно снизились до $4,0 \pm 0,01$ и $6,3 \pm 0,01$ у. е., а у НТ/Х и С – до $2,2 \pm 0,01$ и $2,5 \pm 0,01$ у. е. соответственно. Это свидетельствовало о снижении влияния симпатического отдела ВНС у Х и С к значениям 1995–1996 гг., особенно у НТ лиц. Напротив, у ВТ/Ф и М в эти годы отмечены положительные значения ВИК: $2,6 \pm 0,01$ и $0,47 \pm 0,01$ у. е. соответственно, что указывало на превалирование симпатических влияний. У НТ/Ф значения ВИК переместились с $-5 \pm 0,01$ (2003) до $1,6 \pm 0,01$ (2005); а у НТ/М с $-7,9 \pm 0,01$ (2003) до $-4,2 \pm 0,01$ (2005) у. е., что соответствовало превалированию симпатических влияний у НТ/Ф и снижению парасимпатических у НТ/М. В годы низкой СА (2006–2009) и гамма-фона среды, близкого к значениям 1995–1997 гг., значения ВИК у ВТ пациентов изменялись в указанном выше последовательном ряду: $2,6 \pm 0,02$; $5,1 \pm 0,02$; $-5,2 \pm 0,01$; $-3,8 \pm 0,01$ у. е.; у НТ лиц – $1,8 \pm 0,02$; $-0,5 \pm 0,02$; $-7,8 \pm 0,01$; $-8,8 \pm 0,01$ у. е., что соответствовало низкой СА (1995–1996 гг.). Причем у НТ пациентов положительные значения ВИК были ниже, а отрицательные – достоверно выше, чем у ВТ пациентов соответствующего темперамента. Можно говорить, что на деятельность системы кровообращения у НТ лиц в основном оказывал парасимпатический отдел ВНС. Показано, что пик изменений значений ВИК у ВТ и НТ/Х пришелся на 2001 г., у ВТ и НТ/С – на 2002–2003 гг., у ВТ и НТ/Ф – на 2004–2005 гг., а у ВТ и НТ/М – на 2005–2006 гг. Таким образом, у лиц с превалированием симпатического отдела ВНС в годы спокойного Солнца момент повышения СА совпал с еще большим увеличением симпатических влияний, а у лиц с изначальным превалированием парасимпатического отдела ВНС в годы активного Солнца отмечалось снижение парасимпатических и проявление симпатических влияний лишь в годы снижения СА. Это важно потому, что без разделения по ПСС некоторые авторы не находили связи (или она была слабой) между ростом СА и изменениями функциональной активности органов и систем здоровых и больных людей [4]. Разделение по темпераменту и тревожности, а также учет депрессивности позволили установить тот факт, что ответная реакция больного в период изменения СА имеется, но ее характер и время проявления зависят от особенностей ПСС. Положительные значения ВИК у ВТ/Х и С в годы активного Солнца были в 4–5 раз ниже, чем у таких же лиц, принимавших АГТ без учета коррекции особенностей ПСС. АГТ, основанная на учете особенностей ПСС пациента, в отличие от таковой без учета, сочеталась с низкой долей лиц, перенесших ОНМК и ОИМ в годы высокой СА. Выявлено, что повышение СА с 1995–1996 гг. к 2000–2002 гг. сочеталось с достоверным увеличением содержания Пр, Фг, Тр, но снижением ВСК, ДК и АПТВ у пациентов всех исследуемых групп. У ВТ и НТ/Х пик изменения величины указанных показателей совпал с пиком увеличения СА. У ВТ/С и НТ/С пик изменения значений показателей пришелся на 2002–2003 гг. У ВТ/Ф и НТ/Ф пик изменения со-

впал с годами снижения СА (2003–2005 гг.), а у ВТ и НТ/М пришелся на 2005–2006 гг. В годы низкой СА (2006–2009 гг.) значения исследуемых показателей у пациентов были близки к таковым у пациентов в 1995–1996 гг. В этой связи данные корреляционного анализа, проведенного между величиной ч. Вольфа и потока радиоизлучения с 1995 по 2009 гг. и величиной исследуемых показателей, позволили выявить достоверную прямую высокую корреляционную связь в группах Х и С (ВТ и НТ) ($r=0,675-0,564$) и обратную в группах Ф и М (ВТ и НТ) ($r=-0,575- -0,593$). Поскольку изменения величины показателей наблюдались с момента повышения СА с 1998–1999 г. во всех исследуемых группах, можно утверждать, что повышение СА и гамма-фона среды сочеталось с повышением содержания Тр и увеличением ВСК. Отрицательная корреляционная связь между СА и величиной исследуемых показателей у ВТ/Ф и М по сравнению с Х и С обусловлена отличиями в ПСС (легкая депрессия на фоне влияния парасимпатического отдела ВНС на систему кровообращения) и более высокой активностью РААС (по альдостерону). Установлено, что доля лиц, перенесших осложнения АГ 2-й стадии, в группах больных достоверно увеличивалась наряду с увеличением ч. Вольфа, мощности потока радиоизлучения Солнца и гамма-фона среды. Увеличение доли лиц с осложнениями совпало с повышением ВСК по тем же годам, что и увеличение содержания Тр. Однако в ВТ-группах доля лиц с осложнениями была достоверно выше, чем в НТ соответствующего темперамента. Вместе с тем доля лиц с осложнениями увеличивалась в последовательном ряду $X < C < Ф < М$ – этот факт установлен в группах, принимавших АГТ с учетом и без учета коррекции ПСС. Однако в случае АГТ, направленной на коррекцию тревожности и симпатикотонии (Х и С), а также депрессивности и активности РААС (Ф и М), доля лиц, перенесших осложнения АГ, была достоверно ниже (в 1,5–2 раза) и оказалась близка по числу осложнений к группам здоровых лиц соответствующей тревожности и темперамента.

Выводы

1. В годы активного Солнца, по сравнению с другими годами, несмотря на проводимую АГТ, отмечено сокращение времени свертывания крови и увеличение доли лиц с осложнениями ГБ.
2. В условиях лечения у ВТ (НТ)/Х на фоне симпатикотонии, высокой (низкой) тревожности пик повышения скорости свертывания крови (и доля лиц с осложнениями АГ) совпал с пиком СА, у ВТ (НТ)/С – сместился на 1 год, а у ВТ (НТ)/Ф и М на фоне парасимпатикотонии и депрессивности – сместился на 3 и 4 года соответственно.
3. У ВТ пациентов активность свертывающей системы крови (по изучаемым показателям) и доля лиц, перенесших осложнения, во все годы исследования были выше, чем у НТ лиц соответствующего темперамента.

4. По сравнению с лечением, назначаемым эмпирически, лечение, направленное на блокаду тревожности и симпатикотонии у ВТ/Х и С и легкой депрессивности, а также активности РААС (по альдостерону) – у ВТ/Ф и М, сочеталось с более выраженным приближением скорости свертывания крови и доли лиц с осложнениями ГБ к значениям таковых у здоровых мужчин, особенно в годы высокой СА.

Литература

- Ахметжанов, Э.Р. Шкала депрессии. Психологические тесты / Э.Р. Ахметжанов. – М.: Лист, 1996. – 320 с.
- Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
- Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн. – М.: Мед. информ. аг-во, 2000. – 752 с.
- Гурфинкель, Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность / Ю.И. Гурфинкель. – М.: Эльф-3, 2004. – 170 с.
- Гогин, Е.Е. Выбор тактики лечения больных гипертонической болезнью: его индивидуализация и критерии / Е.Е. Гогин // Терапевт. архив. – 2010. – № 12. – С. 5 – 10.
- Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР, 2007. – 800 с.
- Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие. – М.: Лабора, 2008. – Т. 1. – 447 с.
- Ощепкова, Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению / Е.В. Ощепкова // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 67–73.
- Приказ № 254 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией». – М., 2004. – 14 с.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр). – М., 2004. – 37 с.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7. – Прилож. 2. – С. 5–16.
- Столяренко, Л.Д. Опросник Айзенка по определению темперамента. Основы психологии / Л.Д. Столяренко. – Ростов н/Д: Феникс, 1997. – 736 с.
- Усенко, А.Г. Взаимосвязь между динамикой солнечной активности и временем свертывания крови у больных гипертонической болезнью, подверженных воздействию токсических факторов / А.Г. Усенко [и др.] // Волгогр. научн.-мед. журн. – 2011. – № 4 (32). – С. 40–44.
- Усенко, Г.А. Вариации показателей активности липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и содержания липидов в крови у больных гипертонической болезнью / Г.А. Усенко [и др.] // Мед. вестн. МВД. – 2015. – № 3 (76). – С. 19–25.
- Усенко, Г.А. Особенности психосоматического статуса и его связь с содержанием магния, липидов крови и уровнем осложнений артериальной гипертензии / Г.А. Усенко [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 41–44.
- Усенко, Г.А. Особенности ремоделирования сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с различным темпераментом и уровнем тревожности / Г.А. Усенко [и др.] // Ученые записки Петрозавод. гос. ун-та. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – Т.1, № 8 (145). – С. 59–64.
- Усенко, Г.А. Особенности утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертензией в дни магнитных бурь в зависимости от психосоматического статуса и лечения / Г.А. Усенко [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 31–35.
- Ханин, Ю.Л. Исследование тревоги в спорте / Ю.Л. Ханин // Вопр. психол. – 1978. – № 6. – С. 94–106.

G.A. Usenko, A.Ya. Velichko, N.P. Velichko, D.V. Vasendin, A.G. Usenko, N.A. Schakirova

The relationship between the dynamics of Solar activity and blood clotting time in patients with hypertension

Abstract. The aim of the study was to identify and analyze the relationship between the state of the autonomic nervous system and some indicators of hemostasis, as well as the level of complications in the groups of men suffering from hypertension and differing in temperament, anxiety and depression. It was found that in the years of active Sun, compared with other years, despite the therapy, there was a reduction in the time of blood clotting and an increase in the proportion of persons with complications of hypertension. In terms of treatment-choleric on the background of sympathicotonia, high- (low) anxiety pic of enhancing the speed of blood clotting (and the proportion of persons with complications of hypertension) coincided with the peak of Solar activity, the sanguine – shifted by 1 year, and phlegmatic and melancholic on the background of parasympathicotonia and depression has shifted to 3 and 4 years, respectively. In high-anxiety patients, the activity of the blood coagulation system (according to the studied parameters) and the proportion of persons who underwent complications in all years of the study were higher than in low-anxiety persons of the corresponding temperament. Compared with treatment administered empirically, treatment aimed at blockade of anxiety, sympathicotony and mild depression in high-anxiety choleric and sanguine, as well as the activity of the renin-angiotensin – aldosterone system (aldosterone) - in high-anxiety phlegmatics and melancholics, was combined with a more pronounced approximation of the rate of blood clotting and the proportion of persons with complications of hypertension to the values of such in healthy men, especially in years characterized by high solar activity.

Key words: arterial hypertension, solar activity, antihypertensive therapy, hemostatic parameters, renin-angiotensin-aldosterone system, temperament, sympathicotonia, anxiety, depression.

Контактный телефон: +7-913-943-37-92; e-mail: vasendindv@gmail.com

Р.И. Литвиненко, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук,
Т.В. Лянгинен, А.С. Парцерняк, Р.Ю. Сапожников,
М.А. Душкина, Г.Г. Романов

Осложненное течение субарахноидального кровоизлияния с формированием цереброкардиального синдрома и стрессорной гипергликемии

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматривается клинический случай, демонстрирующий взаимоотношение патологических процессов, инициированных аневризматической болезнью с последующим развитием цереброкардиального синдрома в виде субарахноидального кровоизлияния и инфаркта миокарда с цепочкой осложнений – судорожным синдромом, стрессорной гипергликемией, гиперосмолярным синдромом, острым почечным повреждением, отеком легких, пневмонией, сепсисом, возникших в течение короткого промежутка времени. У больной ранее был выявлен поликистоз почек, который является предиктором развития аневризматической болезни и повышенных рисков субарахноидального кровоизлияния. Данный клинический случай представляет интерес для практикующих врачей различных специальностей по нескольким позициям. Прежде всего, это необходимость тщательного сбора анамнеза с целью госпитализации пациентов в профильные стационары (отделения), где они могут получить специализированную помощь в кратчайшие сроки. Развитие у пациентки цереброкардиального синдрома произошло на фоне относительно небольшого субарахноидального кровоизлияния, при этом тяжесть течения цереброкардиального синдрома не имеет прямой корреляции с объемом кровотока, а зависит от вовлечения в процесс определенных участков головного мозга. Возникновение стрессорной гипергликемии патогенетически связано с цереброкардиальным синдромом и является взаимоотношающим состоянием. Таким образом, тяжесть цереброкардиального синдрома зависит от выраженности гипергликемии. В случаях первично выявленного поликистоза почек целесообразно рассмотреть вопрос о проведении компьютерной или магнитно-резонансной ангиографии головного мозга, если ранее данные исследования не выполнялись.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, цереброкардиальный синдром, инфаркт миокарда, стрессорная гипергликемия, поликистоз почек, отек легких, сепсис, гиперосмолярный синдром.

Введение. Под термином цереброкардиальный синдром (ЦКС) понимают комплекс кардиальных нарушений, вызванных поражением центральной нервной системы и развивающихся чаще всего на фоне острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). По данным В.Н. Natelson [15], ЦКС встречается в 78% случаев при геморрагическом инсульте, в 15–51% – при ишемическом инсульте. ЦКС также возникает на фоне черепно-мозговой травмы, при опухолях головного мозга, менингитах, энцефалитах, после нейрохирургических вмешательств по поводу церебральной патологии, но особенно часто – при острых аневризматических субарахноидальных кровоизлияниях [2]. В основе развития ЦКС лежат метаболические нарушения, возникающие в миокарде вслед за церебральной патологией. Функция сердца регулируется центрами ствола головного мозга посредством симпатической и парасимпатической иннервации. Поражение мозговых структур сопровождается нарушением сердечно-сосудистой автономной регуляции [14] с чрезмерной симпатической активацией [12].

Центрогенное возбуждение симпатико-адреналовой системы и дисфункция автономной нервной системы приводят к усиленному выбросу в плазму

крови катехоламинов, вызывающих сдвиги в работе гуморальных систем и глубокие нарушения тканевого метаболизма в миокарде [5]. Исследования, проведенные с целью выявления особенностей межполушарной асимметрии мозга у больных с диагностированным ишемическим инсультом и учетом показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца, свидетельствуют о более тесной связи между структурами правого полушария и вегетативной регуляцией, а также о неблагоприятном прогнозе у пациентов с правополушарным повреждением по сравнению с левополушарным [6, 13]. Кардиальные повреждения могут развиваться сразу или в течение нескольких часов после перенесенной острой церебральной катастрофы. При геморрагическом ОНМК в острейшем периоде или субарахноидальном кровоизлиянии отмечается значительно большее число больных с нарушением сердечного ритма [11]. У части пациентов может быть асимптомное течение ЦКС с небольшим увеличением кардиальных ферментов повреждения миокарда, в то время как у других развивается клиника кардиогенного шока, острой сердечной недостаточности и отека легких. Отёк легких регистрируется приблизительно у 10% пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием [18].

Иногда после ОНМК развивается стойкая гипергликемия на фоне отсутствия сахарного диабета в анамнезе. Данное состояние называется стрессорной гипергликемией (СГ), или гипергликемией критических состояний. СГ впервые описана Клодом Бернаром в 1877 г. при геморрагическом шоке. СГ является неизбежным спутником критических состояний и представляет одну из наиболее актуальных проблем современной интенсивной медицины [3]. Частота развития СГ у пациентов, находящихся в критическом состоянии, превышает 90%. При этом СГ негативно влияет на результаты лечения пациентов в различных областях медицины [7].

Контроль метаболизма глюкозы является одним из основных факторов, определяющих исходы критических состояний у всех категорий больных, а не только у больных сахарным диабетом (СД). Более того, больные с выраженной СГ без предшествующего СД имеют более неблагоприятный прогноз [9]. В основе патогенеза СГ, как и в случае с ЦКС, лежит активизация выработки гормонов контринсулярной системы – глюкокортикостероидов и катехоламинов. Данные гормоны, а также провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α , интерлейкины 1 и 6) патологически воздействуют на различные звенья метаболизма: активируют липолиз, повышая содержание свободных жирных кислот, способствуют развитию инсулинорезистентности, подавляют секрецию инсулина, стимулируют глюконеогенез и гликогенолиз в печени, вызывая гипергликемию (ГГ). Повышение содержания свободных жирных кислот в крови приводит к угнетению ферментов пируватдегидрогеназного комплекса, участвующего в процессе аэробного окисления глюкозы, что в свою очередь приводит к стимуляции глюконеогенеза, еще больше увеличивающего ГГ. СГ и инсулинорезистентность неизбежно приводят к развитию эндогенной гиперинсулинемии. Помимо прямого негативного действия ГГ, сама по себе гиперинсулинемия может вызывать задержку натрия почками, дисфункцию эндотелия и изменения в свертывающей системе крови [3], что значительно осложняет течение основного заболевания, повышая риск осложнений.

Цель исследования. На клиническом примере показать (обосновать) механизмы формирования цереброкордиального синдрома после субарахноидального кровоизлияния с оценкой различных факторов, влияющих на его течение и прогноз пациента.

Материалы и методы. Обследована пациентка У. 47 лет, доставленная в отделение реанимации клиники военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 18:15 25.01.2019 г. по неотложным показаниям бригадой скорой помощи.

Результаты и обсуждение. Со слов супруга известно, что около 16:55 25.01.2019 г. на фоне полного благополучия больная внезапно почувствовала резкую слабость с последующим резким угнетением

сознания, сопровождавшимся тоническими судорогами. Родственниками была вызвана бригада скорой помощи. При осмотре больной на догоспитальном этапе выявлено угнетение сознания до сопора с эпизодами двигательного возбуждения, артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст., пульс – 80 уд. в 1 мин, уровень глюкозы – 8,2 ммоль/л. Была оказана медицинская помощь в объеме мониторинга витальных функций, медицинской эвакуации. Бригадой скорой помощи разившееся состояние было расценено как осложнение острого отравления веществом нейродепримирующего действия, сформулирован диагноз направления – острое отравление неустановленным веществом депримирующего действия (бутиратом?).

При поступлении в отделение реанимации общее состояние средней степени тяжести. Больная предъявляла жалобы на резкую головную боль, тошноту, общую слабость, отсутствие памяти на события с момента потери сознания до поступления в стационар. В дополнение к анамнезу настоящего заболевания больная уточнила, что в течение последних 5 лет наблюдается в Городском нефрологическом центре Санкт-Петербурга по поводу поликистоза почек, артериальной гипертензии, по поводу чего принимает кандесартан по 8 мг 1 раз в сут с положительным нормотензивным эффектом.

Заметим, что в настоящее время выделяют две основные формы поликистозной болезни почек, различающиеся по типу наследования: аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, характерная для детского возраста (АРПП), которая связана с мутацией гена PKHD1, кодирующего белок фиброцистин, и аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПП), которая в 85% случаев вызвана мутацией гена PKD1, кодирующего белок полицистин-1 (в этом случае средний возраст развития терминальной почечной недостаточности составляет 54 года), а в 15% случаев связана с мутацией гена PKD2, кодирующего белок полицистин-2 (средний возраст развития терминальной почечной недостаточности составляет 74 года) [1]. АДПП встречается в человеческой популяции с частотой 1/400–1/1000, являясь одной из наиболее распространенных генетических болезней. Общее же количество больных в мире оценивается в 10–12 млн. человек.

В западной литературе представлено множество работ, подтверждающих связь развития аневризматической болезни головного мозга с аутосомно-доминантной формой поликистоза почек. По данным разных авторов, от 10 до 18% больных, страдающих АДПП, имеют интракраниальную аневризму. Причина возникновения данного заболевания, по-видимому, вызвана мутацией гена PKD1 либо PKD2. Обнаружено, что частота выявленных аневризм в популяции пациентов, страдающих АДПП, составляет 8–15%, что в 5–7 раз больше, чем частота аневризмозности в среднеевропейской и российской популяциях [8, 10, 16]. Также у пациентов, страдающих АДПП, субарахноидальные кровоизлияния (САК) происходят

в 5 раз чаще, чем в общей популяции, и эта цифра составляет приблизительно 50 случаев на 100 тыс. населения в год [12, 17]. С учётом представленных данных нетрудно сделать вывод о целесообразности проведения магнитно-резонансной либо компьютерной ангиографии головного мозга всем пациентам с выявленным поликистозом почек [4].

Обращено особое внимание больной на судорожный синдром в анамнезе, наличие иных хронических заболеваний, травм, употребление наркотических, психоактивных, нейродепримирующих веществ, однако на все вопросы получен отрицательный ответ. Эпидемиологический анамнез также без особенностей, в течение 2 лет больная не выезжала за пределы Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

При общем осмотре тяжесть состояния определялась угнетением сознания до умеренного оглушения, неврологическим дефицитом, имеющимися нарушениями когнитивных функций. Пациентка заторможена, снижено внимание, дезориентирована в месте и времени, отмечалась выраженная ретроградная амнезия событий после потери сознания, отсутствие памяти на текущие события. В выдыхаемом воздухе посторонних запахов, в том числе алкоголя, не определялось. Кожный покров и видимые слизистые физиологической окраски, чистые, нормальной температуры. Костно-травматических изменений при внешнем осмотре не определялось. Периферических отеков нет. Пульс 120 ударов в 1 мин, АД 135/80 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шумов нет. Грудная клетка правильной формы, симметричная, равномерно участвует в акте дыхания с частотой 18 дыхательных движений в 1 мин. Сатурация кислорода 96–98%. Дыхание жесткое, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Признаков раздражения брюшины нет. По мочевому катетеру получено 250 мл прозрачной светло-желтой мочи.

При поступлении в стационар было проведено лабораторно-инструментальное обследование: общий анализ крови без особенностей (эритроциты – $4,55 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 135 г/л, цветовой показатель – 29,7 пг, гематокрит – 38%, тромбоциты – $258 \times 10^9/л$, лейкоциты – $10,6 \times 10^9/л$, нейтрофилы – 57,4%, лимфоциты – 36,6%, смесь моноцитов, базофилов, эозинофилов – 6%, скорость оседания эритроцитов – 6 мм/ч), в биохимическом анализе отмечалась гипергликемия (13,24 ммоль/л), умеренная азотемия с повышением креатинина (117 мкмоль/л) и мочевины (8,5 ммоль/л).

При расширенном токсико-химическом исследовании крови и мочи этанола, суррогатов алкоголя (изопропиловый, бутиловый спирты, этиленгликоль, метиловый спирт, дихлорэтан), наркотических, психоактивных веществ (амфетамины, метамфетамины, оксibuтират натрия, героин, морфин, метадон, трициклические антидепрессанты, барбитураты, бензодиазепины, фенотиазины) не обнаружены. По данным электрокардиографии выявлены синусовая тахикардия (120 ударов в 1 мин); отклонение элек-

трической оси сердца влево; одиночная желудочковая экстрасистола. С целью исключения возможного аспирационного синдрома на фоне тонических судорог была выполнена рентгенография органов грудной клетки, патологии не выявлено. Пациентка осмотрена офтальмологом – застоя диска зрительного нерва, очаговой специфической симптоматики на глазном дне не выявлено. Ввиду наличия патологической неврологической симптоматики, не укладывающейся в клинику отравления, была проведена консультация невролога. В неврологическом статусе – сознание ясное, контактна, адекватна, память на текущие события отсутствует. Зрачки D=S, прямая и содружественная реакции сохранены, живые. Черепная иннервация в норме. Глубокие рефлексы оживлены D=S, чувствительных нарушений нет. Симптом Россолимо D>S. Координационные пробы выполняет хорошо. Заключение: данных за острую неврологическую патологию нет.

На основании анамнеза заболевания, характера жалоб пациентки, результатов общего осмотра, лабораторно-инструментального обследования, данных токсико-химического исследования, консультаций специалистов был сформулирован предварительный диагноз – острое отравление неустановленным веществом депримирующего действия от 25.01.2019 г.; состояние после судорожного припадка (со слов); энцефалопатия неустановленного генеза; сопор; ретроградная амнезия. Диагноз в полной мере не отражал вероятные причины развития угнетения сознания и судорог на догоспитальном этапе, в связи с чем диагностические поиски были продолжены.

С момента поступления в течение первых часов наблюдения состояние пациентки оставалось стабильным. Проводилась симптоматическая терапия, направленная на стабилизацию общего состояния: инфузионная терапия в объеме 400 мл глюкозо-электролитной смеси (5% раствор глюкозы 400 мл, инсулин 6 ЕД, 4% раствор KCL 20 мл, 25% раствор $MgSO_4$ 5 мл, 2% раствор рибоксина 10 мл, раствор пиридоксина 3 мл, 5% раствор аскорбиновой кислоты 3 мл), метаклопромид для профилактики тошноты и рвоты (2 мл), пульсурежающая терапия (метопролол 25 мг), мониторинг витальных функций, мероприятия ухода.

Однако к 23.30 ч 25.01.2019 г. состояние пациентки резко ухудшилось в виде развития тахипноэ до 28 в 1 мин, сопровождавшегося снижением уровня сатурации по кардиомонитору до 76%, несмотря на продолжающуюся инсуффляцию кислорода через лицевую маску со скоростью потока 8 л/мин, тахикардии до 120 в 1 мин, АД 120/70 мм рт. ст. В легких выслушивались множественные разнокалиберные хрипы, преимущественно в нижних отделах. Данное состояние было расценено как отек легких. Выполнено внутривенное введение растворов преднизолона 60 мг, лазикса 20 мг. После седации 100 мг пропofола выполнена интубация трахеи. Из трубки санировано обильное количество пенистого содержимого розовой окраски. Начата искусственная вентиляция легких

(ИВЛ) аппаратом «Hamilton» в режиме Intelivent. На этом фоне сатурация составила 80% с тенденцией к нарастанию. Выполнена контрольная электрокардиограмма (ЭКГ) (25.01.2019 г., 23:40): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 80 в 1 мин, отрицательная динамика процессов реполяризации в виде подъема сегмента S–T до 2 мм в отведениях V2–V4. Лабораторно отмечено повышение уровня глюкозы (16,5 ммоль/л), креатинфосфокиназы (КФК) (171 ЕД/л, исходно 87 ЕД/л), изофермента КФК-МВ (42,6 ЕД/л), резкого увеличения тропонина I (1,62 нг/мл при норме до 0,11 нг/мл). Состояние расценено как острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента S–T, осложненный кардиогенным отёком легких. Начата терапия по стандарту лечения ОКС, вызван кардиохирург для определения показаний к реваскуляризации миокарда. К 02:00 26.01.2019 г. состояние больной тяжелое, обусловленное нестабильностью гемодинамики, потребовавшее проведение инотропной и вазопрессорной поддержки дофамином со скоростью 15 мкг/кг/мин и норадреналином 0,5 мкг/кг/мин. На этом фоне была достигнута стабилизация АД – 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 88 в 1 мин. Продолжалась ИВЛ в прежнем режиме, на этом фоне сатурация составляла 96–98%. Аускультативно (дыхание аппаратное) хрипов нет. При санации без отделяемого. Лабораторно в динамике оценивался уровень кардиоселективных ферментов: КФК-МВ (44,6 ЕД/л), тропонин I (1,66 нг/л). 26.01.2019 г. в 01:50 выполнено ЭКГ в динамике: отмечается уменьшение выраженности элевации сегмента S–T в V1, появление отрицательных зубцов T в отведениях V2–V5. Пациентка проконсультирована кардиохирургом. Данное состояние расценено как ОКС без подъема сегмента S–T. Рекомендовано динамическое наблюдение в условиях реанимации, контрольное ЭКГ-исследование, определение уровня кардиоселективных маркеров через 4 ч с последующей повторной консультацией по результатам дообследования.

В динамике состояние пациентки оставалось тяжелым. На фоне проводимой терапии отмечалось купирование отека легких, а также некоторая стабилизация гемодинамики на фоне инотропной поддержки дофамином 4,5 мг и норадреналином 8 мг с медленным снижением уровня поддержки, однако по данным контрольной ЭКГ определялись отрицательные зубцы T в III, aVF, V3 –V5 отведениях, что было расценено как расширение зоны ишемии. Данное состояние подтверждалось повышением кардиоселективных ферментов в динамике: КФК (229 ЕД/л), КФК-МВ (48,6 ЕД/л), тропонин I (1,84 нг/мл). По данным эхокардиографии от 26.01.2019 г., выполненной на фоне инотропной поддержки: митральная регургитация 1 степени, приклапанная трикуспидальная регургитация, камеры сердца не увеличены, размеры миокарда не изменены, зоны акинезии срединных, апикальных переднеперегородочных сегментов, передней стенки левого желудочка, верхушки, глобальная систолическая функция левого желудочка снижена до 40%,

диастолическая функция сохранена. Также обращала на себя внимание гипергликемия (13,3 ммоль/л) и нарастание креатинина (165 мкмоль/л).

С учетом проведенных исследований больная повторно 26.01.2019 г. осмотрена кардиохирургом. С целью исключения патологии коронарных артерий было рекомендовано выполнение коронарографии. Больная в тяжелом состоянии в сопровождении врача-реаниматолога в условиях реанимобиля была переведена в клинику хирургии усовершенствования врачей № 1 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. По результатам коронарографии определен правый тип кровоснабжения миокарда, ангиографических признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий не выявлено. Показаний к хирургической реваскуляризации не получено, для дальнейшего обследования и лечения больная переведена обратно в отделение реанимации клиники военно-полевой терапии, где был сформулирован этапный диагноз - ишемическая болезнь сердца; острый не Q-инфаркт миокарда переднеперегородочной области с захватом верхушки левого желудочка от 25.01.2019 г.; острая сердечно-сосудистая недостаточность от 25.01.2019г.; отёк лёгких от 25.01.2019 г. (купирован 26.01.2019 г.); дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза; состояние после судорожного припадка; сопор; медикаментозная седация от 25.01.2019 г.

26.01.2019 г. для исключения патологии со стороны центральной нервной системы, уточнения причин угнетения сознания с развитием судорожного синдрома, исключения отека легких, аспирационного синдрома, а также исходя из наличия в анамнезе поликистоза почек пациентке была выполнена КТ головы (рис. 1), груди (рис. 2), живота (рис. 3), по результатам которой отмечалось минимальное субарахноидальное кровоизлияние в височной доле справа; имелись признаки аксиальной дислокации 1 – 2 степени. Объёмных образований, гематом в веществе головного мозга не выявлено. Пристеночное утолщение слизистой оболочки в лобной пазухе, клетках решетчатого лабиринта, обеих верхнечелюстных пазухах и основной пазухе слева с наличием в последней минимального уровня содержимого. Диффузная интерстициально-альвеолярная инфильтрация лёгочной ткани с обеих сторон с наличием небольшого количества жидкости в плевральных полостях, вероятно, как проявления отёка лёгких. В зоне сканирования поликистоз печени, почек.

26.01.2019 г. пациентка осмотрена нейрохирургом, верифицированы спонтанное субарахноидальное кровоизлияние, отсутствие признаков вклинения головного мозга, рекомендовано выполнение МРТ и ангио-КТ головного мозга.

27.01.2019 г. состояние больной тяжёлое. Продолжена медикаментозная седация оксидбутиратом натрия 20% через перфузор со скоростью 10–15 мл/ч. Гемодинамика нестабильная. Проводится инотропная поддержка дофамином в дозе 8 мкг/кг/мин и

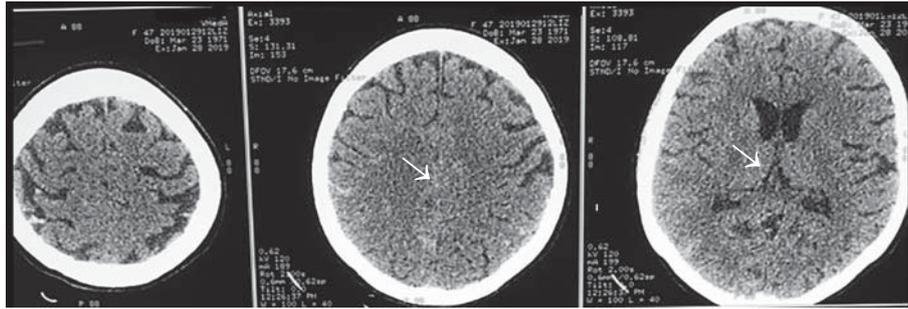


Рис. 1. КТ головы. Определяются признаки минимального субарахноидального кровоизлияния в височной доле справа, аксиальной дислокации 1 – 2 степени

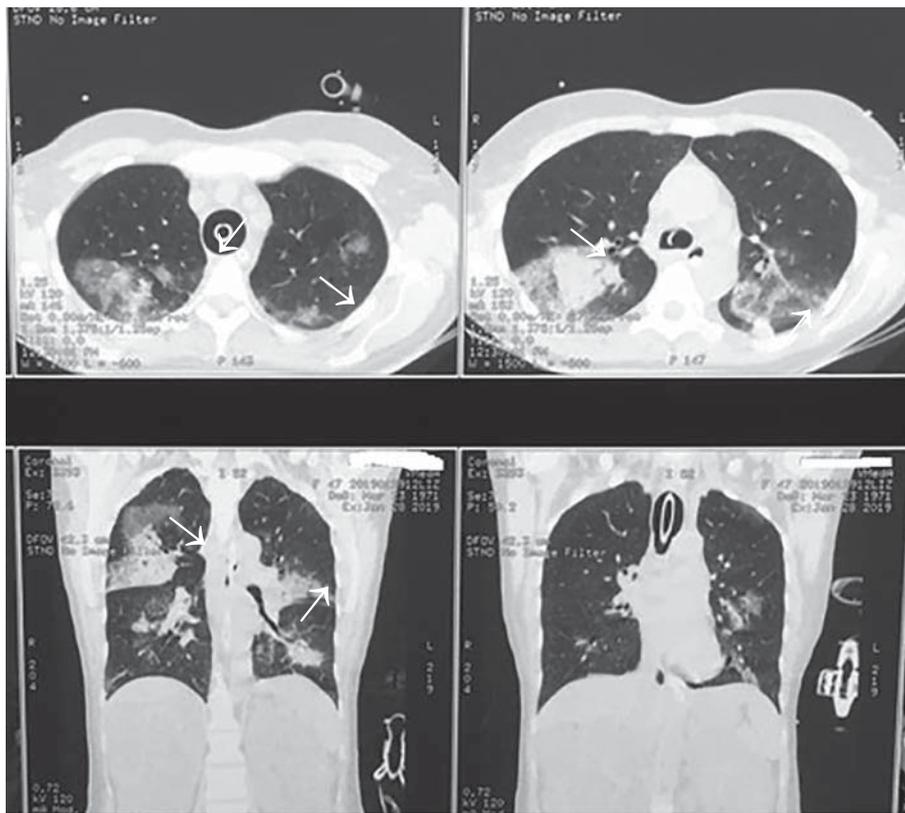


Рис. 2. КТ легких. Визуализируется небольшое количество жидкости в плевральных полостях как проявление отёка лёгких

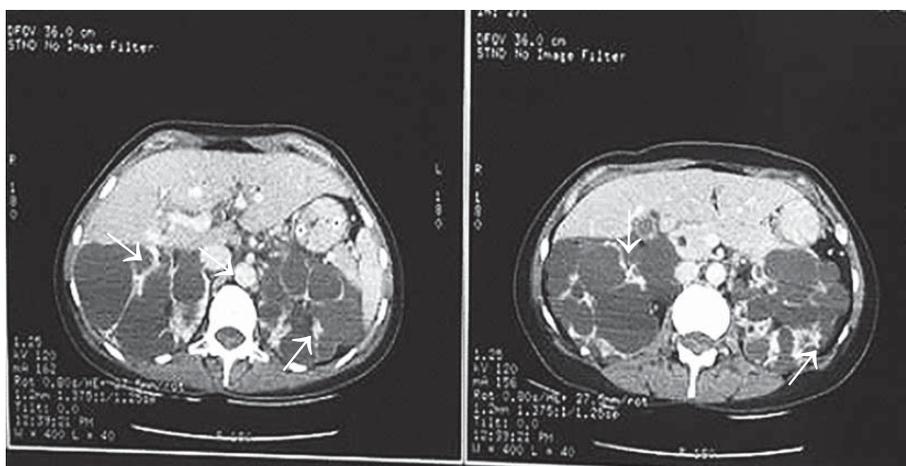


Рис. 3. КТ живота. В зоне сканирования – поликистоз печени, почек

вазопрессорная поддержка норадреналином в дозе 0,2 мкг/кг/мин, на этом фоне АД 105–108/70–80 мм рт.ст. ЧСС 80–88 в 1 мин. Продолжается ИВЛ аппаратом «Hamilton» в режиме Intelivent. На этом фоне сатурация кислорода составила 96–99%. Аускультативно (дыхание аппаратное) хрипов нет. При санации без отделяемого. У пациентки, по данным газового состава крови, оксигенация достаточная (pO_2 –97,6 мм рт.ст., SaO_2 –99%), нормовентиляция (pCO_2 –35,0 мм рт.ст.), имеются умеренные нарушения газообмена в лёгких (индекс оксигенации 325 при концентрации кислорода 30%). За сутки диурез составил 2900 мл.

Ввиду развития лихорадки до 38,7°C, а также нарастания лейкоцитоза с 10,6 до 12,2 $\times 10^9$ /л с целью исключения дополнительного очага инфекционного процесса больная была проконсультирована врачом-оториноларингологом (ЛОР), который диагностировал искривление перегородки носа, вазомоторный ринит. Данных за острую ЛОР-патологию нет, имеются начальные признаки гиповентиляционного синусита.

Продолжала сохраняться гипергликемия (11,8 ммоль/л) с тенденцией к нарастанию в течение 4 ч (23,44 ммоль/л), а также гипернатриемия (159,6–177,7 ммоль/л), что было связано с развившимся гиперосмолярным синдромом – расчетная осмолярность 321 мсмоль/л. Все это потребовало внутривенного введения перфузором раствора короткого инсулина (актрапид) со скоростью 8–12 ЕД/ч, дистиллированной воды в назогастральный зонд в объеме 1000 мл/дробно в течение суток, прекращено введение натрий-содержащих растворов. Ввиду высокого риска отека головного мозга больная была проконсультирована окулистом, в результате диагностирована гипертоническая ангиопатия сетчатки обоих глаз, данных за застой диска зрительного нерва нет.

28.01.2019 г. состояние больной тяжёлое, обусловленное неврологическим дефицитом, эндогенной интоксикацией, дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточностью, острым инфарктом миокарда, развившейся внебольничной двусторонней пневмонией, острым почечным повреждением, гипергликемией, гипернатриемией, гиперосмолярным синдромом, недостаточностью питания, гипоальбуминемией.

С учетом диагностированного поликистоза, прогрессирования острого почечного повреждения в виде гиперазотемии и необходимости проведения рентген-контрастного исследования (РКИ) – КТ-ангиографии – пациентка была консультирована нефрологом. Заключение: абсолютных противопоказаний для РКИ нет, рекомендована подготовка к исследованию – достижение нормоволемии, поддержание темпа диуреза 70–150 мл/ч, после исследования поддержание нормоволемии и темпа диуреза 70–150 мл/ч. Использовать рентген-контрастный препарат III или IV поколения (ультравист).

Выполнена КТ головы в ангиорежиме. Заключение: КТ-картина мешотчатой аневризмы правой срединной мозговой артерии (рис. 4.). Субарахноидальное кровоизлияние в височно-теменной области справа



Рис. 4. КТ-картина мешотчатой аневризмы правой срединной мозговой артерии

и затылочной доле справа, в теменной доле слева, по намету мозжечка, в заднем роге левого бокового желудочка в полости четвертого желудочка и цистерн четверохолмия. Неравномерное пристеночное утолщение слизистой оболочки в обеих верхнечелюстных пазух, в клетках решетчатого лабиринта, в основной пазухе с наличием небольшого количества тяжистого содержимого в правой половине основной пазухи.

Повторно выполнены КТ груди, живота. Заключение: диффузная интерстициально-альвеолярная инфильтрация легочной ткани с обеих сторон, вероятно, как проявление отека легких, на фоне которого нельзя исключить наличие пневмонической инфильтрации в базальных отделах обоих легких. Жидкость в обеих плевральных полостях. Гепатомегалия. Множественные кисты печени. КТ-картина поликистоза почек. Жидкость в ложе желчного пузыря. В сравнении с исследованием от 26.01.2019 г. отмечается появление геморрагического содержимого в заднем роге левого бокового желудочка, в полости четвертого желудочка и цистерне четверохолмия, появление содержимого в правой половине основной пазухи, незначительное разрешение инфильтрации в верхних долях обоих легких и уплотнение инфильтрации в базальных отделах.

Пациентка повторно осмотрена ЛОР-врачом в динамике от 28.01.19 г., в результате подтвержден гиповентиляционный синусит. Также повторно осмотрена неврологом, диагноз – спонтанное субарахноидальное кровоизлияние от 25.01.2019 г.; аневризматическая болезнь: разорвавшаяся аневризма правой среднемозговой артерии. Повторно осмотрена офтальмологом, подтверждена гипертоническая ангиопатия сетчатки обоих глаз; на момент осмотра данных за застой диска зрительного нерва нет.

В связи с отсутствием противопоказаний выполнена люмбальная пункция, по результатам которой получен ликвор красного цвета, вытекающий под давлением 220 мм водного столба. Лабораторно: цвет ликвора – геморрагический, мутный, цитоз – 80×10^6 /л, общий белок – 924 мг/л (220–330), калий – 3

ммоль/л, хлор – 146 ммоль/л (118–132). По результатам пункции осмотрена нейрохирургом, заключение: развившиеся у пациентки отек легких и двусторонняя пневмония, инфаркт миокарда скорее всего являются осложнением острого субарахноидального кровоизлияния. Пациентке показано неотложное оперативное лечение – трепанация черепа в правой лобно-височной области, клипирование аневризмы – при условии отсутствия абсолютных противопоказаний к проведению общей анестезии по состоянию систем кровообращения и дыхания, в связи с чем был запланирован перевод пациентки в клинику кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова при стабилизации гемодинамических показателей.

Больная была осмотрена эндокринологом. Заключение: реактивная гипергликемия, гиперосмолярный синдром. Рекомендовано непрерывное внутривенное введение инсулина короткого действия под контролем глюкозы с целевым показателем менее 10 ммоль/л.

К 16:00 28.01.2019 г. у пациентки сохранялись признаки системно-воспалительной реакции (лихорадка, тахикардия, тахипноэ), признаки органной дисфункции (гипоперфузия, гипоксемия, гиперлактатемия, азотемия, дыхательная недостаточность), а также имелся очаг инфекционного процесса (пневмония), что в совокупности с полученными результатами лабораторного подтверждения эндотоксемии (прокальцитонин – 5,25 нг/мл, лактат – 5,6 ммоль/л, С-реактивный белок – 44 г/л), позволили включить пациентку в протокол по лечению сепсиса – 10 баллов по шкале оценки полиорганной недостаточности sequential organ failure assessment (SOFA). Произведена смена антибактериальной терапии (кларитромицин по 500 мг внутривенно 2 раза в сут, цефтриаксон по 1 г внутримышечно 2 раза в сутки отменены, назначены моксифлоксацин 400 мг внутривенно 1 раз в сут, имипенем+циластатин по 500/500 мг внутривенно 3 раза в сут).

В течение суток отмечена положительная динамика в виде купирования острой сердечно-сосудистой недостаточности, уменьшения выраженности полиорганной дисфункции (8 баллов по шкале SOFA, прокальцитонин – 9,53 нг/мл), однако лабораторно у пациентки сохранялся гиперосмолярный синдром (осмолярность – 345 мсмоль/л) на фоне гипергликемии (20,62 ммоль/л) и гипернатриемии (170,9 ммоль/л), несмотря на продолжающееся внутривенное введение перфузором раствора короткого инсулина (за сутки с 28.01. по 29.01.2019 г. внутривенно введено 440 ЕД короткого инсулина, что свидетельствовало о развившейся инсулинорезистентности), фебрильная лихорадка (39,4 °С), нарушения азотистого обмена (креатинин – 160 мкмоль/л, мочевины – 13,1 ммоль/л) при сохраненном диурезе с тенденцией к полиурии – 5200 мл/сутки.

В связи с резко прогрессирующей анемией (гемоглобин – 84 г/л, эритроциты – $2,78 \times 10^{12}$ /л), тромбоцитопенией (67×10^9 /л) для исключения острого желудочно-кишечного кровотечения пациентка проконсультирована хирургом. Заключение: данных

за желудочно-кишечное кровотечение на момент осмотра нет, стоит назогастральный зонд на сброс, поступает дуоденальное содержимое, стул 3 раза коричневого цвета.

По данным ЭКГ, Э сохранилась картина острогиперкалиевого переднеперегородочного с захватом верхушки инфаркта миокарда без отрицательной динамики.

В отделении реанимации клиники кафедры военно-полевой терапии проводилась терапия: режим – 1, диета: энтеральные смеси (нутризон диабет – 2000 ккал в сутки), инфузионная терапия – коррекция гипернатриемии (0,45% гипотонический раствор натрия хлорида, дистиллированная вода в зонд), коррекция гипокалиемии (4% КСl – 30–40 мл/ч), антибактериальная (моксифлоксацин 400 мг внутривенно 1 раз в сутки, имипенем+циластатин по 500 мг внутривенно 3 раза в сутки), медикаментозная седация (2% пропофол от 5 до 15 мл/ч, сибазон), гастропротективная (омепразол 40 мг внутривенно 2 раза в сутки), антиаритмическая (метопролол по 50 мг 2 раза в сутки под контролем ЧСС), муколитическая (ацетилцистеин 300 мг 2 раза в сутки внутривенно), ингаляции (беродуал, амброксол), инфузионная и симптоматическая терапия, коррекция гипоальбуминемии (5% раствор альбумина 200 мл в сут), ИВЛ, коррекция гипергликемии (актропид по 10–20 Ед в час под контролем уровня глюкозы каждый час с коррекцией дозы инсулина).

На фоне относительной стабилизации состояния для дальнейшего обследования и лечения больная в сопровождении врача-реаниматолога в условиях реанимобили 29.01.2019 г. была переведена в отделение реанимации клиники нейрохирургии. На момент перевода диагностические представления о больной были следующие. Аневризматическая болезнь: разорвавшаяся аневризма правой среднемозговой артерии, острое субарахноидальное кровоизлияние Fisher I от 25.01.2019 г. Тяжесть состояния по Hunt-Hess – IV. ИБС. Острый не Q-инфаркт миокарда переднеперегородочной области с захватом верхушки левого желудочка от 25.01.2019 г. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония с локализацией в нижних отделах обоих легких тяжелого течения. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Синдром системной воспалительной реакции от 25.01.2019 г. Тяжелый сепсис от 28.01.19 г. Острая сердечно-сосудистая недостаточность от 25.01.2019 г. (купирована 28.01.2019 г.). Острая дыхательная недостаточность III степени от 25.01.2019 г. Отек легких от 25.01.2019 г. (купирован 28.01.2019 г.). Двусторонний малый гидроторакс. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза. Состояние после судорожного припадка. Сопор. Медикаментозная седация от 25.01.2019 г. Острое почечное повреждение преренального и ренального генезов от 25.01.19 г. в виде гиперазотемии, дисэлектролитемии. Гиповентиляционный полисинусит. Реактивная гипергликемия от 25.01.2019 г. Гипе-

росмолярный синдром от 28.01.2019 г. Недостаточность питания по смешанному типу средней степени тяжести. Гипоальбуминемия – 23 г/л. Искривление перегородки носа. Вазомоторный ринит. Поликистоз почек. Множественные кисты печени.

Несмотря на тяжелое состояние и наличие высокого риска интраоперационных осложнений, ввиду фатального риска повторного кровоизлияния было принято решение о проведении операции по жизненным показаниям. В предоперационном периоде у больной сохранилась гипергликемия (14 моль/л), сепсис – 10 баллов по шкале SOFA (прокальцитонин – 10,66 нг/мл). 30.01.2019 г. было выполнено оперативное вмешательство с применением общей комбинированной многокомпонентной анестезии (фентанил – 0,8 мг, пропофол – 1400 мг в условиях миоплегии рокуронием – 150 мг и ИВЛ кислородно-воздушной смесью) в объеме костно-пластической трепанации черепа в правой лобно-височной области, где была выполнена диссекция камеры аневризмы среднемозговой артерии, клипирование (наложен изогнутый клипс «YASARGIL») её шейки с последующим интраоперационным удостоверением в проходимости левой среднемозговой артерии посредством ультразвуковой доплерографии, коагуляция камеры аневризмы, костная пластика трепанационного дефекта черепа с послойным ушиванием скальпа. Интраоперационные показатели газообмена и гемодинамики в течение всей операции стабильные. Объем внутривенной инфузии составил 2300 мл, коллоидных растворов (20% раствора альбумина) – 100 мл, осмотических диуретиков (15% раствор маннитола) – 200 мл. Диурез по уретральному катетеру – 1000 мл. Кровопотеря – 250 мл. Коррекция гипергликемии (9,8–11,2 ммоль/час) инфузией инсулина 2 – 3 ЕД/ч.

В послеоперационном периоде состояние пациентки имело положительную динамику в виде прояснения сознания (с 04.02. сознание достигло уровня умеренного оглушения, а с 08.02. уровень сознания – ясное), купирования сепсиса к 04.02. (прокальцитонин в динамике – 5,24–1,55 нг/мл с 31.01. по 04.02. включительно), наблюдалась относительная стабилизация уровня глюкозы до 6–9 ммоль/л к 01.02. (29.01. введено 106 ЕД инсулина, 30.01. – 40 ЕД, 31.01. – 12 ЕД, с 01.02. инсулин не вводился), 11.02. произошло разрешение пневмонии. В удовлетворительном состоянии 18.02.2019 г. переведена для дальнейшего лечения в отделение реабилитации Городской Мариинской больницы.

Выводы

1. Тщательный сбор анамнеза на догоспитальном этапе бригадой скорой помощи с формулировкой предварительного диагноза влечет за собой госпитализацию пациентов в специализированный стационар (отделения), где они должны получить высококвалифицированную специализированную помощь в ранние сроки.

2. Развитие цереброкардиального синдрома на фоне относительно небольшого субарахноидального

кровоизлияния не имеет прямой корреляции с объемом кровотечения, а зависит от вовлечения в процесс определенных участков головного мозга.

3. Появление стресс-индуцированной гипергликемии и гиперосмолярного синдрома патогенетически взаимосвязано с цереброкардиальным синдромом, является взаимоотягощающим и влияющим на прогноз состояния пациента фактором. Таким образом, тяжесть течения цереброкардиального синдрома зависит от выраженности гипергликемии.

4. Наличие у пациента поликистоза почек является важным предиктором развития аневризматической болезни. В случаях первичного выявления данной патологии целесообразно решить вопрос о проведении КТ/МРТ-ангиографии, если ранее данные исследования не выполнялись.

Литература

1. Арутюнян, С.С. Аутосомно-доминантный поликистоз почек у взрослых и детей / С.С. Арутюнян, В.И. Ларионова, Н.Д. Савенкова // Нефрология. – 2010. – № 3. – С. 58–68.
2. Басанцова, Н.Ю. Цереброкардиальный синдром и его особенности у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения / Н.Ю. Басанцова, Л.М. Тибекина, А.Н. Шишкин // Вестн. СПбУ. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 31–47.
3. Клыпа, Т.В. Гипергликемия критических состояний / Т.В. Клыпа, Л.И. Забросаева, М.С. Орехова // Сахарный диабет. – 2015. – № 1. – С. 33–41.
4. Колотвинов В.С. Диагностика и тактика лечения интракраниальных аневризм у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек / В.С. Колотвинов [и др.] // Нейрохирургия. – 2016. – № 4. – С. 78–84.
5. Лиманкина, И.Н. Цереброкардиальный синдром / И.Н. Лиманкина // Вестн. аритмологии. – 2009. – № 58. – С. 26–34.
6. Порядная, О.В. Цереброкардиальный синдром в остром периоде инфаркта головного мозга / О.В. Порядная, Е.И. Шоломова // Бюлл. мед. интернет-конф. – 2013. – № 3. – С. 503–504.
7. Bazargan, N. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes / N. Bazargan, [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2002. – № 87. – P. 978–982.
8. Belz, M.M. Familial clustering of ruptured intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease / M.M. Belz [et al.] // American journal of kidney diseases. – 2001. – № 4. – С. 770–776.
9. Braithwaite, S.S. Stress hyperglycaemia / S.S. Braithwaite, K.M. Dungan, J.C. Preiser // Lancet. – 2009. – № 373. – P. 1798–1807.
10. Ecdar, T. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease / T. Ecdar, R.W. Schrier // Nature Reviews Nephrology. – 2009. – № 4. – С. 221–228.
11. Friedman, J.A. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J.A. Friedman [et al.] // Neurosurgery. – 2003. – № 52. – P. 1025–1031.
12. Gieteling, E.W. Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease / E.W. Gieteling, G.J.E. Rinkel // Journal of neurology. – 2003. – № 4. – P. 418–423.
13. Koay, S. An unexpected Holter monitor result: multiple sinus arrests in a patient with lateral medullary syndrome / S. Koay, B. Dewan // BMJ Case Reports. – 2013. – № 5. – P. 354–365.
14. Korpelainen J.T. Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke / J.T. Korpelainen [et al.] // Stroke. – 1999. – № 30 – P. 1008–1013.

15. Natelson, B.H. Neurocardiology. An interdisciplinary area for the 80s / B.H. Natelson // Arch. Neurol. – 1985. – № 42. – P. 180–184.
16. Niemczyk, M. Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease / M. Niemczyk [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2013. – № 8. – P. 1556–1559.
17. Pirson, Y. Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease / Y. Pirson, D. Chauveau, V. Torres // Journal of the American Society of Nephrology. – 2002. – № 1. – P. 269–276.
18. Prasad, A. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction / A. Prasad, A. Lerman, C.S. Rihal // Am. Heart J. – 2008. – № 155. – P.408–417.
19. Rinkel, G.J.E. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms a systematic review / G.J.E. Rinkel [et al.] // Stroke. – 1998. – № 1. – P. 251–256.
20. Tung, P. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage / P. Tung [et al.] // Stroke. – 2004. – № 35 – P. 548–551.

R.I. Litvinenko, Yu.Sh. Khalimov, S.V. Gaiduk, T.V. Lyanginen,
A.S. Parcernyak, R.Yu. Sapozhnikov, M.A. Dushkina, G.G. Romanov

Clinical case of complicated course of subarachnoid hemorrhage with formation cerebrocardial syndrome and stress hyperglycemia

Abstract. We consider a clinical case of show weighting of pathological processes initiated by aneurysmal disease with the subsequent development of cerebrocardial syndrome, in the form of subarachnoid hemorrhage and myocardial infarction with a chain of complications – convulsive syndrome, stress hyperglycemia, hyperosmolar syndrome, acute renal damage, pulmonary edema, pneumonia, sepsis that occurred within a short period of time. The patient was diagnosed with early polycystic kidney disease, which is a predictor of aneurysmal disease and increased risks of subarachnoid hemorrhage. This clinical case is of interest to practitioners of various specialties, based on several positions. First of all, the need for a thorough history collection in order to hospitalize patients in specialized hospitals (departments), where they can receive specialized care in the shortest possible time. The development of the patient's cerebrocardial syndrome occurred against the background of a relatively small subarachnoid hemorrhage, and the severity of the course of the cerebrocardial syndrome has no direct correlation with the volume of bleeding, but depends on the involvement of certain parts of the brain in the process. The emergence of stress hyperglycemia, directly pathogenetically interconnected with cerebrocardial syndrome, being mutually aggravating conditions. Thus, the severity of cerebrocardial syndrome depends on the severity of hyperglycemia. In cases of primary detection of polycystic kidney disease, it is advisable to consider conducting a computer or magnet-resonance angiography of the brain, if previously these studies were not performed.

Key words: subarachnoid hemorrhage, cerebrocardial syndrome, myocardial infarction, stress hyperglycemia, polycystic kidney disease, pulmonary edema, sepsis, hyperosmolar syndrome.

Контактный телефон: 8-965-763-65-17; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Хроническое воспаление и преждевременное старение — два параллельных процесса при полиморбидной сердечно-сосудистой патологии

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Исследуется роль хронического воспаления в формировании преждевременного старения у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией. Установлено, что у больных, по сравнению со здоровыми, наблюдаются высокие уровни провоспалительных факторов. Так, у них уровень С-реактивного белка достигает $7,53 \pm 2,02$ мг/л (у здоровых — $0,65 \pm 0,24$ мг/л), фактора некроза опухоли- α — $34,3 \pm 4,85$ пг/мл (у здоровых — $7,69 \pm 4,6$ пг/мл), интерлейкина-1 β — $5,14 \pm 2,08$ пг/мл, интерлейкина-6 — $10,99 \pm 5,7$ пг/мл (у здоровых — $2,23 \pm 1,27$ и $4,39 \pm 0,77$ пг/мл соответственно), уровень интерлейкина-4 на фоне низкой противовоспалительной активности равен $2,6 \pm 1,79$ пг/мл, интерлейкина-10 — $10,99 \pm 5,7$ пг/мл (у здоровых — $7,42 \pm 1,19$ и $32,34 \pm 7,51$ пг/мл соответственно). Кроме того, у больных, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, на фоне повышения тонуса вегетативной нервной системы отмечается усиление тревоги и депрессии, снижение работоспособности. При оценке темпов старения в группе больных отмечено увеличение биологического возраста и функционального класса старения — $54,5 \pm 3,15$ лет и V-наихудший класс. Таким образом, у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих полиморбидной сердечно-сосудистой патологией, высокий титр С-реактивного белка наряду с измененной иммуновоспалительной реакцией являются важнейшими факторами поддержания в организме хронического воспаления, определяющего прогрессирование эндотелиальной дисфункции, системного атеросклероза, и, как следствие, повышения риска сердечно-сосудистых осложнений. Реактивность иммунной системы при отсутствии активного воспалительного очага у данной категории лиц обусловлена вялотекущим хроническим системным воспалением, инициирующим преждевременное старение организма.

Ключевые слова: преждевременное старение, хроническое воспаление, интерлейкины, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , полиморбидная сердечно-сосудистая патология, реактивность иммунной системы, эндотелиальная дисфункция.

Введение. Старение человека сопровождается хроническим воспалением низкой активности, этот феномен был назван группой ученых во главе с Клаудио Франчески inflammaging/инфламейджинг (inflammation — воспаление и aging — старение). Инфламейджинг представляет собой вялотекущее хроническое системное воспаление при старении, обязательным условием для которого является отсутствие явного очага инфекции («стерильное» воспаление) [15]. В свою очередь старение является физиологическим комплексным явлением, возникающим в результате стохастических, экологических, генетических и эпигенетических событий в разных клетках и тканях и их взаимодействий на протяжении всей жизни [13]. Характерной чертой стареющих тканей является хроническое воспаление. Последовательный воспалительный ответ, повреждение тканей и образование активных форм кислорода стимулируют выделение провоспалительных цитокинов — интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоида А [12, 21].

Цитокины, взаимодействуя с рецепторами клеточной поверхности, регулируют межклеточные и межсистемные сигнальные каскады, которые в конечном

счете активируют транскрипцию, определяют функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем [3]. Среди факторов транскрипции, участвующих в возраст-ассоциированном хроническом воспалении, выделяют нарушение регуляции сигнального пути транскрипционного ядерного фактора (NF- κ B), а также факторов транскрипции (STAT), участвующих в передаче сигналов от цитокинов и факторов роста [17, 20, 22]. Активация провоспалительных факторов является важным событием патогенеза, а также инфламейджинга при развитии эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и ожирения [13].

СРБ является острофазовым маркером, уровень которого мгновенно увеличивается в тысячи раз в ответ на воспаление и быстро снижается на фоне разрешения процесса. Основная его роль связана со способностью активировать систему комплемента, связываться с рецепторами иммуноглобулина G, взаимодействовать с Fc-рецепторами клеток иммунной системы, приводя в том числе к образованию провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода. Кроме того, последние исследования S. Kaptoge, E. di Angelantonio, G. Lowe [18] продемонстрировали

активную роль СРБ при атерогенезе, а также формировании состояния микровоспаления в сосудистой стенке, сопровождающегося умеренным увеличением его фракции до 3 мг/л. По мере увеличения количества пораженных коронарных артерий отмечается достоверный рост маркеров системного воспаления (СРБ, ИЛ-6, 8, ФНО- α , уровня растворимых молекул адгезии ICAM-1, ICAM-2) и снижение уровней противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, 10), что свидетельствует о иммуновоспалительной активности на системном уровне у кардиологических больных [5, 6, 16]. Отмечено, что у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), уровень ИЛ-6 возрастает в 1,5 раза, а ФНО- α в 3 раза по сравнению с пациентами с недиагностированной ИБС [2, 14]. В 2000 г. для прогнозирования риска сосудистых осложнений атеросклероза была предложена классификация, в соответствии с которой при СРБ более 4 мг/л риск данных осложнений считается высоким [19].

Ожирение является еще одним не менее существенным фактором поддержания инфлаемиджинга. Согласно современным представлениям, жировая ткань является сложным эндокринным органом, который, помимо регуляции энергетического баланса, участвует в многокомпонентной реакции иммунной системы организма. В жировой ткани наибольшее значение среди рецепторов врожденного иммунитета имеет семейство Toll-подобных рецепторов (TLRs) [23].

В результате стимуляции TLRs в адипоцитах иницируется внутриклеточный сигнальный путь, который приводит к активации транскрипционных факторов, в первую очередь NF- κ B. Эти факторы регулируют экспрессию адипокинов, провоспалительных интерлейкинов, хемокинов CCL2, CCL5, CCL11 [11]. Активация TLRs иницирует инсулинорезистентность адипоцитов, гепатоцитов и миоцитов, что в свою очередь приводит к гипергликемии и гиперлипидемии в крови. В условиях постоянной активации рецепторов врожденного иммунитета инсулинорезистентность приобретает патологический характер и наряду с воспалением жировой ткани, гиперпродукцией адипокинов, лептина, ИЛ-1, 6, 8, 10, ФНО- α , трансформирующего фактора роста, ингибитора активации плазминогена-1 [10] способствует прогрессированию ожирения, сахарного диабета, атеросклероза и, как следствие, преждевременного старения организма, что и определило актуальность данного исследования.

Цель исследования. Изучить роль хронического воспаления в формировании преждевременного старения у лиц молодого и среднего возраста с полиморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. Обследован 71 пациент – мужчина (средний возраст – 43,8 \pm 7,1 года, окружность талии (ОТ) – 105,3 \pm 7,3 см, индекс массы тела (ИМТ) – 35,02 \pm 4,08 кг/м²), страдающий полиморбидной сердечно-сосудистой патологией (ПССП), в рамках которой рассматривалось наличие ИБС (сте-

нокардия напряжения I–II функционального класса), гипертонической болезни I–II стадии (артериальная гипертония 2–3 степени), ожирения 1–2 степени, непсихотических психических расстройств (НПР) тревожно/депрессивного типа; эти мужчины составили первую группу. Во вторую (контрольную) группу вошли 59 условно здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст – 44,27 \pm 2,3 г., ОТ – 86,54 \pm 4,25 см, ИМТ – 22,78 \pm 1,86 кг/м²).

Критериями исключения из исследования являлись возраст старше 55 лет, хронические заболевания в стадии обострения, инфекционные и онкологические заболевания.

Все лица, вошедшие в исследование, предварительно обследовались в стационаре на предмет диагностики источников хронического воспаления. Основными источниками выступали хронический гастрит, хронический полипозный риносинусит, хронический тонзиллит, хронический стоматит. Пациентам разъяснялся характер исследования. Все они в обязательном порядке подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследовании использовались бланковые методики, позволяющие верифицировать НПР (опросник госпитальной шкалы тревоги и депрессии, восьмицветовой тест Люшера) [8], а также электрокардиография, эхокардиография и суточное мониторирование артериального давления для диагностики сердечно-сосудистой патологии.

Содержание ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10 определяли на иммуноферментном анализаторе с использованием наборов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), уровень СРБ измерялся иммунотурбидиметрически с использованием реактивов фирмы «Randox» (Великобритания).

Диагностика ИБС и ГБ проводилась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по кардиологии [4], НПР тревожного/депрессивного типа устанавливался психиатром-консультантом на основании жалоб, анамнеза заболевания и психологического обследования в соответствии с национальным руководством по психиатрии [8]. У всех больных, вошедших в основную группу, отсутствовали осложнения в виде инфаркта миокарда, ишемического/геморрагического инсульта, почечной недостаточности.

В настоящее время определение биологического возраста (БВ) чаще всего проводится по классической методике, предложенной Киевским институтом геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева, включающей опросник субъективной оценки здоровья, регистрацию артериального давления, проведение проб с задержкой дыхания и статической балансировки. Для исключения субъективности в 2011 г. группой авторов под руководством профессора Ю.Ш. Халимова была разработана расчетная методика [7], основанная на применении математико-статистической модели оценки показателя преобладания БВ над должным БВ (индекс Δ В), с последующей возможностью прогнозирования функционального класса БВ обследованного.

Формализованный вариант этой модели имеет вид:

$$\Delta B = 4,816 - 0,601KB + 0,267САД - 0,201ЗДВ - 0,178СБЛ + 0,120ЛрСтр,$$

где ΔB – моделируемый параметр (БВ–ДБВ), лет; KB – календарный возраст, лет; САД – систолическое артериальное давление, измеренное с помощью аппарата Рива-Роччи на правой руке, мм рт. ст.; ЗДВ – задержка дыхания на выдохе, измеряемая с помощью секундомера, с; СБЛ – статическая балансировка, измеряемая с помощью секундомера, с; ЛрСтр – наличие стрессового состояния по результатам восьмицветового теста Люшера, у. е.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, статистического пакета SPSS 15.0. Данные представлены в виде среднего значения величины со среднеквадратичной ошибкой среднего. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Выявлено статистически значимое отличие титра СРБ между исследуемыми группами. Так, уровень СРБ в группе больных составил $7,53 \pm 2,02$ мг/л, в группе практически здоровых – $0,65 \pm 0,24$ мг/л ($p < 0,05$).

Уровни провоспалительных ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 цитокинов у больных, страдающих ПССП, по сравнению с контрольной группой имеют также статистически значимые ($p < 0,01$) отличия. У лиц, вошедших в первую группу, отмечалась низкая противовоспалительная активность на фоне вялотекущего воспалительного процесса, сопровождающегося высоким уровнем провоспалительных цитокинов, по сравнению со здоровыми, где данные изменения не наблюдались (табл. 1).

Вероятно, изменения цитокинового статуса реализуются за счет высокой активности симпатoadреналовой системы, возникающей в ответ на психоэмоциональные нагрузки, хронический стресс, НПР тревожно-депрессивного спектра и соматовегетативные расстройства [1].

В группе больных, страдающих ПССП, уровень тревоги и депрессии оказался достоверно выше, по сравнению с контрольной группой, и соответствовал клинически выраженной тревоге (15 ± 2 против 4 ± 2 балла) и субклинически выраженной депрессии (8 ± 1 против 3 ± 2 балла соответственно, $p < 0,05$). Результаты восьмицветового

тестового теста Люшера у пациентов, страдающих ПССП, по сравнению с группой контроля свидетельствовали об усилении тревожности (11 баллов и 3 балла) и стрессового состояния (25 и 7 баллов), а также сниженной работоспособности (13 и 17 баллов) на фоне повышения тонуса вегетативной нервной системы (7 баллов и 1 балл). Полученные результаты свидетельствуют о преобладании в основной группе симпатикотонии, характеризующейся психоэмоциональным напряжением и генерализованным автономным возбуждением, истощающими центральную и вегетативную нервную системы. Кроме того, выявленные тревожно-депрессивные расстройства являются постоянными стимуляторами хронического иммуновоспалительного процесса, который на фоне синдрома взаимного отягощения у лиц, страдающих ПССП, приводит к ускорению биологического старения по сравнению с контрольной группой.

Рассчитанное значение ΔB позволило дифференцировать обследуемых по функциональным классам БВ (табл. 2).

Темпы старения в первой группе продемонстрировали увеличение БВ и функционального класса старения ($54,5 \pm 3,15$ лет и V наихудший класс) по сравнению с практически здоровыми ($34,1 \pm 3,6$ лет и I класс соответственно), $p < 0,05$ (табл. 3).

Таким образом, у больных, страдающих ПССП, наблюдался ускоренный темп старения с опережением календарного возраста биологическим в среднем на 11 лет и соответствовал V наихудшему классу БВ (ΔB).

Заключение. У мужчин молодого и среднего возраста, страдающих ПССП, обнаружено повышение титра СРБ, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), сопровождающееся снижением противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10).

Таблица 2

Функциональные классы БВ в зависимости от ΔB (БВ–ДБВ)

ΔB	Функциональный класс БВ
от –15 лет до –9 лет	I (наилучший)
от –8,9 лет до –3 лет	II
от –2,9 лет до + 2,9 лет	III
от + 3 лет до + 8,9 лет	IV
от + 9 лет до + 15 лет	V (наихудший)

Таблица 1

Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в исследуемых группах, пг/мл ($M \pm SD$)

Показатель	Больные	Здоровые	$p \leq$
ФНО- α	$34,3 \pm 4,85$	$7,69 \pm 4,6$	0,001
ИЛ-1 β	$5,14 \pm 2,08$	$2,23 \pm 1,27$	0,01
ИЛ-6	$10,99 \pm 5,7$	$4,39 \pm 0,77$	0,001
ИЛ-4	$2,6 \pm 1,79$	$7,42 \pm 1,19$	0,001
ИЛ-10	$7,02 \pm 4,2$	$32,34 \pm 7,51$	0,001

Таблица 3

Средние значения исследуемых показателей в группах, $M \pm SD$

Показатель	Больные	Здоровые	$p \leq$
KB, лет	$43,8 \pm 7,1$	$44,27 \pm 2,3$	
САД, мм рт. ст.	161 ± 13	122 ± 5	0,05
ЗДВ, с	31 ± 9	50 ± 4	0,05
СБЛ, с	32 ± 6	81 ± 19	0,05
Лрстр, у. е.	27 ± 5	7 ± 2	0,05
ΔB , лет	$+ 10,8 \pm 5,1$	$- 12,8 \pm 4,7$	0,05

Высокий титр СРБ наряду с измененной иммуновоспалительной реакцией при ПССП являются важнейшими факторами поддержания в организме хронического воспаления, определяющего прогрессирование эндотелиальной дисфункции, системного атеросклероза и, как следствие, повышения риска сосудистых осложнений. Реактивность иммунной системы при отсутствии активного воспалительного очага у данной категории лиц обусловлена вялотекущим хроническим системным воспалением (инфламейджингом), инициирующим преждевременное старение организма.

Литература

1. Гейн, С.В. Роль β -эндорфина в нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.В. Гейн. – Пермь, 2007. – 48 с.
2. Закирова, Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 16–19.
3. Иммунология: учебник / под ред. А.А. Ярилина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
4. Кардиология: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.
5. Орлова, Н.В. Взаимосвязь острофазового ответа с развитием атеросклероза / Н.В. Орлова, И.И. Чукаева, О.О. Власова // Сб. матер. II межрег. конф. «Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике». – Иркутск, 2008. – С. 24–25.
6. Орлова, Н.В. Выявление взаимосвязи уровней интерлейкинов и острофазных белков с углеводными нарушениями у больных артериальной гипертензией и ожирением / Орлова Н.В., Чукаева И.И., Хавка Н.Н. // Сб. матер. II межрег. конф. «Сочетанные заболевания внутренних органов в терапевтической практике». – Иркутск, 2008. – С. 14.
7. Парцерняк, А.С. Изменение биологического возраста у военнослужащих с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, проходящих службу на объектах хранения и уничтожения химического оружия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Парцерняк. – СПб.: ВМА, 2011. – 21 с.
8. Психиатрия: национальное руководство / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1000 с.
9. Узбекова, Н.Р. К вопросу о взаимосвязи активности симпатико-адреналовой системы и медиаторов иммунных нарушений у больных с метаболическим синдромом / Н.Р. Узбекова, М.А. Хужамбердиев, И.М. Таштемирова // Росс. кардиол. журн. – 2014. – № 3. – 72–75.
10. Чубриева, С.Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор / С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов, А.М. Зайчик // Вестн. СПбГУ. – Сер. 11. – 2008. – № 1. – С. 32–43.
11. Bes-Houtmann, S. Presence of functional TLR2 and TLR4 on human adipocytes / S. Bes-Houtmann [et al.] // Histochemistry and Cell Biology. – 2007. – Vol. 127, № 2. – P. 131–137.
12. Cannizzo, E.S. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence / E.S. Cannizzo, C.C. Clement, R. Sahu // J. Proteomics. – 2011. – Vol. 2, № 11. – P. 2313–23.
13. Fraga, M.F. Genetic and epigenetic regulation of aging / M.F. Fraga // Curr. Opin. Immunol. – 2009. – Vol. 21, № 4. – P. 446–53.
14. Franceschi, C. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence / C. Franceschi, M. Bonafe, T. Valensin // Ann. N. Y. acad. Sci. – 2000. – Vol. 908. – P. 244–254.
15. Franceschi, C. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans / C. Franceschi, M. Capri, D. Monti // Mech. Ageing Dev. – 2007. – Vol. 128, № 1. – P. 92–105.
16. Hojo, Y. Increased levels of monocyte-related cytokines in patients with unstable angina / Y. Hojo, U. Ikeda, M. Takahashi // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 161, № 2. – P. 403–408.
17. Howcroft, T.K. The role of inflammation in age-related disease / T.K. Howcroft, J. Campisi, G.B. Louis // Aging. – 2013 – Vol. 5, № 1. – P. 84–93.
18. Kaptoge, S. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. di Angelantonio, G. Lowe // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 132–140.
19. Ridker, P.M. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease / P.M. Ridker // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1813–18.
20. Salminen, A. Interaction of aging-associated signaling cascades: inhibition of NF- κ B signaling by longevity factors FoxOs and SIRT1 / A. Salminen, J. Ojala, J. Huuskonen // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2008. – Vol. 65, № 7–8. – P. 1049–1058.
21. Salvioli, S. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology / S. Salvioli, M. Capri, S. Valensin // Current Pharmaceutical Design. – 2006. – Vol. 12, № 24 – P. 3161–3171.
22. Sarkar, F.H. NF-kappa B signaling pathway and its therapeutic implications in human diseases / F.H. Sarkar [et al.] // Int. Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 27, № 5. – P. 293–319.
23. Takeda, K. Toll-like receptors / K. Takeda, T. Kaisho, S. Akira // Annual Review of Immunology. – 2003. – Vol. 21. – P. 335–376.

A.S. Parcernyak, Yu.Sh. Khalimov

Chronic inflammation and premature aging – two parallel processes in polymorbid cardiovascular pathology

Abstract. *Premature aging in young and middle-aged men suffering from polymorbid cardiovascular disease. It was established that it was $7,53 \pm 2,02$ mg/l (in healthy people it was $0,65 \pm 0,24$ mg/l), tumor necrosis factor- α $34,3 \pm 4,85$ pg/ml (in healthy people – $7,69 \pm 4,6$), interleukin-1 β $5,14 \pm 2,08$ pg/ml, interleukin-6 $10,99 \pm 5,7$ pg/ml (in healthy people – $2,23 \pm 1,27$; $4,39 \pm 0,77$), against the background of low anti-inflammatory activity – interleukin-4 $10,99 \pm 5,7$ pg/ml, interleukin-10 $2,6 \pm 1,79$ pg/ml (in healthy people – $7,42 \pm 1,19$; $32,34 \pm 7,51$). In patients with polymorbid cardiovascular system pathology there was an increase in anxiety and depression, a decrease in working capacity against the background of increasing the tone of the autonomic nervous system. When assessing the rate of aging in the group of patients, an increase in the biological age and functional class of aging was noted – $54,5 \pm 3,15$ years and the V-worst class. Thus, we were able to establish that in young and middle-aged men with polymorbid cardiovascular system pathology, high C-reactive protein titer, along with altered immuno-inflammatory response, are the most important factor in maintaining chronic inflammation in the body, which determines the progression of endothelial dysfunction, systemic atherosclerosis and, as a result, an increased risk of cardiovascular events. The reactivity of the immune system in the absence of an active inflammatory focus in this category of persons is due to inflammaging, which initiates premature aging of the body.*

Key words: *premature aging, chronic inflammation, interleukins, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , polymorbid cardiovascular pathology, immune system reactivity, endothelial dysfunction.*

Контактный телефон: 8-921-445-58-61; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Б.Ю. Гумилевский¹, Т.С. Киселева³,
Ф.В. Иванов¹, Е.И. Кахиани²

Распространенность папилломавирусной инфекции и ее сочетание с другими урогенитальными патогенами у женщин Волгоградской области

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³Михайловская центральная районная больница, Михайловка, Волгоградская область

Резюме. Изучена ассоциация папилломавирусной инфекции с другими инфекциями бактериальной и вирусной этиологии, передаваемыми половым путем. Всем пациенткам проводилось обследование с применением молекулярно-биологических и цитологических методик. Используя методику полимеразной цепной реакции, исследовали отделяемое влагалища и цервикального канала на наличие *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex virus I, II* типов, *Cytomegalovirus*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*. Вирус папилломы человека 16-го и 18-го типов выявлялся в шейке матки у 13,8% женщин. Клиренс вируса папилломы человека за три года наблюдения отмечался у 41,8% женщин из впервые положительных по нему, персистенция инфекции выявлена у 58,2%. У 5,2% женщин, инфицированных вирусом папилломы человека, мазки из шейки матки соответствовали норме, цитограмма воспаления определена у 94,3% женщин. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения выявлены у 15,5%, внутриэпителиальная неоплазия железистого эпителия II обнаружена в одном случае. Выявлена характерно высокая частота ассоциации вируса папилломы человека с урогенитальными инфекциями, чаще всего в виде микст-инфекции. Наиболее часто при инфицировании вирусом папилломы человека обнаруживались также следующие инфекции: *Ureaplasma species* в 64,6% случаев; *Gardnerella vaginalis* в 53,7%; *Cytomegalovirus* в 24,6%; *Mycoplasma hominis* в 23,9%; *Candida albicans* в 22,5%; *Chlamydia trachomatis* в 9,9%; *Mycoplasma genitalium* в 5,9% случаев. При этом хронизация вируса папилломы человека или клиренс от вируса за период наблюдения не были связаны с наличием определенной генитальной инфекции или группой инфекционных возбудителей. Хроническая микробная генитальная инфекция нарушает местный иммунитет, что может способствовать ускорению проявления неопластического потенциала вируса папилломы человека.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, неоплазия, персистенция вируса, инфекции, передаваемые половым путем, цитология, бактериальный вагиноз, цитомегаловирусная инфекция, полимеразная цепная реакция, урогенитальные инфекции у женщин, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma genitalium*.

Введение. Состояние репродуктивного тракта женщины зависит от сложных механизмов регуляции и кооперации эпителия слизистой оболочки половых путей, местной микрофлоры, клеток иммунной системы и продуцируемых ими биологически активных веществ, а также гормональной регуляции [13]. В настоящее время в связи с увеличением частоты воспалительных заболеваний женских половых органов особую значимость приобрели выявление и лечение инфекционных процессов влагалища и шейки матки [4, 11, 14]. Согласно данным современной литературы, иницирующая роль в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ), который, длительно персистируя в многослойном эпителии, создает предпосылки для неогенеза [1, 5, 17, 18]. Цервикальные неоплазии возникают на фоне предшествующих патологических процессов, основными из которых является хронический воспалительный процесс шейки матки и дисбиоз влагалища [10].

Известно, что развитие цервикальной неоплазии сопровождается существенными качественными и количественными изменениями вагинальной микрофлоры [8]. Наличие бактериального вагиноза является одним из факторов риска развития ВПЧ-инфекции и задержки его элиминации [2, 12, 15], а сочетание ВПЧ с различными возбудителями инфекций, передающихся половым путем (ИППП) (хламидии, трихомонады, гонококки, вирус простого герпеса), способствует развитию цервикального рака [3, 6–8, 18]. Наиболее часто на фоне генитальной инфекции развиваются воспалительные заболевания шейки матки, приобретающие хроническое рецидивирующее течение [8, 16].

Несмотря на значительные успехи медицины в области понимания генеза заболеваний шейки матки, своевременное выявление, лечение и профилактика папилломавирусной инфекции (ПВИ) продолжают оставаться чрезвычайно трудной задачей [9], особенно на фоне урогенитальных инфекций, которые могут являться как триггерным фактором, так и условием хронизации ПВИ.

Цель исследования. Определить наиболее часто встречающиеся генитальные инфекции у пациенток, инфицированных ПВИ, и изучить их роль в персистенции ВПЧ в шейке матки.

Задачи исследования.

1. Изучить частоту инфицированности высокоонкогенными типами (16-м и 18-м) ВПЧ женщин, обратившихся в Михайловскую центральную районную больницу (МЦРБ).

2. Оценить распространенность инфекций, передаваемых половым путем, у женщин, обратившихся в МЦРБ.

3. Сравнить результаты клинико-лабораторного обследования женщин с различными вариантами течения ПВИ.

4. Исследовать взаимосвязь между наличием генитальных инфекций, спектром возбудителей и течением ПВИ.

Материалы и методы исследования. Для изучения распространенности ПВИ и других инфекций, передаваемых половым путем, было обследовано 5479 женщин, обратившихся в Михайловскую центральную районную больницу в период с 2008 по 2014 г. Всем пациенткам проводилось обследование с применением молекулярно-биологических и цитологических методик. Используя методику полимеразной цепной реакции (ПЦР), исследовали отделяемое влагалища и цервикального канала на наличие *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex virus I, II* типов, *Cytomegalovirus*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* с помощью реагентов «АмплиСенс» производства компании «ИнтерЛабСервис» (Москва).

Для выявления ВПЧ проводили исследование соскоба со слизистой шейки матки. Определение дезоксирибонуклеиновой кислоты ВПЧ 16-го и 18-го типов проводилось с использованием ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией по «конечной точке» (наборы реагентов «АмплиСенс ВПЧ 16/18-FL» производства компании «ИнтерЛабСервис» (Москва). Для оценки хронизации инфекции обследованные с впервые выявленным ВПЧ наблюдались на протяжении 3–5 лет с ежегодным исследованием на наличие ВПЧ. По истечении периода наблюдения всех обследованных женщин разделили на две группы: женщины, у которых ВПЧ персистировал и обнаруживался до конца наблюдения (группа ВПЧ+/+); женщины, у которых за период наблюдения произошла элиминация вируса (группа ВПЧ+/-).

Оценка цитологических мазков, полученных с поверхности шейки матки (зоны трансформации и цервикального канала), осуществлялась согласно классификации Бетесда (окрашивание препаратов по методу Паппенгейма) [9].

Результаты и их обсуждение. Вирус папилломы человека 16-го и 18-го типов выявлялся в шейке матки

у 13,8% женщин. При анализе течения ВПЧ-инфекции за период 2008–2014 гг. нами отмечена как спонтанная элиминация, так и прогрессирование инфекции. Клиренс вируса за три года наблюдения произошел у 41,8% женщин из впервые положительных по ВПЧ, персистенция инфекции отмечалась у 58,2%.

Причина обращения женщин, инфицированных ВПЧ, к врачу была обусловлена различными жалобами, в том числе наличие белей – 45,6%, тянущие боли внизу живота – 34,3%, нарушения менструального цикла – 16,7%, зуд и жжение вульвы, дискомфорт – 3,6%, обследование по поводу бесплодия – 3,6%, наличие разрастаний на половых органах – 1,5%, дизурические расстройства – 0,7% случаев. Клинические проявления ПВИ наблюдались у 6,5% женщин. Среди клинических форм экзофитные кондиломы промежности выявлены у 1,7% женщин, экзофитные кондиломы шейки матки обнаружены у 4,8% женщин. Субклинические (плоские) папилломавирусные поражения шейки матки и влагалища, включая кондиломатозный вагинит, выявлены у 1,7% женщин, цервикальные интраэпителиальные неоплазии различной степени – у 13,5%.

В результате исследования ассоциации ВПЧ с другими видами ИППП установлено, что у 73,9% женщин имела место сопутствующая генитальная инфекция, при этом моноинфекция наблюдалась у 42,4% пациенток, инфекция с наличием двух и более инфекционных агентов – у 57,6% пациенток (табл. 1).

Таблица 1

Встречаемость сопутствующих генитальных инфекций у женщин, инфицированных ВПЧ, %

Инфекционный статус	Группа		
	ВПЧ+	ВПЧ+/-	ВПЧ+/-
ИППП отсутствуют	26,1	26,5	25,5
ИППП выявлены	73,9	73,5	74,5
Моноинфекция	42,4	41	44,3
Наличие двух и более инфекционных агентов	57,6	59	55,7

Чаще всего инфицированность ВПЧ сочеталась со следующими инфекциями: *Ureaplasma species* в 64,6% случаев; *Gardnerella vaginalis* в 53,7%; *Cytomegalovirus* в 24,6%; *Mycoplasma hominis* в 23,9%; *Candida albicans* в 22,5%; *Chlamydia trachomatis* в 9,9%; *Mycoplasma genitalium* в 5,9% случаев. При этом хронизация ВПЧ или клиренс от вируса за период наблюдения не были связаны с наличием определенной генитальной инфекции или группой инфекционных возбудителей (табл. 2).

По результатам цитологической диагностики у ВПЧ-положительных женщин мазки соответствовали норме у 5,2% обследованных (табл. 3). Цитограмма воспаления определена у 94,3% женщин. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести (LSIL) выявлены у 1,6% пациенток, тяжелые интраэпителиальные поражения (HSIL) определены у 13,9% пациенток, внутриэпителиальная неоплазия

Таблица 2
Частота встречаемости возбудителей ИППП у женщин, инфицированных ВПЧ, %

Инфекция	Группа		
	ВПЧ+	ВПЧ+/+	ВПЧ+/-
Chlamydia trachomatis	9,9	9,7	10,2
Ureaplasma species	64,6	62,8	67
Mycoplasma genitalium	5,9	6,5	5,1
Mycoplasma hominis	23,9	24,1	23,7
Cytomegalovirus	24,6	23,5	26,8
Gardnerella vaginalis	53,7	57,3	49,3
Candida albicans	12,5	13,8	11,1

железистого эпителия II обнаружена в одном случае. Мазки неопределенного значения ASC-US выявлены в 7,7% случаев, среди которых в двух случаях в динамике обнаружены HSIL, у одной женщины – легкая дисплазия; ASC-H отмечен в 2,1% случаях, причём у 3 обследованных в динамике выявлены HSIL.

У женщин из группы ВПЧ+/+ мазки соответствовали норме в 7,6% случаев, цитограмма воспаления диагностирована у 91,6% пациенток. Прогрессирование заболевания до HSIL зафиксировано у 20 (16,8%) пациенток, LSIL распознана у 2 (1,7%) женщин, внутриэпителиальная неоплазия железистого эпителия II была обнаружена в одном (0,8%) случае. У женщин из группы персистенции мазки неопределенного значения (сомнительных результатов) (ASC-US) определены у 8 (6,7%) пациенток, при этом у 2 из них в динамике выявлены HSIL. Клетки с атипией неясного значения (ASC-H) обнаружены у 4 женщин, из них у 3 в динамике выявлены HSIL.

У женщин из группы +/- мазки соответствовали норме только в одном (1,3%) случае, у 74 (98,7%) пациенток имела место картина воспаления, легкая дисплазия распознана у 1 (1,3%) женщины, тяжелые интраэпителиальные поражения выявлены у 7 (9,3%) пациенток, ASC-US – у 7 (9,3%) женщин, у 1 из них в динамике диагностирована легкая дисплазия.

Таблица 3
Частота изменений в цитологических мазках из шейки матки у пациенток, инфицированных ВПЧ, %

Цитологическая картина	Группа		
	ВПЧ+	ВПЧ+/+	ВПЧ+/-
Норма	5,2	7,6	1,3
Воспаление	94,3	91,6	98,7
ASC-US	7,7	6,7	9,3
LSIL	1,6	1,7	1,3
ASC-H	2,1	3,4	0
HSIL	13,9	16,8*	9,3*
Железистая дисплазия	0,5	0,8	0

Примечание: * – различия между группами ВПЧ +/- и ВПЧ +/+, p<0,05.

Заключение. Среди женщин Волгоградской области частота распространения ВПЧ-инфекции составила 13,8%. При этом частота ассоциации ВПЧ с ИППП у них составила 73,9%. Доминирующими инфекционными агентами по частоте встречаемости у обследуемых с персистирующей ПВИ в 62,8% случаев оказались *Ureaplasma species*, в 57,3% – *Gardnerella vaginalis* с транзитным течением в 67 и 49,3% случаев соответственно. Значимо чаще прогрессирование ВПЧ с развитием цервикальных интраэпителиальных неоплазий происходило при персистенции вируса (p=0,03) по сравнению с транзитным течением.

В 94,3% случаев ПВИ протекала на фоне воспалительного процесса слизистой оболочки цервикального канала, который связан с сопутствующей инфекционной патологией, в особенности с уреоплазмозом и гарднереллезом. Сочетание ВПЧ, ИППП и бактериального вагиноза может усиливать патогенные свойства каждого из составляющих микробной ассоциации, нарушая сбалансированную экосистему влагалища и его врожденные защитные механизмы против других инфекций и болезней. Кроме того, хроническая микробная генитальная инфекция нарушает местный иммунитет, что может способствовать ускорению проявления неопластического потенциала ВПЧ. Таким образом, считаем необходимым при обследовании женщин на ВПЧ одновременно определять наличие других инфекционных возбудителей, в особенности *Ureaplasma species* и *Gardnerella vaginalis*.

Литература

- Абрамовских, О.С. Иммунологические аспекты патогенеза папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта женщин / О.С. Абрамовских [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 2. – С. 95–101.
- Алиева, М.Т. Особенности заболеваемости, диагностики и терапии вируса папилломы человека среди военнослужащих-женщин – курсантов высших военных учебных заведений Министерства обороны Российской Федерации / М.Т. Алиева [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 4 (44). – С. 151–154.
- Байрамова, Г.Р. Хронический цервицит, ассоциированный с папилломавирусной инфекцией: диагностика и тактика ведения пациенток / Г.Р. Байрамова [и др.] // Доктор.Ру. – 2017. – № 3 (132). – С. 66–72.
- Бакулев, А.Л. Воспалительные заболевания гениталий инфекционной природы у женщин: учебное пособие / А.Л. Бакулев [и др.]. – М.: Дрофа, 2008. – 35 с.
- Брико, Н.И. Необходимость контроля ВПЧ-ассоциированных заболеваний / Н.И. Брико, П.Д. Лопухов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 2 (93). – С. 10–15.
- Довлетханова, Э.Р. Современный взгляд на возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин / Э.Р. Довлетханова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 22–25.
- Зыкова, Т.А. Распространенность, вирусная нагрузка и типовой разнообразие ВПЧ высокого онкогенного риска среди больных с воспалительными и опухолевыми заболеваниями / Т.А. Зыкова [и др.] // Мед. вестн. Юга России. – 2018. – № 1 (9). – С. 42–50.
- Иевлева, Н.Ф. Современные аспекты этиопатогенеза предрака и рака шейки матки / Н.Ф. Иевлева, Г.В. Чижова // Дальневост. мед. журн. – 2007. – № 1. – С. 116–119.
- Иванов, А.М. Перспективные технологии и исследования в области медицинской лабораторной диагностики / А.М.

- Иванов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2013. – Т. 334, № 6. – С. 54–57.
10. Куделькина, С.В. Роль лабораторно-диагностических показателей в оценке прогрессии патологии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией: дис. ... канд. биол. наук / С.В. Куделькина. – Н. Новгород: НижГМА, 2016. – 120 с.
 11. Полонская, Н.Ю. Цитологическое исследование цервикальных мазков – Пап-тест / Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 168 с.
 12. Прилепская, В.Н. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: есть ли взаимосвязь? / В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова // Гинекология. – 2014. – № 4. – С. 4–6.
 13. Рищук, С.В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы по диагностике и лечению / С.В. Рищук // Terra medica. – 2015. – № 4 (82). – С. 4–15.
 14. Рудакова, Е.Б. Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз / Е.Б. Рудакова // Лечащий врач. – 2012. – № 3. – С. 38–40.
 15. Хрянин, А.А. Бактериальный вагиноз: новые перспективы в лечении / А.А. Хрянин, О.В. Решетников // Мед. совет. – 2015. – № 9. – С. 26–32.
 16. Шефер, В.В. Особенности течения и тактики ведения пациенток с диспластическими состояниями шейки матки на фоне нарушения микробиоценоза влагалища / В.В. Шефер [и др.] // Куб. научн. мед. вестн. – 2018. – № 1 (25). – С. 149–155.
 17. Bosch, F.X. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases / F.X. Bosch [et al.] // Vaccine. – 2013. – № 6 (31). – P. 11–31.
 18. Fernandes, J.V. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (review) / J.V. Fernandes [et al.] // Oncol. Lett. – 2015. – № 3 (9). – P. 1015–1026.

B. Yu. Gumilevsky, T. S. Kiseleva, F. V. Ivanov, E. I. Kakhiani

The prevalence of human papillomavirus infection and its combination with other urogenital pathogens in women in the Volgograd region

Abstract. The association of human papillomavirus infection with other sexually transmitted infections of bacterial and viral etiology has been studied. All patients underwent a comprehensive examination using molecular biological, cytological, colposcopic and morphological methods. Investigated the discharge of the vagina and cervical canal by polymerase chain reaction for the presence of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes simplex virus I, II types*, *Cytomegalovirus*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*. Human papillomavirus 16 and 18 types were detected in the cervix in 13,8% of women. When analyzing the course of Human papillomavirus infection, it was noted that clearance of the virus over three years of follow-up was observed in 41,8% of women from those who were first positive for Human papillomavirus, the persistence of infection was found in 58,2%. In 5,2% of women infected with the human papillomavirus, cervical smears were normal, and in the remaining 94,3% of patients the cytogram indicated the presence of inflammation. Squamous intraepithelial lesions were detected in 15,5%, intraepithelial neoplasia of the glandular epithelium II was found in one case. There was a high incidence of the association of human papillomavirus with urogenital infections, most often in the form of mixed infections. The most common infection with Human papillomavirus was combined with the following infections: *Ureaplasma species* in 64,6% of cases; *Gardnerella vaginalis* in 53,7%; *Cytomegalovirus* at 24,6%; *Mycoplasma hominis* in 23,9%; *Candida albicans* in 22,5%; *Chlamydia trachomatis* at 9,9%; *Mycoplasma genitalium* in 5,9%. At the same time, chronic Human papillomavirus or viral clearance over the observation period were not associated with the presence of a specific genital infection or a group of infectious pathogens. Chronic microbial genital infection disrupts local immunity, which can help accelerate the manifestation of the neoplastic potential of human papillomavirus.

Key words: human papillomavirus, neoplasia, virus persistence, sexually transmitted infections, cytology, bacterial vaginosis, cytomegalovirus infection, polymerase chain reaction, urogenital infections in women, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma species*, *Mycoplasma genitalium*.

Контактный телефон: 8-921-927-41-91; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

Эффекты плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении андрогенетической алопеции

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

²Трихологический центр здоровья и лечения волос, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты клинического и иммуногистохимического исследования эффектов богатой тромбоцитами плазмы на морфологические показатели роста волос, микроциркуляцию и пролиферативную активность клеток волосяных фолликулов у 25 мужчин, страдающих андрогенетической алопецией I–IV стадии по шкале Норвуда – Гамильтона. Все пациенты получали инъекции богатой тромбоцитами плазмы, которую вводили интрадермально по 0,15 мл на одну инъекцию. Курс лечения состоял из 4 процедур с интервалом в 4 недели. Клиническую эффективность оценивали по динамике морфометрических показателей роста волос. Биоптаты кожи для иммуногистохимического исследования на парафиновых срезах были получены от 8 пациентов, использовали стандартный двухэтапный протокол с демаскировкой антигена. Установлено, что терапия плазмой, богатой тромбоцитами, имеет выраженную клиническую эффективность, состоящую в достоверном ($p=0,000067$) увеличении на 12% плотности волос и среднего диаметра волос ($p=0,001947$), снижении доли vellusных волос на 17% ($p=0,002225$) и доли телогеновых волос на 16% ($p=0,02836$). При иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи головы после лечения значительно увеличились абсолютные и относительные значения площади экспрессии CD34 и β -catenin ($\Delta 287\%$, $p=0,0001$; $\Delta 325\%$, $p=0,0003$ и $\Delta 165\%$, $p=0,0306$; $\Delta 96\%$, $p=0,0018$ соответственно). Таким образом, важными механизмами воздействия плазмы, богатой тромбоцитами, у пациентов, страдающих андрогенетической алопецией, являются улучшение микроциркуляции и пролиферации клеток волосяного фолликула, а также пролонгирование фазы анагена.

Ключевые слова: андрогенетическая алопеция, интрадермальные инъекции богатой тромбоцитами плазмы, морфология волос, иммуногистохимическое исследование волос, Beta-catenin, фототрихограмма, микроциркуляция волосяного фолликула, анаген, телоген, vellus.

Введение. Андрогенетическая алопеция (АГА) является одним из самых распространенных типов потери волос. В качестве альтернативной методики стимуляции роста волос используется инъекционное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами (богатая тромбоцитами плазма, БоТП), в область алопеции. Основанием для применения БоТП являются результаты исследований, полученных в культуре волосяного фолликула (ВФ) на моделях в пробирке, которые позволяют предполагать, что БоТП продлевает фазу анагена за счет ингибирования апоптоза, повышает микроциркуляцию и пролиферацию клеток волосяного фолликула, в том числе в таких важных регуляторных зонах, как выпуклость наружной волосяной оболочки и дермальный сосочек [12, 13, 15]. В отдельных исследованиях показаны ее эффекты в лечении пациентов, страдающих АГА, проявляющиеся в снижении выпадения волос и увеличении плотности волос [3, 5, 7, 10, 14, 16].

Положительный клинический эффект БоТП предположительно связывают с тромбоцитарными факторами роста. Последние, связываясь с чувствительными к ним рецепторами, активируют сигнальные пути, влияющие на цикл роста волос и пролиферацию клеток ВФ [20]. Сигналы тромбоцитарного фактора роста вовлечены в эпидермально-мезенхимальное

взаимодействие, необходимое для формирования канала волос и роста мезенхимальной ткани [19]. Фактор роста эндотелия сосудов обладает митогенной активностью по отношению к сосудистым эндотелиальным клеткам и является важным медиатором роста ВФ, так как ангиогенез в течение анагеновой фазы роста волос считается одним из важных условий, необходимых для их роста и увеличения фолликула в размерах [11, 23]. Инсулиноподобный фактор роста регулирует митогенез. Фактор роста фибробластов является стимулятором роста клеток широкого спектра действия, фактор роста кератиноцитов стимулирует пролиферацию кератиноцитов. Хотя трансформирующий фактор роста бета-1 и эпидермальный фактор роста оказывают негативное воздействие на рост волос, однако «суммарный» эффект всех факторов роста оказывает положительное влияние на рост волос [8].

Фундаментальную роль в течение всей жизни циклической трансформации ВФ играют сигнальные белки, которые функционируют как биологические переключатели во время различных фаз роста волос, контролируя активную фазу анагена (например β -catenin) [18]. Z.J. Li et al. [13] указывают на то, что БоТП индуцирует пролиферацию клеток дермального сосочка путем активирования сигнальных путей

Wnt/ β -catenin и фактора роста фибробластов 7 (FGF-7). Авторами было показано, что иницирование катагена с последующим переходом в телоген частично происходит в результате специфического ингибирования канонической передачи сигналов Wnt/ β -catenin в кератиноцитах волосяных фолликулов. Следовательно, сигнальный путь Wnt/ β -catenin с реализацией накопления β -катенина в ядре клетки с последующей активацией транскрипции ДНК играет важную роль в развитии ВФ и поддержании цикла роста волос. V. Cervelli et al. [5, 6] на образцах кожи волосистой части головы (ВЧГ), используя антитела к антигену Ki67, установили влияние БоТП на пролиферацию кератиноцитов. Известно, что антиген Ki67 достоверно ассоциирован с фазами клеточного цикла, так как его экспрессия появляется во время G1 фазы, нарастает в течение клеточного цикла и резко уменьшается после митоза. Антиген Ki67 имеет короткий период полужизни, не превышающий 1,5 ч, и не накапливается в покоящихся клетках. Таким образом, при иммуногистохимических исследованиях антитела к антигену Ki67 выявляют пролиферирующие клетки на разных фазах цикла и отражают весь пул делящихся клеток. V. Cervelli et al. [5, 6] после лечения, по сравнению с исходными данными, наблюдали повышение количества базальных кератиноцитов, экспрессирующих антиген Ki67. Сведения об эффектах БоТП на пролиферативную активность клеток ВФ и уровень экспрессии β -catenin как отражении активности сигнальных путей Wnt/ β -catenin получены в пробирке или на животных [12, 13, 15, 18], на образцах кожи ВЧГ исследования не проводились. Кроме того, V. Cervelli et al. [5] оценивали также микроциркуляцию после применения БоТП с использованием антител к CD31 и наблюдали некоторое увеличение количества микрососудов в ВФ.

L.E. Sidney et al. [17] показали, что CD34 связан с пролиферирующими эндотелиальными клетками и проявляется во время фазы анагена, а D. Yilmazer et al. [24] выявили, что плотность сосудов, определяемых с помощью окрашивания CD34, адекватно коррелирует с распределением и интенсивностью экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Ангиогенез во время фазы анагена считается одним из важных факторов, способствующих росту волос и увеличению фолликула в размерах [11, 23]. CD34 преимущественно рассматривается как маркер гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, а также сосудистых эндотелиальных клеток-предшественников и эмбриональных фибробластов. Нециркулирующие взрослые CD34⁺-эндотелиальные клетки расположены в более мелких кровеносных сосудах, в то время как большинство эндотелиальных клеток больших вен и артерий являются CD34⁻. В организме человека CD34⁺ расположены супрабульбарно, а также в коже между волосяными фолликулами, в базальных клетках межфолликулярного эпидермиса. На протяжении волосяного цикла присутствие CD34

проявляется во время фазы анагена, но не во время фаз катагена и телогена [17]. Полагают, что функция CD34 относится только к эпителиальным клеткам, которые пролиферируют, а также имеют отношение к адгезии клеток корневой оболочки к окружающей строме. Человеческие CD34⁺ клетки не находятся в зоне выпуклости с другими стволовыми клетками, а расположены в области ВФ, которая демонстрирует наиболее клоногенную активность.

Исследований по оценке микроциркуляции после применения БоТП с использованием антител к CD34 на образцах кожи нами не найдено. Поэтому изучение предполагаемых механизмов действия БоТП и ее лечебных эффектов у пациентов, страдающих АГА, является актуальным.

Цель исследования. Оценить эффекты плазмы, богатой тромбоцитами, на морфологические показатели роста волос, микроциркуляцию и пролиферативную активность клеток волосяных фолликулов у пациентов, страдающих АГА.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 25 пациентов в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст 30±2,5 года). У 23 (91,3%) пациентов диагностирована II–IV степень тяжести АГА по шкале Гамильтона – Норвуда [4], у 2 пациентов – I степень. Средняя длительность заболевания составляла 3,4±0,97 года. Пациенты не различались по анамнезу и морфометрическим показателям роста волос.

Для получения БоТП от каждого пациента путем венопункции забирали 18 мл крови в 2 пробирки с антикоагулянтом (3,8% цитрат натрия в соотношении 1:9) с последующим двукратным центрифугированием на скорости 1800 и 2500 об/мин (5 и 10 мин соответственно). В качестве БоТП использовали 2 мл нижней части супернатанта из каждой пробирки, который активировали 10% раствором хлористого кальция в соотношении 1:20. В ВЧГ внутрикожно вводили приблизительно по 0,15 мл активированного супернатанта на одну инъекцию. От всех пациентов получено информированное согласие на обследование и лечение. Пациенты хорошо переносили инъекции БоТП, лишь у двоих (9%) отмечалась незначительная болезненность в местах инъекций, что не являлось поводом для прекращения терапии ни в одном случае.

Клиническую эффективность терапии оценивали по динамике морфометрических показателей роста волос. Трихологическое исследование выполняли с помощью цифровой видеокамеры «Aramo S» фирмы «Aram Huvis Co., Ltd.» (Корея) и компьютерной программы TrichoSciencePro v1.3RUS (Россия). Плотность волос определяли на 1 см², долю vellusных и телогеновых волос – в %, средний диаметр всех волос – в мкм. Точки контроля были помечены татуажной меткой – пигментом «Burgundy ZX-BP-5» фирмы «Biotouch» (Соединенные Штаты Америки – США) – и находились в теменной зоне, приблизительно на 2

см ближе к центру алопеции от границы поредения волос. Непосредственно перед проведением фототрихограммы волосы в области исследования для улучшения контрастности изображения были покрашены черной краской для волос «RefectoCil».

Биоптаты кожи для гистологического исследования были получены от 8 пациентов до и после лечения. Биопсию кожи проводили под местной анестезией 1% раствором лидокаина с эпинефрином для достижения анальгезии и уменьшения кровотечения. Забор материала проводили панчем для биопсии диаметром 4 мм [21, 22]. Кусочки кожи фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7,2), обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин по стандартной методике.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина фирмы «Sigma» (Япония).

Для оценки пролиферативной активности клеток ВФ использовали моноклональные антитела к Beta-catenin фирмы «Cell signaling technology», 1:100 (США). Для оценки площади экспрессии CD34 как отражения микроциркуляции и пролиферации клеток ВФ использовали моноклональные антитела к CD34 фирмы «Cell signaling technology», 1:50 (США). Для проведения исследования использовали протокол, рекомендованный производителем.

Цифровая микроскопия и морфометрия включала качественную и количественную оценку результатов иммуногистохимического и иммунофлуоресцентного

исследований на микрофотографиях, полученных с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «Olympus» CX31, цифровой камеры «Olympus» BX46 и программного обеспечения CellSens 47 Entry. Из фотосъемки исключали поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты. Фотосъемку производили при увеличении $\times 400$, $\times 200$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$, $\times 20$). Определение количества иммунопозитивных клеток и площади экспрессии исследуемых молекул проводили в 10 рандомизированных полях зрения при увеличении $\times 400$ не менее чем в 3 срезах от каждого образца. Долю занимаемой экспрессии изучаемого маркера рассчитывали с помощью программы ВидеоТест-Морфология 5.0 («Видеотест», Россия) [2].

В каждом срезе оценивали общую площадь препарата, общую площадь экспрессии белка, относительную площадь экспрессии (вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата).

Статистическую обработку и визуализацию результатов осуществляли при помощи языка программирования R и библиотек «Coin» и «Ggplot2». В качестве показателя центра распределения применяли среднеарифметическое, так как распределения соответствуют нормальному по критерию Шапиро – Уилка. Устойчивость оценок отражена при помощи доверительных интервалов при $\gamma=0,95$. Для проверки связи между номинативными (сгруппированными) данными применяли точный критерий

Таблица 1

Динамика показателей роста волос

Показатель	До лечения	После лечения	Относительные изменения		
			абс.	Δ (%)	p-value
Плотность волос на см ²	381,5 \pm 45,4	426,1 \pm 50,1	44,6	12%	0,000067
Доля веллусных волос, %	49,6 \pm 7,3	41,0 \pm 7,7	8,6	-17%	0,002225
Средний диаметр всех волос, мкм	39,8 \pm 3,5	44,4 \pm 4,5	4,6	12%	0,001947
Доля телогеновых волос, %	42 \pm 6,4	35,3 \pm 7,0	-6,8	-16%	0,02836

Таблица 2

Результаты иммуногистохимического исследования образцов кожи ВЧГ

Показатель	До лечения	После лечения	Относительные изменения		p-value
			абс.	Δ (%)	
CD34					
Общая площадь, мкм ²	70883 \pm 8420	65630 \pm 7928	-5253	-7%	0,3419
Площадь экспрессии белка, мкм ²	2513 \pm 919	9721 \pm 2413	7208	287%	0,0001
Относительная площадь, %	3,6 \pm 1,20	15,4 \pm 4,3	11,8	325%	0,0003
β -catenin					
Общая площадь, мкм ²	24444 \pm 6758	28433 \pm 9093	3989	16%	0,4625
Площадь экспрессии белка, мкм ²	2727 \pm 1584	7238 \pm 3812	4511	165%	0,0306
Относительная площадь, %	11,3 \pm 4,2	22,2 \pm 5,3	10,9	96%	0,0018

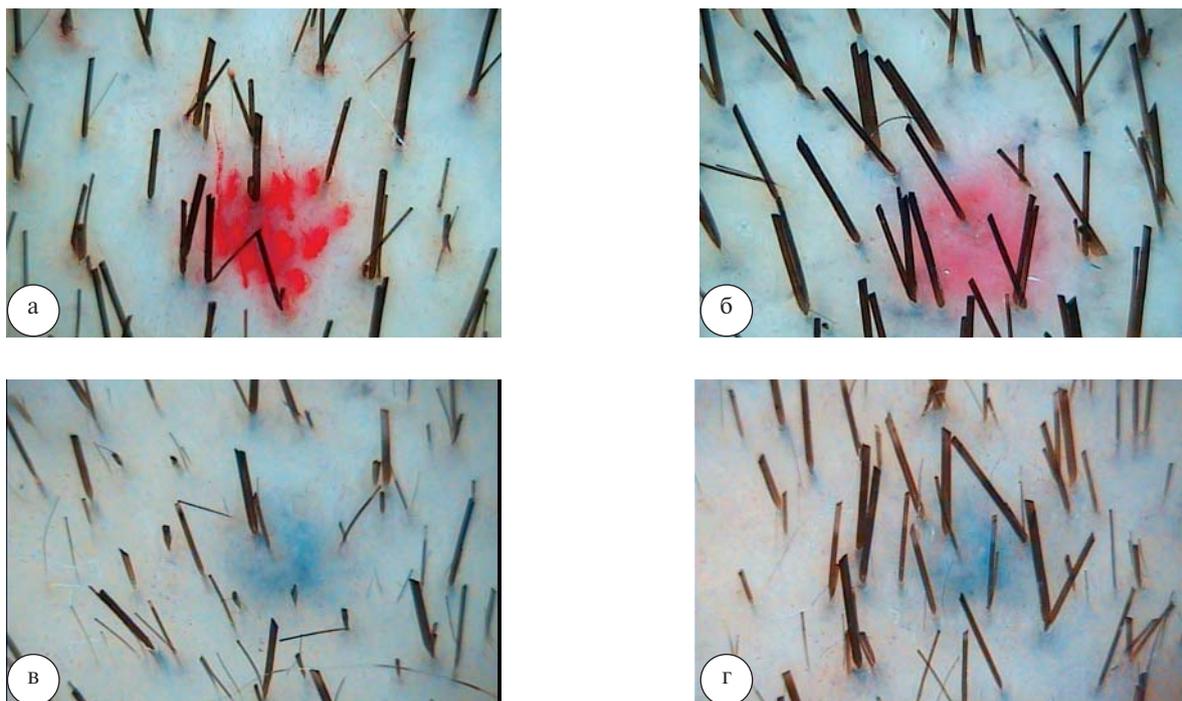


Рис. 1. Фототрихограмма: а, в – до лечения; б, г – через 4 месяца после лечения, ув. $\times 60$.
Наблюдается увеличение плотности и диаметра волос

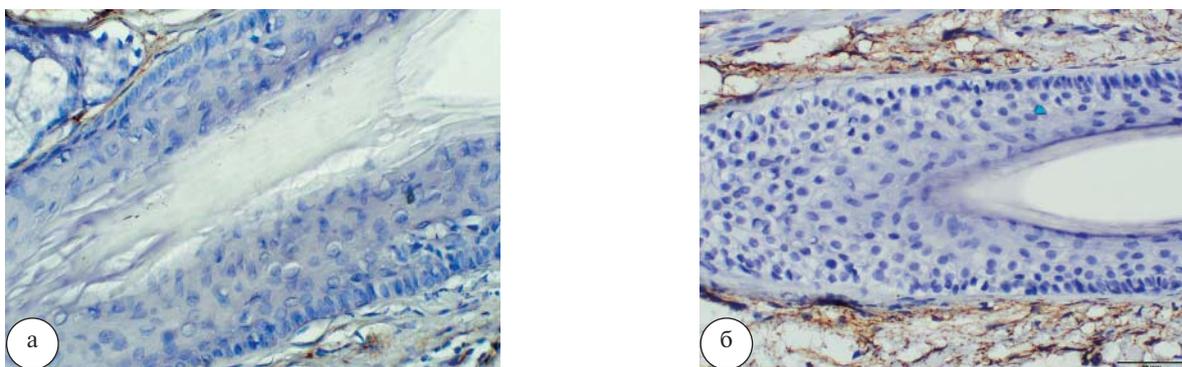


Рис. 2. Экспрессия CD34: а – до лечения; б – после лечения, ув. $\times 400$

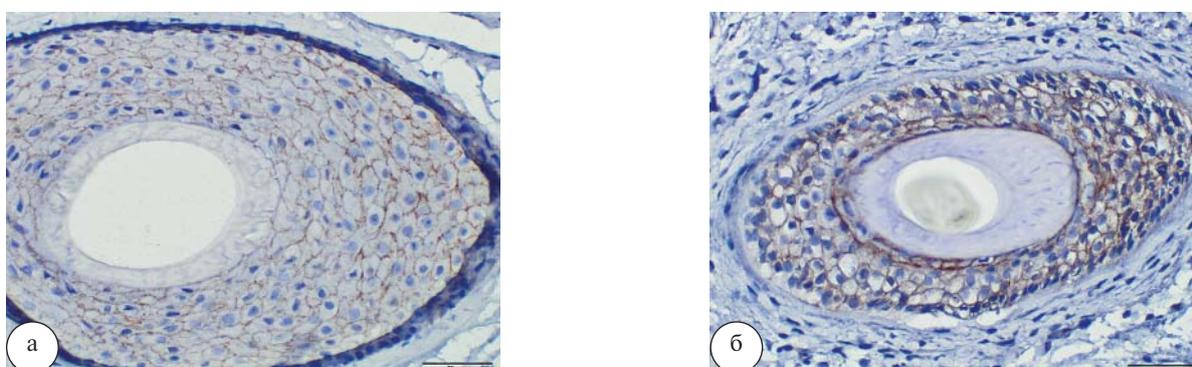


Рис. 3. Экспрессия белка β -катенина: а – до лечения; б – после лечения, ув. $\times 400$

Фишера (строгий аналог критерия хи-квадрат для маленьких выборок). Для проверки связи между количественными данными применяли непараметрический парный t-критерий Уилкоксона. Для всех статистических критериев рассчитывали p-value – вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (вероятность ошибки первого рода), $p < 0,05$ считали статистически значимой [1].

Результаты и их обсуждение. В ходе лечения пациентов БоТП отмечена выраженная клиническая эффективность методики, которая состояла в достоверном увеличении плотности и среднего диаметра волос на 12% ($p=0,000067$ и $p=0,001947$ соответственно); снижении доли vellus-волос на 17% ($p=0,002225$), доли телогеновых волос на 16% ($p=0,02836$), таблица 1, рисунок 1.

При иммуногистохимическом исследовании образцов кожи ВЧГ после лечения достоверно увеличилась абсолютная и относительная площадь экспрессии CD34 ($\Delta 287\%$, $p=0,0001$ и 325% , $p=0,0003$ соответственно), а также абсолютные и относительные значения площади экспрессии β -catenin ($\Delta 165\%$, $p=0,0306$ и $\Delta 96\%$, $p=0,0018$ соответственно), таблица 2, рисунки 2, 3.

Увеличение площади экспрессии CD34 отражает улучшение микроциркуляции и пролиферации клеток ВФ в течение анагена.

Повышение уровня белка β -катенина в образцах кожи ВЧГ после применения БоТП демонстрирует активацию Wnt/ β -catenin-сигнального пути и ассоциировано с усилением пролиферации клеток волосяного матрикса, ростом стержня волоса, формированием эпителия волос и дифференцировкой стволовых клеток ВФ в течение анагена.

Заключение. Увеличение экспрессии белка β -катенина и CD34 на фоне БоТП характеризует улучшение микроциркуляции и пролиферации клеток ВФ, положительно влияющих на качественные и количественные показатели роста волос. Полученные нами результаты клинического и иммуногистохимического исследования согласуются с данными о молекулярных и биологических эффектах БоТП на ВФ, полученными на моделях в пробирке. Клиническими проявлениями являются увеличение плотности волос, продолжительности фазы роста, толщины стержней волос и переход из состояния vellus в терминальное.

Литература

1. Носовский, А.М. Статистика малых выборок в медицинских исследованиях / А.М. Носовский [и др.] // Росс. мед. журн. – 2013. – № 6. – С. 57–60.
2. ВидеоТест-Морфология 5.0: руководство пользователя. – СПб.: ВидеоТест, 2007. – 85 с.
3. Betsi, E.E. Platelet-rich plasma injection is effective and safe for the treatment of alopecia / E.E. Betsi [et al.] // Eur. J. Plast. Surg. – 2013. – Vol. 36 – P. 407–412.
4. Blume-Peytavi, U. Hair Growth and Disorders / U. Blume-Peytavi, D.A. Whiting, R.M. Trüeb // Springer. – 2008. – 564 p.

5. Cervelli, V. The Effect of Autologous Activated Platelet Rich Plasma Injection on Pattern Hair Loss: Clinical and Histomorphometric Evaluation / V. Cervelli [et al.] // Biomed Res Int. – 2014. – Article ID 760709. – 9 p.
6. Gentile, P. Evaluation of Not-Activated and Activated PRP in Hair Loss Treatment: Role of Growth Factor and Cytokine Concentrations Obtained by Different Collection Systems / P. Gentile [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18 (2). – P. 408–416.
7. Gkini, M.A. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period / M.A. Gkini [et al.] // J. Cutan. Aesthet. Surg. – 2014. – Vol. 7. – P. 213–219.
8. Greco, J. The effects of autologous platelet rich plasma and various growth factors on non-transplanted miniaturized hair / J. Greco, R. Brandt. // Hair Transplant Forum International. – 2009. – P. 49–50.
9. Kang, J.-S. The effect of CD34+ cell-containing autologous platelet-rich plasma injection on pattern hair loss: a preliminary study / J.-S. Kang [et al.] // J. Eur. Ac. Dermatol. and Venereol. – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 72–79.
10. Khatu, S.S. Platelet-rich plasma in androgenic alopecia: Myth or an effective tool / S.S. Khatu [et al.] // J. Cutan. Aesthet. Surg. – 2014. – Vol. 7. – P. 107–110.
11. Kozłowska, U. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in various compartments of the human hair follicle / U. Kozłowska [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 1998. – Vol. 290 (12). – P. 661–668.
12. Li, W. Subcutaneous injections of platelet-rich plasma into skin flaps modulated proangiogenic gene expression and improve survival rates / W. Li [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2012. – Vol. 129 (4). – P. 858–866.
13. Li, Z.J. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth / Z.J. Li [et al.] // Dermatol Surg. – 2012. – Vol. 38 (7 Pt 1). – P. 1040–1046.
14. Park, K.Y. Letter: Platelet-rich plasma for treating male pattern baldness / K.Y. Park [et al.] // Dermatol. Surg. – 2012. – Vol. 38 (12). – P. 2042–2044.
15. Rinaldi, F. The role of up-stimulation of growth factors in hair transplantation: improve the revascularization of transplanted hair growth mediated by angiogenesis / F. Rinaldi, E. Sorbellini, P. Bezzola // Hair Transplant Forum Int. – 2007. – Vol. 17 (4). – P. 125–127.
16. Sclafani, A.P. Platelet-rich fibrin matrix (PRFM) for androgenic alopecia / A.P. Sclafani // Facial. Plast. Surg. – 2014. – Vol. 30. – P. 219–224.
17. Sidney, L.E. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors / L.E. Sidney [et al.] // Stem Cells. – 2014. – Vol. 32 (6). – P. 1380–1389.
18. Sohn, K.C. Pitx2, a beta-catenin-regulated transcription factor, regulates the differentiation of outer root sheath cells cultured in vitro / K.C. Sohn [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2009. – Vol. 54 (1). – P. 6–11.
19. Takakura, N. Involvement of platelet-derived growth factor receptor-alpha in hair canal formation / N. Takakura [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 1996. – № 107 (5). – P. 770–777.
20. Uebel, C.O. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery / C.O. Uebel [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – Vol. 118. – P. 1458–1467.
21. Whiting, D.A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenic alopecia / D.A. Whiting // J. Am. Acad. Dermatol. – 1993. – Vol. 28. – P. 755–763.
22. Whiting, D.A. Hair Growth and Disorders. Histology of the Human Hair Follicle / D. Whiting [et al.] // Springer – Verlag Berlin, Heidelberg, 2008. – P. 107–123.
23. Yano, K. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis / K. Yano [et al.] // J. Clin. Invest. – 2001. – № 107 (4). – P. 409–417.

24. Yilmazer, D. A comparison of the vascular density of VEGF expression with microvascular density determined with CD34 and CD31 staining and conventional prognostic markers in

renal cell carcinoma / D. Yilmazer, Ü. Han, B. Önal // Int. Urol. Nephrol. – 2007. – Vol. 39. – P. 691–698.

E.E. Pakhomova, I.O. Smirnova

Effects of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic alopecia

Abstract. *Intradermal injections of platelet-rich plasma is proposed to be an effective treatment for androgenetic alopecia. The mechanisms by which platelet-rich plasma affects the hair follicle are still not well understood. The aim of the study was to evaluate the effect of platelet-rich plasma on the microcirculation and proliferative activity of hair follicle cells. The study included 25 men, all patients received intradermal injections of platelet-rich plasma. To obtain platelet-rich plasma, blood samples were collected from each patient into 2 tubes with an anticoagulant. Centrifugation was carried out twice. An official calcium chloride solution was used as an activator. The course of treatment consisted of 4 procedures with an interval of 4 weeks between each procedure. The clinical efficacy of the therapy was evaluated by the dynamics of morphometric indicators of hair growth. Immunohistochemical examination was performed on vertical paraffin sections. All studies were performed before and after 4 months after treatment. Against the background of treatment with platelet-rich plasma hair density and average hair diameter increased by 12% ($p=0,000067$ and $p=0,001947$ respectively), the share of vellus hair decreased by 17% ($p=0,002225$), and the proportion of telogen hair by 16% ($p=0,02836$). Significant positive changes were absolute and relative values of CD34 expression area ($\Delta 287\%$, $p=0,0001$, and 325% , $p=0,0003$ respectively), and the absolute and relative values of the expression area of β -catenin ($\Delta 165\%$, $p=0,0306$ and $\Delta 96\%$, $p=0,0018$, respectively). Thus, one of the mechanisms by platelet-rich plasma in patients with androgenetic alopecia is the improvement of microcirculation and cell proliferation of the hair follicle.*

Key words: *androgenetic alopecia, intradermal injections of platelet-rich plasma, morphology of hair, immunohistochemical examination of hair, Beta-catenin, phototrichogram, microcirculation of the hair follicle, anagen, telogen, vellus.*

Контактный телефон: +7-921-932-33-41; e-mail: spbciv@mail.ru

В.Я. Апчел^{1,2}, А.Н. Жекалов¹,
Г.Н. Загородников¹, В.А. Горичный¹

Динамика показателей функционального состояния организма при адаптации лётного состава к условиям Крайнего Севера

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Резюме. Исследована динамика показателей функционального состояния организма при адаптации лётчиков и инженерно-технического состава в течение первого года службы в условиях Крайнего Севера. Выявлено, что у лётчиков (II группа) и лиц инженерно-технического состава (IV группа), страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, адаптация к условиям Крайнего Севера, особенно в начале службы, характеризуется дестабилизацией физиологических функций. У этой категории военнослужащих, по сравнению с лётчиками (I группа) и инженерно-техническим составом (III группа) с отсутствием каких-либо заболеваний, наблюдается статистически значимое увеличение показателей гемодинамики на велоэргометрическую нагрузку. В течение первого года службы в условиях Крайнего Севера у лётчиков II группы, по сравнению с лётчиками I группы, и инженерно-технического состава IV группы, по сравнению с инженерно-техническим составом III группы, наблюдается достоверное увеличение частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления на велоэргометрическую нагрузку на 5,1–18,6 и 5,1–22,4% соответственно. По частоте сердечных сокращений, величине систолического и диастолического артериального давления проведен расчёт коэффициентов и индексов, характеризующих адаптивные резервы организма. Установлено, что у лётчиков и инженерно-технического состава, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, во время адаптации к условиям Крайнего Севера наблюдается определённое напряжение адаптивных механизмов, тогда как у здоровых лиц адаптация протекает более адекватно.

Ключевые слова: лётный состав, инженерно-технический состав, адаптация, показатели функционального состояния организма, Крайний Север, нарушения адаптации.

Введение. Климатогеографическая особенность района Крайнего Севера – открытость территории с севера и юга, которая благоприятствует свободному продвижению холодных воздушных масс из Арктики и тёплых с южной части континента. Для этого района характерна высокая изменчивость всех элементов температурного режима во времени. В период прохождения воздушных фронтов аperiodические колебания температуры воздуха достигают 15–20°C в сутки, что весьма характерно для полярной зимы. Эта территория относится к гипоконфортной с интенсивным природным и техногенным прессингом на здоровье людей, выраженным напряжением адаптивных приспособительных систем организма мигрантов с постепенной длительной по времени компенсацией.

Общими чертами физико-географической среды района Крайнего Севера являются отрицательный радиационный баланс, интенсивная циклоническая деятельность, общая неустойчивость и изменчивость погоды, резкие колебания метеорологических факторов, повышенная геомагнитная активность, изменение фотопериодизма.

В условиях Крайнего Севера военнослужащие одновременно подвергаются воздействию многих быстро изменяющихся неблагоприятных факторов внешней среды. При этом ведущими климатическими

факторами, определяющими психофизиологические изменения, являются недостаточность солнечной и ультрафиолетовой радиации, резко выраженная сезонность климата, проявляющаяся чередованием контрастных периодов полярной ночи и полярного дня, чрезвычайно выраженная погодная метеорологическая активность во все периоды года, предъявляющая дополнительные требования к организму военнослужащего [3, 4, 6].

Известно, что при адаптации к новым условиям трудовой деятельности и изменившейся климатогеографической среды организм военнослужащего претерпевает значительные физиологические перестройки. Доказано, что чем контрастнее смена привычной трудовой деятельности и климатических условий, тем значительнее изменения функционального состояния организма. Поэтому только своевременная перестройка психофизиологических функций организма на иной адаптационный уровень может обеспечить возможность более совершенного приспособления к новым условиям существования [1, 7, 8].

В.А. Бодров [2], Г.Г. Загородников [5] отмечают, что адаптация к экстремальным условиям – длительный процесс, который продолжается в течение 3–5 лет и определяется состоянием здоровья и уровнем психофизиологических характеристик военнослужащего.

Проблема оценки военно-профессиональной адаптации лётчиков предполагает исследование динамики функционального состояния организма в условиях воздействия основных неблагоприятных факторов лётной деятельности и разработку соответствующих лечебно-профилактических мероприятий, направленных на повышение профессиональной работоспособности и уровня здоровья лётчиков. Контроль уровня профессионального здоровья лётного состава является необходимым условием обеспечения его профессиональной надёжности, обоснованного прогнозирования эффективности и безопасности реализации задач лётной деятельности [1, 2, 4, 5].

Цель исследования. Оценить динамику показателей функционального состояния организма при адаптации лётчиков и инженерно-технического состава к условиям Крайнего Севера.

Материалы и методы. Для оценки функционального состояния организма исследованы показатели центральной гемодинамики при функциональной велоэргометрической нагрузочной пробе у лётного и инженерно-технического состава в течение первого года службы в условиях Крайнего Севера. Все обследованные военнослужащие были распределены на четыре группы: I группа – лётный состав с отсутствием каких-либо заболеваний (n=53), II группа – лётный состав, страдающий сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=22), III группа – инженерно-технический состав с отсутствием каких-либо заболеваний (n=61), IV группа – инженерно-технический состав, страдаю-

щий сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=36). Исследование проводилось в три этапа: на первом этапе военнослужащие обследовались по прибытии на Крайний Север для прохождения дальнейшей службы, на втором этапе – после 6 месяцев службы, на третьем – после 12 месяцев службы на Крайнем Севере. Полученные в ходе исследования результаты второй группы сравнивались с полученными результатами первой группы, результаты четвёртой группы сравнивались с полученными результатами третьей группы. Кроме того, по результатам величин систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывались коэффициенты и индексы, характеризующие адаптационные резервы организма военнослужащих в условиях Крайнего Севера, по формулам:

$$KB=ЧСС:(САД-ДАД);$$

$$КЭК=(САД-ДАД) \times ЧСС: 100;$$

$$ИА=ЧСС:САД;$$

$$СДД=0,42 \times САД+0,58 \times ДАД;$$

$$УОС=100+0,54 \times САД-1,1 \times ДАД-0,61 \times В+ППСА;$$

$$ПАД=САД-ДАД; МОК=УОС \times ЧСС;$$

$$ДП=ЧСС \times САД: 100,$$

где KB – коэффициент выносливости, КЭК – коэффициент экономичности кровообращения, ИА – индекс Аллговера, СДД – среднее динамическое давление, УОС – ударный объём сердца, ПАД – пульсовое артериальное давление, МОК – минутный объём кровообращения, ДП – двойное произведение.

Таблица 1

Динамика ЧСС при велоэргометрической пробе у лётного состава, уд/мин (M±m)

Проведение пробы	В начале службы		После 6 месяцев службы		После 12 месяцев службы	
	I	II	I	II	I	II
Исходные данные	72,15±0,43	73,24±0,65	72,36±0,25	72,23±0,41	72,58±0,15	72,63±0,24
Нагрузка, Вт:						
75	86,28±0,46	91,72±0,37*	85,51±0,13	89,34±0,14	86,21±0,34	90,13±0,45
100	100,63±1,24	107,75±1,44*	101,24±0,19	105,26±0,51	101,28±0,41	105,28±0,15
125	106,18±0,35	110,28±1,58	105,12±0,38	109,43±1,13	106,19±0,23	110,14±0,31
150	110,61±0,27	119,92±1,53*	109,05±0,24	115,21±0,34*	110,35±0,12	114,23±0,43
175–180	118,33±1,42	130,61±1,19**	117,59±1,31	126,35±0,12*	118,15±0,36	125,37±0,21*
Отдых в конце						
1-й мин	112,22±0,18	128,38±1,27**	113,27±0,44	122,24±0,19*	114,25±0,14	122,43±0,11*
2-й мин	98,35±0,36	112,45±1,29**	101,13±0,62	108,13±1,35*	103,37±0,26	108,18±1,32
3-й мин	89,74±1,31	99,42±1,52**	96,21±0,14	100,41±0,23	98,24±0,51	101,24±0,52
5-й мин	81,38±0,63	90,43±0,97**	84,28±0,31	90,14±0,37*	85,32±0,45	90,10±0,31*
7-й мин	76,17±0,49	85,34±1,27**	78,43±0,52	83,31±1,16*	79,14±0,35	83,13±1,27*
10-й мин	72,91±1,14	80,73±1,65**	74,25±0,16	78,42±0,15*	75,28±0,19	79,46±0,21*

Примечание: различия по сравнению с I группой: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Результаты и их обсуждение. В начале службы в условиях Крайнего Севера у лётного состава II группы, по сравнению с лётным составом I группы, наблюдается достоверное увеличение ЧСС на нагрузку 75, 100 и 150 Вт на 6,3; 7,1 и 8,4% соответственно (табл. 1). Во II группе на нагрузку 175–180 Вт и в конце 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й мин отдыха отмечается статистически значимое увеличение ЧСС, соответственно, на 10,4; 14,4; 14,3; 10,8; 11,1; 12; 10,7% по сравнению с I группой лётного состава.

После шести месяцев службы у лётного состава II группы по сравнению с I группой, наблюдается достоверное увеличение ЧСС на нагрузку 150, 175–180 Вт и в конце 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й мин отдыха, соответственно, на 5,7; 7,5; 7,9; 6,9; 7; 6,2 и 5,6%. У лётного состава II группы после 12 месяцев службы в условиях Крайнего Севера выявлено достоверное увеличение ЧСС на нагрузку 175–180 Вт и в конце 1-й, 5-й, 7-й, 10-й мин отдыха, соответственно на 6,1; 7,2; 5,6; 5,1; 5,6% по сравнению с I группой.

У лётного состава II группы, по сравнению с лётным составом I группы, в начале службы в условиях Крайнего Севера наблюдается статистически значимое увеличение САД на нагрузку 75, 100, 125, 150 Вт и в конце 10-й мин отдыха на 18,6; 14; 10,1; 10,1; 10,8% соответственно (табл. 2).

В конце 1-й, 2-й, 3-й, 5-й и 7-й мин отдыха во II группе, по сравнению с I группой, отмечается достоверное увеличение САД, соответственно, на 5,5; 6,2; 6,3; 5,9; 6,9%. После шести месяцев службы у лётного состава

II группы, по сравнению с I группой, наблюдается статистически значимое увеличение САД на нагрузку 75 и 100 Вт на 15,3 и 12,7%. У лётного состава II группы, по сравнению с I группой, обнаруживается достоверное увеличение САД на нагрузку 125, 150 Вт и в конце 2-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й мин отдыха на 7; 8,2; 5,2; 5,2; 5,3; 5,4; 7,4% соответственно. У лётного состава II группы после 12 месяцев службы в условиях Крайнего Севера, по сравнению с I группой, наблюдается статистически значимое увеличение САД на нагрузку 75 и 100 Вт на 12,6 и 10,9%. Во II группе, по сравнению с I группой отмечается достоверное увеличение САД на нагрузку 150 Вт и в конце 10-й мин отдыха на 6,1 и 5,1%.

В начале службы в условиях Крайнего Севера у лётного состава II группы, по сравнению с I группой, наблюдается достоверное увеличение ДАД на нагрузку 125, 150 Вт и в конце 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й мин отдыха, соответственно, на 9,3; 5,9; 5,4; 9,2; 7,7; 6,9; 5,2; 9,8% (табл. 3).

После шести месяцев службы у лётного состава II группы, по сравнению с I группой, наблюдается достоверное увеличение ДАД на нагрузку 75, 100, 125 Вт и в конце 1-й, 2-й, 3-й, 10-й мин отдыха на 6,9; 5,8; 5,3; 5,5; 6; 5,9; 5,2% соответственно. У лётного состава II группы после 12 месяцев службы в условиях Крайнего Севера по сравнению с I группой, выявляется достоверное увеличение ДАД на нагрузку 100 Вт и в конце 1-й, 2-й, 10-й мин отдыха на 5,9; 5,5; 5,4; 5,7% соответственно.

У инженерно-технического состава IV группы, по сравнению с инженерно-техническим составом III

Таблица 2

Динамика САД при велоэргометрической пробе у лётного состава, мм рт. ст. (M±m)

Проведение пробы	В начале службы		После 6 месяцев службы		После 12 месяцев службы	
	I	II	I	II	I	II
Исходные данные	124,12±0,31	134,23±0,49**	123,12±0,39	131,21±0,34*	122,51±0,43	130,08±0,13*
Нагрузка, Вт:						
75	126,27±1,29	149,81±0,76**	126,08±0,15	145,35±0,13**	125,45±0,31	141,23±0,42**
100	135,35±0,64	154,35±1,22**	133,24±0,31	150,18±0,24**	132,69±0,42	147,15±0,52**
125	144,13±1,26	158,69±0,14**	144,12±0,41	154,23±0,15*	143,32±0,14	150,26±0,19
150	147,28±0,32	162,12±1,77**	147,27±0,13	159,41±1,31*	146,25±0,61	155,14±0,38*
175–180	160,72±1,65	167,85±1,95	160,05±0,43	164,28±0,12	159,53±0,34	162,42±0,21
Отдых в конце						
1-й мин	154,31±1,22	162,78±0,14*	155,35±1,14	159,35±0,27	155,13±1,21	157,13±0,29
2-й мин	145,44±0,52	154,50±0,12*	146,28±0,19	153,82±0,54*	145,56±0,53	148,27±0,15
3-й мин	139,50±0,69	148,33±0,78*	139,13±0,42	146,41±0,28*	138,19±0,34	143,44±0,32
5-й мин	136,14±1,24	144,13±0,45*	136,45±1,23	143,65±0,14*	136,14±0,62	139,29±0,51
7-й мин	131,28±0,36	140,39±1,18*	130,34±0,15	137,33±0,42*	129,23±0,27	133,13±0,46
10-й мин	122,25±0,74	135,46±0,51**	123,10±0,21	132,19±0,26*	122,68±0,44	128,95±0,12*

Примечание: различия по сравнению с I группой: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Таблица 3

Динамика ДАД при велоэргометрической пробе у лётного состава, мм рт. ст. (M±m)

Проведение пробы	В начале службы		После 6 месяцев службы		После 12 месяцев службы	
	I	II	I	II	I	II
Исходные данные	77,13±1,24	84,31±0,45*	78,14±0,23	84,25±0,34*	78,25±0,42	83,51±0,13*
Нагрузка, Вт: 75						
100	83,35±0,62	89,12±0,55	84,35±0,28	90,14±0,42*	85,13±0,26	89,21±0,34
125	87,19±0,74	91,27±0,13	89,13±0,46	94,27±0,32*	89,35±0,47	94,62±0,23*
150	90,15±1,35	95,50±0,74*	92,27±1,54	97,13±0,24*	93,22±1,15	97,18±0,42
175–180	93,26±0,83	98,29±0,15*	96,32±0,23	100,31±0,19	96,43±0,52	99,38±0,51
	95,10±1,54	99,19±0,88	98,22±0,17	101,25±0,41	99,12±0,31	101,12±0,24
Отдых в конце						
1-й мин	87,25±0,72	95,31±0,86*	91,24±0,51	96,27±0,12*	92,28±0,15	97,32±0,46*
2-й мин	83,30±0,58	89,71±0,94*	86,19±0,31	91,35±0,42*	87,41±0,23	92,13±0,24*
3-й мин	81,14±0,96	85,52±1,63*	84,22±0,13	89,18±0,24*	84,12±0,62	88,31±0,45
5-й мин	77,12±0,75	82,43±0,58*	82,36±0,28	85,24±0,31	82,53±0,17	86,28±0,13
7-й мин	76,28±1,19	80,24±2,42*	79,18±0,54	83,10±0,23	80,14±0,25	83,41±0,52
10-й мин	75,14±1,43	82,54±1,15*	78,23±0,15	82,28±1,34*	78,26±0,31	82,68±1,33*

Примечание: * – различия по сравнению с I группой, p<0,05.

Таблица 4

Динамика ЧСС при велоэргометрической пробе у инженерно-технического состава, уд/мин (M±m)

Проведение пробы	В начале службы		После 6 месяцев службы		После 12 месяцев службы	
	III	IV	III	IV	III	IV
Исходные данные	73,36±0,54	76,24±0,31	75,18±0,24	74,05±0,12	74,25±0,32	75,11±0,21
Нагрузка, Вт: 75						
100	89,17±0,63	98,16±0,59**	90,31±0,42	95,23±0,41	89,13±0,54	95,28±0,14*
125	103,84±0,94	118,35±1,62**	105,21±0,53	114,18±0,35*	105,28±0,15	112,15±0,33*
150	109,52±1,88	129,12±1,27**	110,15±0,34	124,24±0,12**	110,21±0,36	120,26±0,41*
175–180	113,19±1,55	138,54±1,46**	115,26±0,14	132,19±0,31**	114,06±0,19	128,13±0,38**
	124,39±1,08	146,76±0,16**	123,17±0,35	140,22±0,15**	122,31±0,27	133,12±0,45*
Отдых в конце						
1-й мин	122,34±1,57	132,34±1,45*	120,21±1,36	129,18±1,26*	119,25±1,13	125,31±1,24*
2-й мин	112,43±1,62	121,53±1,26*	110,14±0,29	118,45±0,31*	109,18±0,24	115,14±0,37*
3-й мин	100,14±0,73	106,61±1,12*	102,23±0,41	106,14±1,23	102,27±0,14	104,28±1,42
5-й мин	90,54±0,47	99,73±0,28**	92,10±0,14	97,42±0,13*	91,15±0,31	94,20±0,31
7-й мин	86,13±1,26	96,36±1,58**	86,07±1,38	92,13±0,21*	85,17±1,23	89,19±0,52
10-й мин	81,17±0,96	83,25±1,43	80,13±0,51	80,24±0,17	79,21±0,35	80,12±0,37

Примечание: различия по сравнению с III группой: * – p<0,05; ** – p<0,01.

группы, в начале службы в условиях Крайнего Севера наблюдается статистически значимое увеличение ЧСС на нагрузку 75, 100, 125, 150, 175–180 Вт и в конце 5-й, 7-й мин отдыха на 10,1; 14; 17,9, 22,4; 18; 10,2; 11,9% соответственно (табл. 4).

В IV группе в конце 1-й, 2-й и 3-й мин отдыха отмечается достоверное увеличение ЧСС, соответственно, на 8,2; 9,1 и 6,5% по сравнению с III группой. После шести месяцев службы у инженерно-технического состава IV группы, по сравнению с III группой, наблюдается статистически значимое увеличение ЧСС на нагрузку 125, 150 и 175–180 Вт на 12,8; 14,7 и 13,8%. В IV группе отмечается достоверное увеличение ЧСС на нагрузку 100 Вт и в конце 1-й, 2-й, 5-й, 7-й мин отдыха, соответственно, на 8,5; 7,5; 7,5; 5,8; 7% по сравнению с III группой. После 12 месяцев службы у инженерно-технического состава IV группы, по сравнению с III группой, обнаруживается достоверное увеличение ЧСС на нагрузку 75, 100, 125, 150, 175–180 Вт и в конце 1-й, 2-й мин отдыха на 6,9; 6,5; 9,1; 12,3; 8,8; 5,1; 5,5% соответственно.

В начале службы в условиях Крайнего Севера у инженерно-технического состава IV группы, по сравнению с инженерно-техническим составом III группы наблюдается статистически значимое увеличение САД на нагрузку 75, 100, 125, 150 Вт и в конце 1-й, 2-й, 3-й, 5-й мин отдыха на 12,8; 9,6; 8,2; 6,1; 11,7; 10,4; 5,7; 5,1% соответственно (табл. 5).

После шести месяцев службы у инженерно-технического состава IV группы, по сравнению с III группой, наблюдается статистически значимое увеличение САД на нагрузку 75, 100, 125 и 150 Вт на 13,3; 11,5; 6,1 и 6,4% соответственно. После 12 месяцев службы у инженерно-технического состава IV группы, по сравнению с III группой, отмечается достоверное увеличение САД на нагрузку 75 и 100 Вт на 10,8 и 7,6%.

У инженерно-технического состава IV группы в начале службы на Крайнем Севере, по сравнению с инженерно-техническим составом III группы, наблюдается достоверное увеличение ДАД на нагрузку 75, 100, 125, 150 Вт и в конце 1-й, 2-й, 5-й, 7-й, 10-й мин отдыха на 7,9; 7,6; 7,6; 7,4; 6,3; 5,1; 9; 12; 15,7% соответственно (табл. 6).

После шести месяцев службы у инженерно-технического состава IV группы, по сравнению с III группой, наблюдается достоверное увеличение ДАД в конце 7-й и 10-й минут отдыха на 5,1 и 10,1%. После 12 месяцев службы в условиях Крайнего Севера у инженерно-технического состава разница в показателях между группами не выявлена.

В начале службы в условиях Крайнего Севера при велоэргометрической нагрузке 175–180 Вт у лётного состава II группы, по сравнению с I группой, отмечается статистически значимое увеличение ДП и КЭК на 32%; МОК и КВ – на 11%; СДД, АД и ИА – на 5,3; 6,4 и 8,1% (табл. 7), что свидетельствует о начальных проявлениях нарушений адаптационных возможностей у лётного состава II группы.

Таблица 5

Динамика САД при велоэргометрической пробе у инженерно-технического состава, мм рт. ст. (M±m)

Проведение пробы	В начале службы		После 6 месяцев службы		После 12 месяцев службы	
	III	IV	III	IV	III	IV
Исходные данные	130,85±0,14	137,15±1,52	125,13±0,25	135,13±0,42*	125,15±0,32	132,05±0,24*
Нагрузка, Вт: 75						
100	134,38±0,65	151,52±1,17**	132,64±0,41	150,24±0,14**	131,19±0,46	145,32±0,61**
125	142,53±0,27	156,28±0,45*	138,21±0,32	154,13±0,52**	139,52±0,13	150,18±0,25*
150	148,19±0,45	160,39±1,38*	149,13±0,55	158,18±1,32*	148,21±0,57	155,21±1,13
175–180	154,76±1,15	164,19±1,23*	153,36±0,12	163,14±0,25**	152,34±0,18	159,16±0,27
	162,36±1,29	170,16±1,47	164,19±1,24	169,21±1,37	164,25±1,12	165,24±1,13
Отдых в конце						
1-й мин	156,15±0,47	174,42±1,52**	160,23±0,45	162,38±0,12	160,27±0,14	159,35±0,18
2-й мин	149,56±0,71	165,12±1,31**	151,18±0,33	156,26±1,41	149,31±0,23	151,12±0,54
3-й мин	146,83±0,17	155,15±1,19*	144,23±0,52	150,12±0,34	143,12±0,15	145,21±0,43
5-й мин	143,69±0,41	150,80±0,69*	141,17±0,35	146,21±0,19	140,21±0,36	141,27±0,31
7-й мин	138,32±1,13	144,77±1,23	137,24±0,13	141,13±0,42	134,19±0,43	136,69±0,64
10-й мин	134,54±0,25	139,33±1,12	132,11±0,26	136,25±0,34	126,41±0,28	130,32±0,41

Примечание: различия по сравнению с III группой: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Таблица 6

Динамика ДАД при велоэргометрической пробе у инженерно-технического состава, мм рт. ст. (M±m)

Проведение пробы	В начале службы		После 6 месяцев службы		После 12 месяцев службы	
	III	IV	III	IV	III	IV
Исходные данные	78,25±0,34	90,75±0,57**	80,13±0,34	88,51±0,13**	81,18±0,23	86,15±0,21*
Нагрузка, Вт:						
75	86,61±0,72	93,42±1,13*	89,12±0,45	93,12±0,28	89,25±0,14	92,07±0,12
100	90,52±0,91	97,42±1,27*	93,24±0,61	96,25±0,32	93,36±0,24	96,32±0,13
125	93,15±0,27	100,19±0,45*	96,33±0,27	100,13±0,24	97,13±0,45	99,25±0,42
150	96,42±0,56	103,58±1,28*	100,21±0,38	102,42±1,52	101,67±0,53	101,14±1,35
175–180	99,92±0,35	101,32±0,64	103,41±0,14	100,53±0,21	103,14±0,31	100,27±0,34
Отдых в конце						
1-й мин	92,43±0,18	98,27±1,19*	95,27±0,35	98,08±0,35	96,32±0,28	98,15±0,23
2-й мин	88,27±0,39	92,24±1,45*	91,13±0,24	94,42±1,27	91,15±0,42	93,24±1,46
3-й мин	85,79±0,16	89,10±0,91	89,32±0,14	91,05±0,31	89,23±0,55	90,14±0,27
5-й мин	81,14±0,35	90,15±0,67*	85,25±0,41	89,14±0,22	86,12±0,34	88,31±0,52
7-й мин	79,12±1,24	88,60±1,35**	83,14±1,36	87,21±0,19*	84,19±1,27	85,42±0,61
10-й мин	77,05±0,31	89,12±0,67**	80,28±0,45	88,35±0,23**	81,26±0,34	84,13±0,32

Примечание: различия по сравнению с III группой: * – p<0,05; ** – p<0,01.

После 6 месяцев службы у лётного состава II группы, по сравнению с I группой, наблюдается статистически значимое увеличение ДП, КЭК, СДД, МОК, ИА и КВ на 26,2; 32,8; 5,3; 9,7; 6,8 и 5,3% соответственно. У лётного состава II группы, по сравнению с I группой, после 12 месяцев службы в условиях Крайнего Севера отмечается статистически значимое увеличение КЭК на 21,9%; ДП на 16,9%; МОК на 6,6%.

У инженерно-технического состава IV группы (табл. 8) в начале службы в условиях Крайнего Севера при велоэргометрической нагрузке 175–180 Вт, по сравнению с III группой, отмечается статистически значимое увеличение ДП, КЭК, МОК, ИА, КВ, СДД и АДп на 32; 32,9; 12,1; 11,5; 13,6; 5,3 и 8,1% соответственно (табл. 8).

После 6 месяцев службы у инженерно-технического состава IV группы, по сравнению с III группой, наблюдается статистически значимое увеличение ДП, КЭК, МОК, ИА, СДД, АДп и КВ на 26,3; 33,4; 12,5; 10,5; 5,1; 6,3 и 8,7% соответственно. У инженерно-технического состава IV группы, по сравнению с III группой, после 12 месяцев службы в условиях Крайнего Севера отмечается достоверное увеличение КЭК, ДП, МОК и КВ на 22,2; 16,6; 9,2 и 9,5% соответственно.

Заключение. Выявлено, что у лётчиков и инженерно-технического состава, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, адаптация к условиям Крайнего Севера, особенно в начале службы, характеризуется дестабилизацией физиологических

Таблица 7

Нарушения адаптации, выявленные у лётного состава по результатам велоэргометрической пробы при нагрузке 175–180 Вт в течение года службы в условиях Крайнего Севера, M±m

Показатель	В начале службы		После 6 месяцев		После 12 месяцев	
	I	II	I	II	I	II
СДД, мм рт. ст.	122,7±1,24	129,2±0,35*	123,2±1,23	129,7±0,75*	124,5±0,48	128,6±0,17
АДп, мм рт. ст.	62,64±1,14	66,65±0,58*	61,83±1,54	64,16±1,38	60,41±1,13	62,39±1,65
УОС, мл	51,5±1,2	50,2±1,8	53,09±1,1	52,15±1,5	51,87±1,6	51,39±1,2
МОК, л/мин	5,5±0,5	6,1±1,2**	6,2±1,6	6,8±0,4*	6,1±0,8	6,5±0,2*
ДП, у. е.	189,30±1,6	249,26±1,4***	188,02±1,3	237,30±1,7***	187,97±0,8	219,67±1,3**
ИА, у. е.	0,74±0,7	0,80±0,3*	0,73±0,4	0,78±0,5*	0,74±0,7	0,77±0,3
КВ, у. е.	1,8±0,4	2,0±0,2**	1,9±0,2	2,0±0,4*	1,96±0,3	2,0±0,6
КЭК, у. е.	76,64±1,3	100,86±1,7***	72,44±1,3	96,23±1,4***	71,12±1,5	86,66±0,6***

Примечание: различия по сравнению с I группой: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблица 8

Нарушения адаптации, выявленные у инженерно-технического состава по результатам велоэргометрической пробы при нагрузке 175–180 Вт в течение года службы в условиях Крайнего Севера, М±m

Показатель	В начале службы		После 6 месяцев		После 12 месяцев	
	III	IV	III	IV	III	IV
СДД, мм рт. ст.	126,1± 1,12	132,8± 1,17*	127,2± 1,42	133,7± 0,63*	125,7± 0,24	130,3± 0,25
АДп, мм рт. ст.	63,36± 1,08	68,52± 0,73*	62,27± 1,44	66,21± 1,58*	62,18± 1,35	64,72± 1,83
УОС, мл	53,3± 1,6	54,7± 1,4	55,12± 1,8	54,23± 1,9	53,75± 1,2	54,22± 1,6
МОК, л/мин	5,8± 0,3	6,5± 1,4**	6,4± 1,2	7,2± 0,6**	6,5± 0,3	7,1± 0,4*
ДП, у. е.	192,21± 1,4	253,75± 1,6***	192,04± 1,1	242,58± 1,5***	191,93± 0,7	223,86± 1,7**
ИА, у. е.	0,78± 0,5	0,87± 0,2**	0,76± 0,3	0,84± 0,7**	0,77± 0,5	0,83± 0,6*
КВ, у. е.	2,2± 0,1	2,5± 0,4**	2,3± 0,2	2,5± 0,6*	2,1± 0,5	2,3± 0,3
КЭК, у. е.	76,68± 1,3	101,9± 1,5***	72,39± 1,6	96,58± 1,2***	71,12± 1,3	86,91± 0,3***

Примечание: различия по сравнению с III группой: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

функций. У этой категории военнослужащих в течение года наблюдается определённое напряжение адаптивных механизмов, тогда как у лётчиков и инженерно-технического состава с отсутствием каких-либо заболеваний, адаптация протекает более адекватно.

Литература

- Благинин, А.А. Надёжность профессиональной деятельности операторов сложных эргатических систем / А.А. Благинин. – СПб.: ЛГУ, 2006. – 139 с.
- Бодров, В.А. Психология профессиональной деятельности / В.А. Бодров. – М.: Институт психологии РАН, 2006. – 622 с.
- Боченков, А.А. Профессиональное здоровье лётчиков авиации ТОФ / А.А. Боченков, В.А. Кантур. – Владивосток: Владкопии, 2004. – 197 с.
- Загородников, А.Г. Особенности пограничного функционального состояния организма лётного состава в условиях Крайнего Севера и эффективность его коррекции: дис. ... канд. мед. наук / А.Г. Загородников. – СПб.: ВМА, 2006. – 205 с.
- Загородников, Г.Г. Военно-профессиональная адаптация лётного состава в условиях Крайнего Севера: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г.Г. Загородников. – СПб.: ВМА, 2012. – 45 с.
- Захарова, Ф.А. Эколого-физиологические и патогенетические механизмы адаптации и дезадаптации коренного населения Якутии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ф.А. Захарова. – Якутск, 2001. – 48 с.
- Левшин, С.А. Оценка функционального состояния и физиологических резервов лётного состава авиации внутренних войск МВД России / С.А. Левшин [и др.] // Мат. Всеармейской науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы авиационной и космической медицины». – СПб.: ВМА, 2008. – С. 28–30.
- Пономаренко, В.А. Концепция «профессионального здоровья» в лётной деятельности / В.А. Пономаренко // Психология профессионального здоровья: учеб. пособие. – СПб.: Речь, 2006. – С. 217–246.

V.Ya. Apchel, A.N. Zhekalov, G.N. Zagorodnikov, V.A. Gorichny

Dynamics of indicators of the functional state of the organism in adaptation of flight crews to the Far North

Abstract. The dynamics of indicators of the functional state of the organism in the adaptation of pilots and engineering staff during the first years of service in the Far North. It was found that the pilots (group II) and engineering staff (group IV) with a diagnosis of cardiovascular disease adaptation to the conditions of the Far North, especially at the beginning of service, characterized by destabilization of physiological functions. In this category of soldiers compared with the pilots (group I) and engineering staff (group III) with a diagnosis of healthy there is a statistically significant increase in hemodynamics on the load during the Bicycle ergometric test. During the first year of service in the Far North, pilots of group II compared with pilots of group I and engineering staff of group IV compared with the engineering staff of group III for Bicycle ergometric load observed a significant increase in heart rate, systolic and diastolic blood pressure by 5,1–18,6 and 5,1–22,4%, respectively. According to the results of measuring the heart rate, systolic and diastolic blood pressure, the coefficients and indices characterizing the adaptive reserves of the body were calculated. It was found that pilots and engineering staff with a diagnosis of cardiovascular diseases during adaptation to the conditions of the Far North there is a certain voltage of adaptive mechanisms, while those with a diagnosis of healthy adaptation takes place.

Key words: flight personnel, engineering staff, adaptation, indicators of functional state of the body, the Far North, adaptation disorders.

Контактный телефон: 8-921-928-00-16; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

С.И. Гетман, Е.Н. Курьянович

Магнитно-резонансная томография как методика диагностики идиопатических нарушений ритма сердца

Военный институт физической культуры, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты клинического обследования пациентов с нарушением сердечного ритма. Предлагается использование магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов, страдающих идиопатическими нарушениями сердечного ритма по типу частой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, особенно при подозрении на миокардит. Рассматриваются перспективы применения данной методики в современной кардиологии с целью раннего выявления признаков миокардита и определения оптимальной тактики дальнейшего ведения таких больных. Выполнение магнитно-резонансной томографии сердца у данной категории больных позволило установить причину аритмий 2/3 обследованных. У 16 из 48 больных обнаружены магнитно-резонансные признаки миокардита; у четверых – признаки кардиомиопатии: у троих из них – признаки гипертрофической кардиомиопатии, у одного – дилатационной; у четверых – признаки изолированного некомпактного миокарда левого желудочка; у двоих – локальный фиброз предположительно постинфарктного генеза, еще у двоих – дивертикулы стенки левого желудочка; у одного – локальный фиброз в области верхушки сердца предположительно посттравматического генеза; у одного – участок интрамиокардиального фиброза в средних отделах заднеперегородочной области; у одного – признаки аритмогенной дисплазии правого желудочка; у одного – миксоматозная дегенерация митрального клапана с регургитацией; у одного – аномальный ход передней межжелудочковой артерии. Выявленные изменения могут быть причинами повышенной эктопической активности миокарда. Магнитно-резонансная томография сердца способствует выявлению инфильтрации миокарда, отека, воспалительных и фиброзных изменений. Она может быть полезной для оценки прогноза пациентов. Кроме того, магнитно-резонансная томография сердца с отсроченным контрастированием (гадолинием) играет важную роль в уточнении природы аритмий. На сегодняшний день магнитно-резонансная томография сердца становится важной частью программы обследования пациентов, страдающих заболеваниями системы кровообращения.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография сердца, гадолиний, диагностика аритмий, нарушения ритма сердца, желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая экстрасистолия, идиопатические нарушения ритма сердца, миокардит.

Введение. Заболевания системы кровообращения представляют собой группу заболеваний, чаще других приводящих к инвалидизации и смерти. Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний в мире умирают около 17 миллионов человек, из них 25% – в результате сердечной смерти [2]. При этом аритмии являются индикаторами неблагоприятного исхода сердца и сопровождают практически всю патологию системы кровообращения. У молодых пациентов это миокардиты, кардиомиопатии, каналопатии, в старшем возрасте – ишемическая болезнь сердца, поражения клапанного аппарата, сердечная недостаточность и ряд других органических поражений сердца.

Наличие любого вида нарушений ритма или проводимости сердца всегда требует их прогностической оценки в отношении риска возникновения внезапной сердечной смерти. Для эффективного лечения необходима правильная идентификация вида аритмии. При некоторых видах аритмий только быстрый и точный диагноз может обеспечить спасение человеческой жизни. В связи с этим проблема повышения эффективности диагностики аритмий становится особенно актуальной.

В последние годы увеличился арсенал высоко-

технологичных методик исследования сердечных аритмий. Это электрофизиологические методики исследования, скintiграфия миокарда, магнитно-резонансная томография (МРТ).

Известно, что чувствительность электрокардиографии (ЭКГ) для диагностики миокардита низкая и составляет 47%. При этом изменения на ЭКГ неспецифические, наиболее распространенными из них являются синусовая тахикардия и изменения сегмента S–T [5]. Также можно увидеть суправентрикулярную и желудочковую экстрасистолию, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. Иногда можно наблюдать картину псевдоинфаркта с ишемическими изменениями на ЭКГ (депрессия и подъем сегмента S–T, инверсия зубца T и даже появление патологического зубца Q) [14].

Эхокардиография является важным методом в диагностике миокардита. С ее помощью можно оценить функцию левого желудочка, а также исключить другие причины сердечной недостаточности (клапанные, врожденные аномалии, амилоидную болезнь сердца и др.). Классическим признаком миокардита при этом является гипокинез. В некоторых случаях

сегментные нарушения движения стенки сердца могут имитировать инфаркт миокарда. Эхокардиографические признаки миокардита часто неспецифичны, однако при тщательном анализе результатов обследования можно заподозрить миокардит [8].

Показания к эндомикардиальной биопсии при миокардите в настоящее время ограничены. Ее проводят при отсутствии адекватной реакции пациента на проводимое стандартное лечение и при тяжелых нарушениях сердечного ритма и проводимости, приводящих к нестабильной гемодинамике [10].

MPT имеет уникальный потенциал для визуализации изменений тканей, она может быть полезна и при отборе проб ткани для эндомикардиальной биопсии [11]. Кроме того, MPT играет важную роль при оценке острой боли в груди.

В 2010 г. G. Aquaro et al. [6] показал, что MPT сердца позволяет провести стратификацию риска у пациентов, страдающих нарушениями ритма, что чрезвычайно важно для своевременного вмешательства у больных с неблагоприятным прогнозом.

О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А. Коган [1] разработали комплексный клиничко-морфологический подход к нозологической диагностике и лечению идиопатической аритмии и синдрома дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). MPT было проведено 63 пациентам из 371. В сочетании с данными морфологического исследования инфекционно-иммунный миокардит выявлен у 78,9% больных с идиопатической аритмией и у 66,7% больных ДКМП, аритмогенная дисплазия правого желудочка была обнаружена у 5,3% и у 4,8% больных соответственно. У остальных больных были выявлены другие генетические кардиомиопатии, в том числе в сочетании с миокардитом.

Цель исследования. Оценить возможности MPT как диагностической методики при идиопатических нарушениях сердечного ритма по типу желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ведомственной поликлиники с прикрепленным к ней контингентом (военнослужащие, пенсионеры Министерства обороны и члены их семей). Обследовано 48 человек, страдающих идиопатическими нарушениями сердечного ритма по типу частой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, в возрасте от 17 до 54 лет. У данных пациентов отсутствовали аномалии проводящей системы сердца, врожденные и приобретенные пороки сердца, явные признаки кардиомиопатии, симптомы сердечной недостаточности, такие эндокринные расстройства, как гипо- и гипертиреоз, акромегалия, феохромоцитомы. У обследованных лиц была исключена ишемическая болезнь сердца по результатам нагрузочных проб, эхокардио- и коронарографии.

С целью выяснения причины аритмий всем пациентам дополнительно выполнена MPT сердца. MPT проводили в соответствии с рекомендациями по

MPT-диагностике миокардита [12]. Рекомендации содержат MPT-признаки у пациентов с миокардитом, стандарты протоколов MPT, терминологию для MPT-находок и диагностические MPT-критерии для миокардита. Изучение MPT-изображений в соответствии с вышеуказанными рекомендациями включает оценку наличия отека миокарда, гиперемии вследствие повышения проницаемости капилляров, некротических и фибротических изменений, а также комплексный анализ изображений в трех режимах: T2-взвешенном, раннем и отсроченном T1-взвешенном, что повышает чувствительность методики до 78%. При этом отек тканей может быть продемонстрирован в T2-взвешенном режиме. Гиперемия и капиллярные утечки могут быть обнаружены после контрастного усиления гадолинием. Внутривенно введенный гадолиний не может проникнуть внутрь миоцитов через неповрежденную мембрану клеток, при остром миокардите происходит разрыв миоцитов, что позволяет контрастному веществу диффундировать в клетку, при этом увеличивается концентрация гадолиния в ткани с последующим усилением контрастирования на MPT-изображениях. С.Е. Barbier et al. [7] указывают, что используемый при MPT контрастный агент (гадолиний) способен накапливаться в области постинфарктных рубцов различной давности. По данным В.Е. Сеницына, Е.А. Мершиной, О.М. Лариной [3], прослеживается взаимосвязь объема контрастирования с развитием желудочковых тахикардий и их тяжестью. Наличие и объем участков отсроченного контрастирования коррелирует с толщиной сердечной мышцы, систолической дисфункцией и наличием желудочковых аритмий.

Некроз и фиброз, являющиеся необратимыми изменениями тканей, видны в завершающей фазе процесса контрастирования гадолинием. Комбинированный подход MPT с помощью ранних и отсроченных T2-взвешенных изображений обеспечивает высокую точность диагностики [4]. Данные рекомендации соответствуют принятому в 2010 г. объединенному консенсусу экспертов Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов, Североамериканского общества магнитно-резонансной томографии и Американской коллегии радиологов по применению MPT для диагностики заболеваний системы кровообращения [9].

Результаты и их обсуждение. Среди 48 обследованных пациентов, у 16 человек были выявлены магнитно-резонансные признаки миокардита; у четверых – признаки кардиомиопатии: у троих из них – признаки гипертрофической кардиомиопатии, у одного – дилатационной кардиомиопатии; у четверых – признаки изолированного некомпактного миокарда левого желудочка; у двоих – локальный фиброз предположительно постинфарктного генеза, еще у двоих – дивертикулы стенки левого желудочка; у одного – локальный фиброз в области верхушки

сердца предположительно посттравматического генеза; у одного – участок интрамиокардиального фиброза в средних отделах заднеперегородочной области; у одного – признаки аритмогенной дисплазии правого желудочка; у одного – миксоматозная дегенерация митрального клапана с регургитацией; у одного – аномальный ход передней межжелудочковой артерии.

В общей сложности у 30% обследованных пациентов на МРТ были выявлены признаки миокардита. При этом у троих пациентов локальный фиброз миокарда прежде не диагностировался. У молодого мужчины был обнаружен рубец в области верхушки сердца, не выявленный накануне при эхокардиографическом исследовании. В анамнезе у пациента был сильный удар металлическим предметом в область грудной клетки слева, что, вероятно, и привело к образованию рубца. У двоих больных визуализирован локальный фиброз предположительно постинфарктного генеза, также не выявленный ранее при эхокардиологическом исследовании, что свидетельствует о высокой разрешающей способности МРТ сердца. Еще у одного пациента были выявлены области липоматоза и фиброза свободной стенки правого желудочка в эпикардиальных отделах с участками дискинезии, что считается признаками аритмогенной дисплазии правого желудочка (АДПЖ). Фракция выброса и размеры правого и левого желудочков были в норме. При суточном холтеровском мониторинге ЭКГ пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) не зафиксировано. Поэтому выявленные на МРТ изменения можно расценивать как ранний признак АДПЖ и активно наблюдать такого пациента. Известно, что АДПЖ – генетически обусловленная патология сердца, ей присущи наличие ЖТ и фиброзно-жирового замещения миокарда правого и реже – левого желудочков.

У одного пациента, страдающего дилатационной кардиомиопатией, выявлены крупноочаговый кардиосклероз в области базальных отделов боковой стенки левого желудочка и мелкоочаговый фиброз в области межжелудочковой перегородки, апикальных отделов заднебоковой стенки, средних отделов заднеперегородочной области, что является проявлением постмиокардитического кардиосклероза, который, вероятно, и стал причиной развития дилатации левого желудочка.

Таким образом, МРТ сердца позволила установить причину нарушения сердечного ритма у 2/3 обследованных больных. Следовательно, МРТ сердца становится надежным подспорьем для диагностики причин сердечных аритмий.

В целом проведение МРТ сердца пациентам, страдающих идиопатическими нарушениями сердечного ритма, повышает эффективность этиологической диагностики у этой категории больных. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать проведение МРТ сердца больным с идиопатическими нарушениями сердечного ритма по типу частой

желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, особенно при подозрении на миокардит.

Выводы

1. У 2/3 больных, страдающих нарушением сердечного ритма, не всегда удается выявить этиологический фактор возникновения аритмии, что позволяет их считать идиопатическими. Проведение МРТ сердца этой категории больных позволит уточнить причину аритмии.

2. У 1/3 больных, страдающих нарушением сердечного ритма, выявляются МР-признаки миокардита.

3. МРТ сердца целесообразно рекомендовать при обследовании пациентов, страдающих идиопатическими нарушениями сердечного ритма по типу частой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, особенно при подозрении на миокардит с целью его раннего выявления и определения оптимальной тактики дальнейшего ведения таких больных.

Литература

1. Благова, О.В. Клинико-морфологический подход к диагностике «идиопатических» аритмий и синдрома ДКМП как основа дифференцированной терапии. Ч. I (диагностика) / О.В. Благова, А.В. Недоступ, Е.А. Коган // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (1). – С. 62–72.
2. Ларина, В.Н. Внезапная сердечная смерть / В.Н. Ларина, Е.В. Кудина // Поликлиника. Спецвыпуск № 1 «Кардиолог сегодня». – 2018. – С. 2–7.
3. Сеницын, В.Е. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатии / В.Е. Сеницын, Е.А. Мершина, О.М. Ларина // Клин. и эксперимент. хирургия. – 2014. – № 1. – С. 54–63.
4. Abdel-Aty, H. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches / H. Abdel-Aty [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1815–1822.
5. Angelini, A. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis / A. Angelini [et al.] // Heart. – 2000. – Vol. 84. – P. 245–250.
6. Aquaro, G.D. Cardiac magnetic resonance predicts outcome in patients with premature ventricular complexes of left bundle branch block morphology / G.D. Aquaro [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – № 15. – P. 1235–1243.
7. Barbier, C.E. Myocardial scars more frequent than expected Magnetic resonance imaging detects potential risk group / C.E. Barbier [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 765–771.
8. Cooper, L.T. Jr. Myocarditis / L.T. Jr. Cooper // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1526–1538.
9. Hundley, W.G. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents / W.G. Hundley [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 2462–2508.
10. Kindermann, I. Update on myocarditis / I. Kindermann [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – № 9. – P. 779–792.
11. Mahrholdt, H. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology / H. Mahrholdt [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1250–1258.
12. Matthias, G. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis A JASS White Paper / G. Matthias [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009 Apr 28. – Vol. 53. – № 17. – P. 1475–1487.

13. McCrohon, J.A. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance / J.A. McCrohon [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 54–59.
14. Punja, M. Electrocardiographic manifestations of cardiac infectious-inflammatory disorders / M. Punja [et al.] // Am. J. Emerg. Med. – 2010. – Vol. 28. – P. 367–377.

S.I. Getman, E.N. Kuryanovich

Cardiac magnetic resonance imaging as the method of the diagnostic idiopathic violations of rhythm

***Abstract.** Present the results of a clinical study of patients with heart rate disorders. We propose to use magnetic resonance imaging of the heart in patients with idiopathic cardiac rate disorders of frequent ventricular and supraventricular extrasystole type, especially if myocarditis is suspected. The perspectives for the application of this method in modern cardiology are considered. It is suspected to detect early myocarditis signs and to determine the optimal tactics for further management of such patients. Performing cardiac magnetic resonance imaging in this category of patients allowed to establish the cause of arrhythmias in 2/3 of the patients. Magnetic resonance signs of myocarditis were found in 16 patients examined; signs of cardiomyoma – in 4; signs of hypertrophic cardiomyopathy – in 3 patients; dilatation – in 1; signs of an isolated non-compact myocardium of the left ventricle – in 4; local fibrosis in the apex of the heart probably of post-infarction genesis – in 1; diverticula of the left ventricle wall – in 2; local fibrosis in the apex of the heart of most likely post-traumatic genesis – in 1; one patient had a site of intramyocardial fibrosis in the middle sections of the posterior suburban area; one had signs of arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle; in one subject there was myxomatous degeneration of the mitral valve with regurgitation; and in one – an anomalous course of the anterior interventricular artery.*

***Key words:** cardiac magnetic resonance imaging, gadolinium, diagnostic of the arrhythmias, heart rhythm disturbances, ventricular extrasystoles, supraventricular extrasystoles, idiopathic arrhythmias, myocarditis.*

Контактный телефон: +7-911-757-10-99; e-mail: sig.spb@mail.ru

А.Н. Куликов, А.Н. Власенко, Д.С. Мальцев,
А.В. Коваленко, И.Ю. Коваленко

Клинические случаи повреждения глаз излучением лазерных указок

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. В настоящее время широко распространены портативные оптические квантовые генераторы волн видимого диапазона, так называемые лазерные указки. При нарушении техники безопасности возможно случайное попадание узконаправленного луча в глаз с высокой вероятностью повреждения его структур. Наибольшей опасностью обладает лазерное излучение в диапазоне от 400 до 1400 нм (видимый свет и ближняя инфракрасная часть электромагнитного спектра), поскольку оно беспрепятственно проходит через прозрачные оптические среды глаза, фокусируется на сетчатке с увеличением плотности мощности от 4 до 10 раз и приводит к ее фотоожогу. Степень повреждения глаза зависит, главным образом, от таких физических параметров, как длительность экспозиции, плотность мощности, длина волны и режим работы лазера (импульсный или непрерывный), а также индивидуальных особенностей глаза. Могут возникать как слабые ожоги сетчатки, с незначительными изменениями зрительных функций, так и тяжелые поражения, приводящие к снижению зрения и даже к его полной утрате. Основными поглотителями (хромофорами) энергии лазерного излучения оптического диапазона на глазном дне являются меланин пигментного эпителия сетчатки и меланоциты сосудистой оболочки, а также гемоглобин. Наиболее опасными для органа зрения считаются синие лазеры за счет большей поглощаемости данного спектра хромофорами. Особенностями лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона (в отличие от видимого света) являются проникновение его даже в непрозрачную для видимого спектра склеру, более глубокое повреждение сосудистой оболочки и его невидимость для глаза, что притупляет бдительность пользователей и может способствовать развитию более тяжелых поражений. Приведено описание двух случаев поражения глаз с позиции мультимодальной диагностики (использование нескольких клинических методик визуализации патологических изменений), вызванных излучением лазерных указок зеленого и синего цветов. Существенно облегчит диагностику и объективизировать степень нарушений структур сетчатки после попадания лазерного луча непосредственно в глаз позволит внедрение в клиническую практику инфракрасной офтальмоскопии и оптической когерентной томографии.

Ключевые слова: лазеры, лазерная указка, сетчатка, повреждения сетчатки, острота зрения, инфракрасная офтальмоскопия, оптическая когерентная томография.

Введение. Особенности лазерного луча, такие как монохроматичность, временная и пространственная когерентность, малая расходимость, создают исключительно высокое энергетическое воздействие, вызывающее при соответствующей экспозиции локальный термический и механический эффекты. При этом выраженность и характер повреждения биологических тканей зависит, главным образом, от таких физических параметров лазерного излучения (ЛИ), как плотность потока мощности или энергии, длина волны, время облучения, а также спектральных свойств самой ткани (наличия в ней хромофоров) [1, 9]. Анализ биологического воздействия ЛИ на животных и человека позволяет сделать однозначный вывод о большей подверженности, а следовательно, и значимости поражения органа зрения.

ЛИ – это стимулированное электромагнитное излучение (ЭМИ) оптического диапазона, которое в соответствии с биологическим действием лазерного луча делится на следующие области спектра: 200–400 нм – ультрафиолетовая область (длинный диапазон); 400–780 нм – видимый диапазон; 780–1400 нм – ближний инфракрасный (ИК), 1400–3000 нм – средний ИК, более 3000 нм – дальний ИК-диапазон.

Существующая классификация опасности ЛИ в зависимости от степени повреждения глаз и кожного

покрова предполагает установление четырех классов – от безопасного до высокоопасного:

1 класс (безопасное) – выходное ЛИ не опасно для глаз;

2 класс (малоопасное) – прямое или зеркально-отраженное ЛИ опасно для глаз;

3 класс (среднеопасное) – прямое, зеркальное, а также диффузно-отраженное ЛИ опасно для глаз на расстоянии 10 см от отражаемой поверхности и (или) для кожи – прямое или зеркально-отраженное;

4 класс (высокоопасное) – диффузно-отраженное ЛИ опасно для кожи на расстоянии 10 см от отражаемой поверхности.

Эта классификация определяет специфику воздействия ЛИ на «критические» органы, а также позволяет организовать мероприятия по обеспечению безопасности при работе с источниками ЛИ [1, 4, 6].

При прямом попадании в глаз лазерного луча с длиной волны в видимой и ближней ИК-части спектра ЛИ беспрепятственно проходит через оптические среды глаза (роговицу, влагу передней камеры, хрусталик и стекловидное тело) и достигает сетчатой оболочки. Основными поглотителями энергии хромофорами ЛИ на глазном дне являются меланин пигментного эпителия сетчатки и меланоцитов сосудистой оболочки, а также гемоглобин крови. Сетчатка поглощает около

10% коротковолнового сине-зеленого излучения, при этом опасность повреждения нервных волокон сетчатки в макулярной области еще более возрастает, поскольку желтый пигмент интенсивно поглощает сине-зеленое (особенно синюю составляющую) излучение. Поэтому синие лазеры и считаются более опасными для органа зрения [1].

Особенностями ЛИ ближнего ИК-диапазона (в отличие от видимого света) являются проникновение его в склеру (на глубину до 1 см), более глубокое повреждение сосудистой оболочки (за счет более высокой проникающей способности) и его невидимость для глаза, что притупляет бдительность пользователей и может способствовать развитию более серьезных поражений. Что касается ЛИ с длиной волны свыше 1400 нм (средний и дальний ИК-диапазоны), то оно не проникает через роговицу, соответственно не доходит и до сетчатки глаза, но может вызывать повреждение вспомогательных органов глаза и роговицы [5, 7, 8].

Известно, что ЛИ большой интенсивности повреждает все слои сетчатки: возникает ожог сетчатки, а при поражении сосудов может развиться кровоизлияние в сетчатку и стекловидное тело. В последующем на месте ожога формируется рубец, ведущий к стойкому снижению зрения. Такое ЛИ используется в так называемых бытовых лазерах, доступных широкому кругу пользователей.

Э.В. Бойко, М.М. Шишкин, Ю.Д. Березин [1], А.И. Черепнин и др. [5] указывают на то, что за счет эффекта фокусирования, плотность потока энергии на сетчатке может быть в 4–5 (до 10) раз выше, чем на роговице глаза, что может приводить к карбонизации, абляции тканей и фоторазрыву.

Следовательно, даже «безопасные» мощности ЛИ при попадании в глаз могут вызвать серьезные травмы. В основном это лазерные указки, представляющие собой портативные оптические квантовые генераторы волн видимого диапазона с узконаправленным ЛИ различных цветов (красного, зеленого, синего и др.), обусловленных разной длины волны. В зависимости от конструктивных особенностей их мощность колеблется от 1 мВт до 10 Вт (чаще в диапазоне 1–50 мВт). Применяют лазерные указки в образовательной сфере, при презентации научных докладов, в планетариях, в радиолюбительской практике. Нередко люди недостаточно осведомлены об их серьезной опасности для глаз в случаях пренебрежения правилами безопасности.

Цель исследования. Оценить последствия воздействия излучения лазерных указок на орган зрения.

Материалы и методы. Объектом исследования стали два пациента в возрасте 21 и 18 лет, которые подверглись попаданию луча лазерной указки непосредственно в глаз с последующим за этим поражением сетчатки в макулярной области.

В обоих случаях офтальмологическое обследование включало как стандартные методики – визометрию, биомикроскопию, кинетическую и статическую

периметрию, бинокулярную офтальмоскопию, так и высокотехнологические методики, в частности оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки макулярной области на приборе «RTVue-100» фирмы «Optovue» (Соединенные Штаты Америки) и инфракрасную сканирующую лазерную офтальмоскопию (СЛО) на конфокальном сканирующем офтальмоскопе «F-10» фирмы «NIDEK» (Япония).

ОКТ и СЛО проводили с целью анализа морфологических изменений сетчатки, плохо различимых при обычной офтальмоскопии.

ОКТ – бесконтактная и высокоточная методика исследования, позволяющая получить поперечный срез сетчатки *in vivo*. Томограф «RTVue-100» использует в качестве источника ЛИ сверхлюминисцентный диод, проецирующий на сетчатку глаза сканирующий луч в диапазоне 830 ± 10 нм. Интерферометр данного томографа с помощью электронных схем получает, обрабатывает и сохраняет информацию о задержке эхосигналов от сетчатки. Для реконструкции изображения (томограммы) поперечного среза сетчатки глаза используется от 256 до 16384 А-сканов. Томограммы отражаются в реальном времени посредством цветовой шкалы, представляющей количество света, рассеянного тканями на разной глубине сетчатки. Существует возможность выбрать отдельные томограммы и сохранить их для последующего анализа. Благодаря ультравысокой скорости исследования, повышенной разрешающей способности «RTVue-100» позволяет значительно расширить протоколы исследования и повысить точность оценки состояния структур глазного дна, нивелировав артефакты от движения глаз [2, 3].

В свою очередь СЛО обладает высокой чувствительностью в целях верификации лазерных коагулятов, в частности при повреждениях, вызванных ЛИ. Существенным преимуществом данной методики является визуализация дефектов нейроэпителия даже при наличии помутнений в стекловидном теле. В отношении оценки отслоек нервного эпителия чувствительность методики настолько высока, что позволяет выявить не только зоны текущей отслойки, но и зоны прилегшей сетчатки, а также дифференцировать отек нейроэпителия. В приборе «F-10» реализовано 3 режима СЛО: обычный, темнопольный и ретро-режим. Ретро-режим объективизирует именно границы раздела сред/тканей заднего сегмента, такие как дефект нейроэпителия (основной и дополнительный разрыв) и зону плоской отслойки сетчатки по периферии от разрыва, интратетинальное скопление жидкости [8].

Результаты и их обсуждение. Клинический случай № 1. Пациент С., 21 г., обратился в клинику офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) с жалобами на снижение остроты зрения и контрастности изображения на правом глазу.

Со слов пациента, данные нарушения зрения появились после попадания в правый глаз излучения лазерной указки зеленого цвета (532 нм), однако за

медицинской помощью он обратился только через 3 месяца после травмы.

При офтальмологическом осмотре выявлена острота зрения левого глаза 1,0. Вспомогательные органы и глазное яблоко без патологии.

Острота зрения правого глаза – 0,6 (рефракция эметропическая). Вспомогательные органы и передний сегмент глазного яблока без патологии. При кинетической периметрии в центральном поле зрения отмечаются абсолютные и относительные микроскотомы общей площадью 16 мм². При центральной статической периметрии выявлено снижение световой чувствительности сетчатки в центральных отделах. При офтальмоскопии обнаружен пигментированный очаг в парафовеолярной области (рис. 1). По данным ОКТ и СЛО выявлен дефект наружных слоев пигментного эпителия сетчатки (рис. 2).

Клинический случай № 2. Пациент Т., 18 лет, обратился в клинику офтальмологии ВМА с жалобами на снижение остроты зрения и наличие темного пятна перед левым глазом, ощущение «искривления прямых линий». Перечисленные нарушения возникли через несколько часов после попадания в глаз с расстояния около 3 м излучения лазерной указки синего цвета. За медицинской помощью обратился только через 6 месяцев после травмы. Тип источника и его характеристики установить не удалось, однако известно, что большинство синих лазерных указок относят к 4 классу лазерной опасности (высокоопасные).

По данным офтальмологического осмотра, острота зрения правого глаза с коррекцией – 1,0. Вспомогательные органы и глазное яблоко без патологии. Острота зрения левого глаза с коррекцией – 0,1 (рефракция миопическая). Вспомогательные органы и передний сегмент глазного яблока без патологии.

Исследование центрального поля зрения выявило абсолютную центральную скотому, которая при офтальмоскопии сопровождалась визуализацией точечного участка белесоватого цвета в макулярной области левого глаза (рис. 3), а СЛО и ОКТ позволили

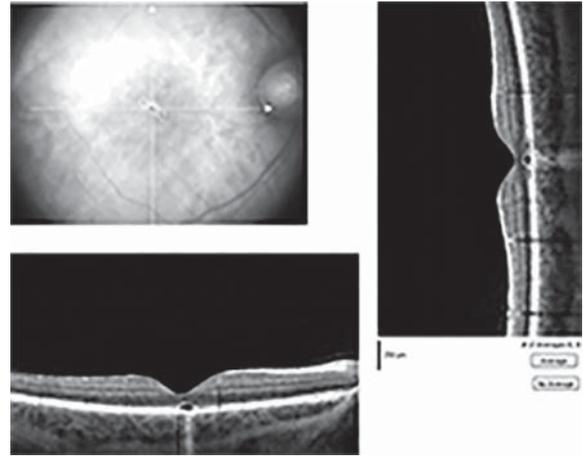


Рис. 2. Изображения результатов инфракрасной офтальмоскопии и оптической когерентной томографии пациента через 3 месяца после поражения лазерным излучением (лазерной указкой). В центре фовеа определяется участок атрофии пигментного эпителия и слоя фоторецепторов

обнаружить в этом же месте разрыв шириной до 400 мкм с утолщенными (более 400 мкм) и кистозноизмененными краями (рис. 4).

Таким образом, приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что даже кратковременное случайное попадание в глаз излучения лазерной указки (в нашем случае предположительно синего и зеленого спектра) приводит к развитию структурных повреждений сетчатки области макулы.

Заключение. Несоблюдение правил техники безопасности при использовании лазерных указок может вызвать случайное поражение органа зрения прямым или отраженным лучом.

При оценке воздействия ЛИ на глаз необходимо учитывать, что наиболее серьезные и прогностически неблагоприятные последствия вызываются излучениями видимого спектра и ближнего ИК-диапазона (с длинами волн от 400 до 1400 нм), для которых



Рис. 1. Глазное дно пациента через 3 месяца после поражения лазерным излучением (лазерной указкой). В парафовеолярной области определяются точечные пигментные включения, острота зрения – 0,6



Рис. 3. Глазное дно пациента через 6 месяцев после поражения лазерным излучением (лазерной указкой). В центре фовеа определяется округлый дефект сетчатки, острота зрения – 0,1

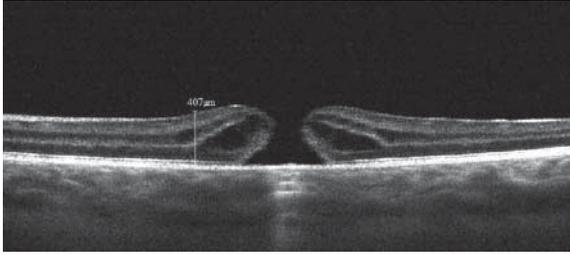


Рис. 4. Изображение результатов оптической когерентной томографии пациента через 6 месяцев после поражения лазерным излучением (лазерной указкой). В центре фовеа определяется разрыв сетчатки с приподнятыми отечными краями

оптические среды глаза прозрачны. За счет эффекта фокусирования плотность потока энергии на сетчатке может быть в 4 – 5 и более (до 10) раз выше, чем на роговице глаза. Таким образом, высокому риску подвергается функционально наиболее значимый элемент глаза – сетчатка, в которой располагаются хромофоры, играющие роль приемников излучения (меланин пигментного эпителия сетчатой оболочки) а при воздействии ЛИ ближнего ИК-диапазона риску дополнительно подвергаются и меланоциты сосудистой оболочки. При этом повреждение может иметь достаточно тяжелый характер даже при низкоинтенсивном источнике ЛИ.

Степень повреждения глаза главным образом зависит от таких физических параметров, как время облучения, плотность мощности, длина волны и режим работы лазера (импульсный или непрерывный), а также индивидуальных особенностей глаза. Могут возникать как слабые ожоги сетчатки, с незначительными изменениями зрительных функций, так и тяжелые поражения, приводящие к снижению зрения и даже к его полной потере.

Существенно облегчить диагностику и объективизировать степень нарушений структур сетчатой оболочки после попадания ЛИ непосредственно в глаз позволит внедрение в клиническую практику инфракрасной сканирующей лазерной офтальмоскопии и ОКТ.

Представленные клинические случаи имеют большой практический интерес в плане санитарно-просветительской работы по профилактике таких повреждений.

Литература

1. Бойко, Э.В. Диодный лазер в офтальмологической операции / Э.В. Бойко, М.М. Шишкин, Ю.Д. Березин. – СПб., 2000. – 30 с.
2. Качерович, П.А. Использование оптической когерентной томографии в диагностике поражений глаз газовым оружием самообороны / П.А. Качерович [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 4 (60). – С. 91–94.
3. Мальцев, Д.С. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии / Д.С. Мальцев [и др.] // Вестн. офтальмол. – 2018. – Т. 134, № 6. – С. 15–24.
4. Санитарные нормы и правила устройства и эксплуатации лазеров (СанПин 5804-91). – М.: Минздрав РФ, 2018. – 48 с.
5. Черепнин, А.И. Клинические случаи повреждения сетчатки в быту инфракрасным излучением лазерной указки / А.И. Черепнин [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – № 2. – С. 280–282.
6. Фисун, А.Я. Поражение лазерным излучением. Избранные лекции по профессиональной патологии у военнослужащих: учебное пособие / А.Я. Фисун. – СПб.: Фолиант, 2018. – С. 155–166.
7. Boiko, E.V. Midinfrared laser pancorneal coagulation as a method of treatment for painful bullous keratopathy E.V. Boiko, D.S. Maltsev, A.V. Yan // Cornea. – 2013. – Vol. 32, № 10. – P. 1349–1353.
8. Boiko, E.V. Retro-mode scanning laser ophthalmoscopy planning for navigated macular laser photocoagulation in macular edema // E.V. Boiko, D.S. Maltsev // J. Ophthalmol. – 2016; 2016:3726353
9. Smalley, P.J. Laser safety: risks, hazards and control measure / P.J. Smalley // Laser Therapy – 2011. – № 20 (2). – P. 95–106.

A.N. Kulikov, A.N. Vlasenko, D.S. Maltsev, A.V. Kovalenko, I.Yu. Kovalenko

Retinal injury from laser pointers: case series

Abstract. Nowadays optical quantum generators of visible electromagnetic spectrum are widely adopted for non-professional use as portable devices, so called laser pointers. When safety regulations are abused by users, an accidental exposition of the laser beam to the eye, potentially resulting in injury, become possible. The most harmful effect is associated with laser sources of 400 to 1400 nm (visible and near infrared wavelengths) since these wavelengths are highly penetrative in optical media. Being focused by optical system of the eye, laser beam became increased in power density by factor 4 to 10 therefore even low – power devices are potentially dangerous. Severity of laser damage mostly depends on few laser-related variables including exposition, power density, wavelength, and operating mode (pulse or continuous). Additionally, individual variability in anatomy of the eye defines the resultant damage. Therefore, the spectrum of laser injuries of the eye varies significantly from subclinical damage with no functional loss to those resulting in profound visual deterioration. There are two main acceptors for visible or near-infrared light within the eye fundus: melanin of the retinal pigment epithelium and the choroid and hemoglobin. From this point of view, short-wavelength (e.g. blue spectrum) lasers are more dangerous in terms of intraocular damage. On the other hand, compared to visible spectrum, near-infrared lasers can penetrate some non-transparent tissues such as sclera and also penetrates deep in the choroid. Moreover, this wavelength is invisible for the human eye and therefore potentially more dangerous. We presented two cases of leaser injury of the eye caused by green and blue laser pointers, based on multimodal approach (visualization of the posterior eye segment abnormalities using several methods). Multimodal approach, namely infrared scanning laser ophthalmoscopy and optic coherence tomography add precision in assessment of severity of retinal damage and can substantially improve diagnosis of laser injuries of posterior eye segment.

Key words: laser photocoagulation, laser pointer, retina, retinal injury, visual acuity, scanning laser ophthalmoscope, optical coherence tomography.

Контактный телефон: +7-911-987-06-91; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

М.Б. Паценко¹, Г.Е. Митрошин², А.П. Петько²,
Д.А. Мироненко², Н.А. Шарапова², Б.Г. Худзиев²

Нейровегетативные расстройства в симптомокомплексе синдрома компрессии чревного ствола

¹Главное военно-медицинское управление, Москва

²3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого, Красногорск

Резюме. Приведено клиническое наблюдение успешного лечения синдрома компрессии чревного ствола с преобладанием в клинической картине нейровегетативных симптомов. Показано, что синдром компрессии чревного ствола – заболевание, характеризующееся полиморфностью. В отсутствие своевременного и адекватного лечения нейровегетативные расстройства могут стать ведущими в клинической картине заболевания. В этой связи таких больных нередко подозревают в ипохондрии, что в свою очередь значительно затрудняет своевременную диагностику данной патологии. Наиболее достоверным объективным признаком синдрома компрессии чревного ствола, позволяющим заподозрить заболевание, является систолический шум, выслушиваемый в проекции чревного ствола. Применение современных неинвазивных методик медицинской визуализации (компьютерноморфологической ангиографии, цветного дуплексного сканирования) и ангиографии позволило установить этиологию сосудистой патологии чревного ствола и верифицировать соматический генез нейровегетативных симптомов, исключив ипохондрическое расстройство. Хирургическое лечение, в нашем случае хирургическая декомпрессия чревного ствола, показало высокую эффективность и надежность. Полный регресс симптомов отмечен через 4 месяца после оперативного лечения. Положительные ближайшие и отдаленные результаты оперативного лечения подтверждены неинвазивными инструментальными методиками.

Ключевые слова: синдром компрессии чревного ствола, синдром срединной дугообразной связки, синдром Данбара, брюшинная жаба, хроническая абдоминальная ишемия, хроническая висцеральная ишемия, нейровегетативные расстройства, ипохондрия, ипохондрическое расстройство.

Введение. Синдром компрессии чревного ствола (СКЧС) – заболевание, обусловленное экстравазальным сдавлением чревного ствола (ЧС) срединной дугообразной связкой диафрагмы, ножками диафрагмы, нервными волокнами и/или нейрофиброзной тканью солнечного сплетения. СКЧС является одной из главных причин хронической абдоминальной ишемии (ХАИ), вызываемой нарушением кровоснабжения органов пищеварения. В ряде исследований экстравазальные причины ХАИ определяются у 43–86,7% наблюдаемых больных [4, 5]. Основными клиническими симптомами считаются боли в животе (95,6–100%), диспептические расстройства (57,4–96,6%), прогрессирующее снижение массы тела (23,5–95,4%). Характерный симптомокомплекс СКЧС зачастую сопровождается нейровегетативными расстройствами (49,2–93,8%). В этой связи больных с СКЧС нередко подозревают в ипохондрии, что позволило С.А. Белякину, Е.П. Кохану, Д.А. Мироненко [1], А.В. Гавриленко, А.Н. Косенкову [2], Л.В. Поташову, М.Д. Князеву, А.М. Игнатову [4] выделить четвертый клинический признак заболевания – депрессивный астеноипохондрический синдром.

Ипохондрия¹ (или ипохондрическое расстройство) – это необоснованное беспокойство о собственном

здоровье, постоянные мысли о мнимом соматическом расстройстве, возможно тяжелом неизлечимом заболевании. В зависимости от тяжести заболевания может принимать форму навязчивых мыслей, сверхценных идей или бреда. Ипохондрические опасения относятся чаще всего к сердцу, желудочно-кишечному тракту, половым органам и головному мозгу. В случае же СКЧС симптомы расстройства вегетативной нервной системы являются следствием постоянного раздражения периферических вегетативных структур (ганглиев чревного сплетения) ветвями ЧС и/или элементами диафрагмы.

Наиболее достоверным объективным признаком СКЧС является систолический шум, зависящий от дыхательных движений, выслушиваемый в проекции ЧС при сужении сосуда на 70–90% [1, 2, 4].

В отсутствие своевременного и адекватного лечения нейровегетативные расстройства, характеризующиеся полиморфностью, нередко становятся ведущими в клинической картине СКЧС, что в значительной степени затрудняет своевременную диагностику заболевания. Зачастую требуется немало времени и труда, чтобы доказать соматическую природу заболевания и установить причинно-следственную связь СКЧС с симптомами вегетативной дисфункции,

¹Название ипохондрия происходит от древнегреческого ἰποχόνδριον (подреберье). В древности считалось, что именно в этой области локализуется болезненный источник этого состояния.

исключив тем самым «истинное» ипохондрическое расстройство. Неслучайно упоминание о дилатации чревной артерии (ЧА) с подобными клиническими проявлениями впервые встречается в середине XVII в. в трудах французского врача профессора L. Rivière в разделе «De Melancholia hypochondriaca» [7]. В 1728 г. известный римский врач и анатом G. M. Lancisi в монографии «De motu cordis et aneurysmatibus» [6] приводит первое подробное описание данной патологии. В его монографии, посвященной изучению аневризм, говорится о диагностике и лечении заболевания, по его мнению, являющегося следствием ложных аневризм² ЧА, симптомокомплекс которого в настоящее время известен как СКЧС. Автором было замечено, что иногда аневризматическое (постстенотическое) расширение ЧА происходит от спазма (сдавления) круговых спиральных волокон артерии, обусловленного нервными сплетениями. Эта болезнь по большей части поражала лиц, предрасположенных к нервным заболеваниям особенно ипохондрической и истерической природы. Основными ее проявлениями были боли в животе, его напряжение, урчание, отрыжка, запоры и другие желудочно-кишечные симптомы часто на фоне повышенной пульсации в области ЧА. G. M. Lancisi был совершенно уверен, что под присмотром благоразумного и искусного врача такого рода заболевание на ранних стадиях можно успешно лечить медикаментозно. Он предлагал таким больным щадящий режим, строгую диету, лечение травами, припарки и клизмы [6]. Однако лишь в начале 60-х годов прошлого века с внедрением высокотехнологичных методов медицинской визуализации были четко доказаны возможность возникновения ХАИ вследствие экстравазальной компрессии ЧС и ее связь с нейровегетативными расстройствами.

Цель исследования. Показать клинические особенности СКЧС.

Материалы и методы. Больная Г., 36 лет, госпитализирована в терапевтическое отделение 3-го Центрального военного клинического госпиталя 31.08.2016 г. Из анамнеза известно, что больной себя считает с октября 2014 г., когда после перенесенной токсоинфекции появились жалобы на периодические схваткообразные боли в животе, не связанные с приемом пищи, чувство жжения в эпигастрии, тошноту, позывы к рвоте, отрыжку. Кроме того, больную стали беспокоить эпизоды внезапной слабости, головокружения, повышения температуры тела до субфебрильных цифр, ознобы, холодный пот, чувство нехватки воздуха при бытовых нагрузках, сердцебиение, суставные боли, кожные высыпания. Пациентка отмечала волнообразное течение заболевания в виде чередования циклов плохого самочувствия с интервалом 10–14 дней, купирующихся самостоятельно. За

это время она неоднократно проходила обследование и лечение в различных лечебных учреждениях по месту жительства, а также федеральных научных медицинских центрах. Наблюдалась инфекционистом, паразитологом, ревматологом, пульмонологом, гастроэнтерологом, неврологом и другими специалистами. Ей выполнялись специальные серологические, бактериологические, иммунологические, паразитологические и другие исследования. Были установлены диагнозы: хронические цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, а также генерализованный иерсиниоз (без лабораторного подтверждения). Больной проводилась длительная и массивная антибактериальная и антипаразитарная терапия, которая, со слов больной, не приводила к существенному улучшению. По данным медицинской документации, больная отмечала облегчение от внутривенного введения солевых растворов. Ранее перенесла такие заболевания, как токсокароз (2002 г.), пневмония (август 2014 г.), вирусный (гриппозный) миокардит, были выполнены аппендэктомия и тонзиллэктомия. Ухудшение самочувствия появилось в последние 3–4 месяца до госпитализации в виде усиления интенсивности и продолжительности эпизодов вышеперечисленных жалоб, временами сопровождающихся обмороками. Целью госпитализации было уточнение роли кардиальной патологии в генезе синкопальных состояний, определение причин субфебрилитета и абдоминально-болевого синдрома.

Результаты и их обсуждение. Данные объективного обследования: общее состояние удовлетворительное, пациентка правильного телосложения, повышенного питания (рост – 158 см, масса тела – 69 кг, индекс массы тела – 27,3 кг/м²). Кожные покровы чистые, обычной окраски. Опорно-двигательный аппарат без видимых изменений. Движения в крупных суставах безболезненные в полном объеме. Обращало на себя внимание наличие систолического шума при аускультации в эпигастральной области, усиливающегося на выдохе, в остальном со стороны внутренних органов патологических отклонений не выявлено. Психический статус: фон настроения снижен, фиксирована на своих ощущениях и заболеваниях, высказывает опасения об их неизлечимости. Неврологический статус без особенностей. Предварительный диагноз сформулирован как миокардитический кардиосклероз, пролапс митрального клапана, хроническая сердечная недостаточность первого функционального класса, ипохондрическое расстройство, вегетативная дисфункция с нарушением терморегуляции. Вместе с этим заподозрен синдром компрессии ЧС.

Общеклинические и биохимические анализы крови и мочи, исследование крови на специфические острофазовые белки были в пределах референтных значений. Антител к *Mycobacterium tuberculosis* в

²К ложным аневризмам G. M. Lancisi относил аневризмы, возникающие вследствие внешних причин (ранений, ушибов и компрессии сосуда).

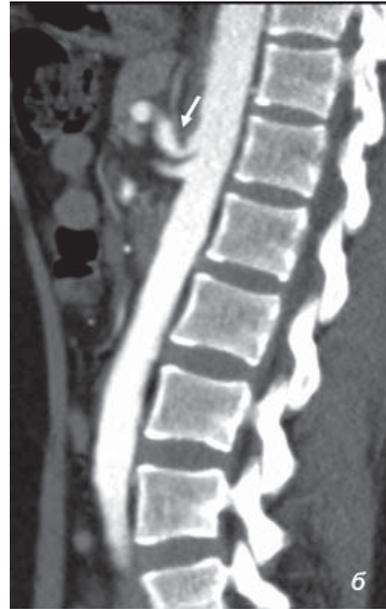


Рис. 1. КТ-ангиография брюшной аорты от 08.09.2016 г. (а), КТ-картина экстравазальной компрессии чревного ствола до 60% (б)



Рис. 2. Аортография от 14.09.2016 г. Сужение просвета чревного ствола до 75%



Рис. 3. КТ-ангиография брюшной аорты от 28.09.2018 г. Брюшной отдел аорты и непарные висцеральные артерии без патологических изменений

сыворотке крови не обнаружено. Больной проведены следующие инструментальные исследования: эхокардиография, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эндоскопические исследования (гастроскопия, колоноскопия), рентгенологические исследования (органов грудной клетки, околоносовых пазух, костей таза и тазобедренных суставов), которые также не раскрыли возможных причин данного состояния. В связи с преобладанием в клинической картине симп-

томов вегетативной дисфункции больной коротким курсом проведено лечение, включавшее прием тералиджена, внутривенное введение анафранила и реланиума. На фоне проводимой терапии больная не отмечала значимого улучшения состояния.

Проведенное цветное дуплексное сканирование непарных висцеральных ветвей брюшной аорты показало наличие экстравазальной компрессии ЧС (стеноз на выдохе 50–60%), что позднее подтвердила компьютерная томография (КТ) брюшной полости с контрастированием (рис. 1). На консилиуме врачей

госпиталя с целью определения показаний к хирургическому лечению принято решение о проведении ангиографии висцеральных ветвей брюшной аорты. Выполненная аортография позволила определить сужение проксимальной трети ЧС около 75% (рис. 2). На повторном консилиуме было принято решение о проведении плановой хирургической декомпрессии ЧС.

Больная повторно госпитализирована в кардиохирургическое отделение госпиталя, где 29.09.2016 г. ей выполнена операция – хирургическая декомпрессия ЧС. Из протокола операции: верхнесрединная лапаротомия. Доступом через печеночно-желудочную связку вскрыта полость малого сальника. Выделена левая желудочная артерия. Ретроградно от нее с пересечением ветвей чревного ганглия, которые окутывали дистальную и проксимальную части трифуркации и ЧС, выделено устье ЧС. Сосуд сдавлен снаружи серповидной связкой и правой ножкой диафрагмы. Дистальнее перетяжки ЧС расширен, пальпаторно определяется систолическое дрожание. Поэтапно рассечены серповидная связка и частично правая ножка диафрагмы до аорты. После мобилизации ЧС расплавился, принял обычную форму, диаметр около 6,0 мм, пульсация отчетливая, систолическое дрожание не определяется. Контроль гемостаза. Послойное ушивание лапаротомной раны. Послеоперационный диагноз: экстравазальная компрессия (серповидной связкой, правой ножкой диафрагмы и ветвями чревного ганглия) ЧС. Послеоперационный период протекал без осложнений. 13.10.2016 г. выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Дальнейшее длительное динамическое наблюдение больной показало отчетливую положительную динамику заболевания. После оперативного вмешательства абдоминально-болевой синдром и синкопальные состояния не рецидивировали, полный регресс нейровегетативных симптомов (эпизодов внезапной слабости, головокружений, повышений температуры тела, ознобов, потливости, чувства нехватки воздуха при бытовых нагрузках, сердцебиений, суставных болей) отмечен через 4 месяца после операции. В период последней госпитализации в сентябре 2018 г. жа-

лоб не предъявляла. Объективно со стороны внутренних органов патологических отклонений не выявлено. При аускультации систолический шум в эпигастрии не выслушивается. Настроение ровное. Позитивно настроена на будущее. Неврологический статус без особенностей. На выполненной КТ-ангиографии патологии со стороны брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей не выявлено (рис. 3).

Заключение. Установлено, что симптомокомплекс СКЧС зачастую сопровождается многообразными нейровегетативными расстройствами, которые нередко становятся ведущими в клинической картине заболевания и в значительной степени затрудняют его своевременную диагностику. Применение современных неинвазивных методов медицинской визуализации наряду с ангиографией позволяет установить этиологию окклюзионно-стенотического поражения непарных висцеральных артерий, что в ряде ситуаций помогает верифицировать соматический генез нейровегетативных симптомов и исключить ипохондрическое расстройство. Существующие методы хирургической коррекции показали высокую эффективность и надежность при лечении СКЧС, в том числе в представленном нами наблюдении.

Литература

1. Белякин, С.А. Хроническая абдоминальная ишемия / С.А. Белякин, Е.П. Кохан, Д.А. Мироненко. – М.: Бином, 2014. – 168 с.
2. Гавриленко, А.В. Диагностика и хирургическое лечение хронической абдоминальной ишемии / А.В. Гавриленко, А.Н. Косенков. – М.: Грааль, 2000. – 170 с.
3. Кохан, Е.П. Синдром компрессии чревного ствола: терминология, диагностика и лечение / Е.П. Кохан [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2018. – Т. 339, № 6. – С. 24–29.
4. Поташов, Л.В. Ишемическая болезнь органов пищеварения / Л.В. Поташов, М.Д. Князев, А.М. Игнашов. – М.: Медицина, 1985. – 216 с.
5. Шалимов, С.А. Абдоминальный ишемический синдром / С.А. Шалимов, В.М. Копчак, А.П. Радзиховский. – Киев: Здоров'я, 1986. – 124 с.
6. Lancisii, J.M. De Motu Cordis et Aneurysmatibus / J.M. Lancisii. – Romae: J.M. Salvioni, 1728. – 160 p.
7. Riverii, L. De Melancholia hypochondriaca / L. Riverii // Praxis Medica. – Lugduni: Huguetan & Ravaud, 1653. – P. 210–215.

M.B. Patsenko, G.E. Mitroshin, A.P. Petko, D.A. Mironenko, N.A. Sharapova, B.G. Khudziev

Neurovegetative disorders in the symptom complex of celiac axis compression syndrome

Abstract. The given clinical observation and monitoring of successful treatment of celiac axis compression syndrome with prevailing neurovegetative symptoms. Determined that celiac axis compression syndrome is characterized by polymorphism. In the absence of timely and adequate treatment, neurovegetative disorders may become leading in the clinical picture of the disease. In this regard, these patients are often suspected of hypochondria, which in turn greatly complicates the timely diagnosis of this pathology. The most reliable objective symptom of the celiac axis compression syndrome, allowing to suspect the disease, is systolic murmur, heard in the projection of the celiac trunk. The use of modern non-invasive medical imaging methods (computed tomographic angiography and color duplex scanning) and radiopaque aortography allowed us to establish the etiology of the vascular pathology of the celiac trunk and verify the somatic genesis of neurovegetative symptoms, eliminating hypochondriacal disorder. Surgical treatment, in our case surgical decompression of the celiac trunk, showed high efficiency and reliability. A complete regression of symptoms was noted 4 months after surgery. Positive immediate and long-term results of surgical treatment are confirmed by non-invasive instrumental methods.

Key words: celiac axis compression syndrome, median arcuate ligament syndrome, Dunbar syndrome, angina abdominalis, chronic abdominal ischemia, chronic visceral ischemia, neurovegetative disorders, hypochondria, hypochondria disorder.

Контактный телефон: +7-916-548-69-24; e-mail: patsenko_mb@mail.ru

В.А. Крейль, Р.А. Азовцев, В.Н. Вавилов,
К.К. Токаревич, В.М. Лапина, В.А. Ковалев

Непосредственные и отдаленные результаты стентирования сонных артерий

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. Проведен анализ эффективности стентирования сонных артерий у 190 больных в случае атеросклеротического поражения этих сосудов. Асимптомное течение заболевания отмечено у 84, симптомное – у 106 пациентов. Большое внимание уделяли предоперационной подготовке больных и фармакологическому обеспечению процедуры стентирования. Использовали самораскрывающиеся стенты «Precise PRO RX» и «Protégé RX» с обязательной защитой от дистальной эмболии. Стентирование проводили только опытные специалисты, имеющие многолетнюю практику эндовасальных вмешательств на артериях, несущих кровь к головному мозгу. Почти все 190 больных перенесли стентирование благополучно, у двух развился «малый инсульт», у одного – тромбоз стента. 86 пациентов обследованы в сроки от 2 до 13 лет после стентирования сонных артерий. За этот период трое перенесли инсульты. У 70 человек из 86 отмечена идеальная позиция стента, у 16 – остаточный стеноз не >30%, связанный с неполной первичной дилатацией. 51 больной из 86 обследованных активен в повседневной жизни, 30 человек выполняют прежнюю работу. Таким образом, имеют место вполне благоприятные непосредственные и отдаленные результаты стентирования сонных артерий у представленных больных. В ближайшем послеоперационном периоде отмечено 4 (2%) осложнения на 190 больных. В отдаленные сроки из 86 наблюдаемых пациентов инсульты перенесли три человека (3,5%). Эти и другие данные показывают, что стентирование сонных артерий позволяет получать результаты не хуже, чем после открытых вмешательств. Очень важно надежное фармакологическое обеспечение процедуры и выполнение ее опытным и постоянным кругом специалистов.

Ключевые слова: атеросклеротическое поражение сонных артерий, стентирование сонных артерий, ревааскуляризация, результаты стентирования, фармакологическое обеспечение стентирования, каротидные стенты, эндовасальные вмешательства.

Введение. Стентирование сонных артерий (ССА), несмотря на неоднозначное отношение к этой процедуре, продолжают довольно широко применять во многих сердечно-сосудистых центрах у нас и за рубежом [1, 10]. Связано это с тем, что ССА, в сравнении с открытым вмешательством, менее травматично и успешно выполняется у пациентов, отягощенных серьезными сопутствующими заболеваниями, или при рецидиве сужения сонной артерии (СА) после ранее перенесенной эндартерэктомии (ЭАЭ). ССА исключает возникновение ряда осложнений (например, повреждение черепных нервов, нередко наблюдаемое при каротидной эндартерэктомии (КЭ)). Важно и то, что состояние виллизиевого круга (ВК), толерантность головного мозга (ГМ) к временной ишемии при выполнении стентирования не имеет значения, так как длительность перекрытия кровотока по внутренней сонной артерии (ВСА) в этом случае составляет не более 5–10 с. Технология ССА постоянно совершенствуется, меняются системы доставки изделия, защиты головного мозга во время процедуры, конструкции стентов, материалы, из которых их изготавливают; улучшают свойства внутренней поверхности стента, обрабатывая их специальными лекарственными средствами [6]. В то же время в литературе до сих пор преобладают

публикации, в которых при сравнении результатов ССА и открытых КЭ сообщается о большей частоте инсультов, летальных исходов после эндовасальных вмешательств как в ближайшем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки после него [10].

Цель исследования. Проанализировать результаты стентирования СА, выполненного в одном учреждении одним и тем же кругом специалистов, имеющих большой опыт по проведению данной процедуры.

Материалы и методы. Начиная с 2003 г., в клинике факультетской хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова проведено стентирование общих и ВСА у 190 больных, установлено 204 стента (14 больным выполнено двустороннее стентирование). Женщин было 47, мужчин – 143. Возраст больных колебался от 47 до 84 лет, средний – 65,2 года. Асимптомное течение заболевания имело место у 84 больных (число установленных стентов – 90). Симптомное течение (преходящие нарушения мозгового кровообращения, менее года после острого нарушения мозгового кровообращения) – у 106 больных (число стентов – 114). Гипертонической болезнью страдали 176 человек. Ишемическая болезнь сердца

(ИБС) диагностирована у 138 пациентов, среди них острый инфаркт миокарда перенесли 44 человека. Сахарный диабет диагностирован у 41 больного.

От начала лечения до выписки из клиники больные находились под наблюдением опытного невролога. Всем проведено дуплексное сканирование (ДС) артерий шеи, транскраниальная доплерография (ТКДГ), компьютерная томография (КТ) ГМ. Подавляющему большинству пациентов проведена церебральная панангиография. Исследование начинали с обзорной ангиографии сосудов головного мозга путем контрастирования из дуги аорты в левой кривой проекции, затем проводили селективную ангиографию всех 4 сосудистых бассейнов ГМ. Знание анатомических особенностей отхождения брахиоцефальных сосудов от аорты позволяет в дальнейшем выбрать наиболее оптимальный доступ и осуществить правильный подбор соответствующего инструментария при каротидном стентировании.

Стентирование сонных артерий проводили при их сужении от 75% до субокклюзии. У 28 человек процедура выполнена при наличии окклюзии, противоположной СА. Эндовазальную ликвидацию сужения СА проводили прежде всего больным с доказанной недостаточностью ВК (низкая толерантность к временному пережатию ВСА – по данным церебральной панангиографии), пациентам, страдающим тяжелыми сопутствующими заболеваниями (в 35% наблюдений заболеваний было несколько), больным, у которых предполагались серьезные трудности при проведении открытой операции или при двустороннем поражении СА, на стороне ранее выполненной КЭ оставались выраженные нарушения функций черепных нервов, наконец, пациентам, у которых возник гемодинамически значимый рестеноз СА после ранее проведенной открытой ее пластики.

Как уже было сказано, 190 больным установлено 204 каротидных стента, у 14 – с обеих сторон. Время между первым и последующим стентированием составило от нескольких месяцев до полугода. Всем пациентам предварительно до операции назначали двойную антитромбоцитарную терапию по общепринятой методике (плавикс или брилинта + аспирин в соответствующих дозировках). Вмешательство выполняли из бедренного доступа. В общую или наружную СА устанавливали длинный проводник, по которому в общую СА проводили проводниковый катетер. Затем в дистальный сегмент ВСА за стенозом устанавливали зонтичный фильтр «Angioguard» или «Filter wire» для защиты от эмболии. В основном использовали самораскрывающиеся каротидные стенты «Precise PRO RX» и «Prot g RX» примерно в равной пропорции. Завершали процедуру постдилатацией для полного расправления стента. Преддилатацию применяли крайне редко, когда невозможно было провести зонтичный фильтр через стенозированный сегмент ВСА.

Большое значение придавали анестезиологическому сопровождению процедуры (особенно у больных с разобщенным ВК), которое включало: а)

седацию при сохраненном сознании (что важно для оценки неврологического статуса пациента во время ангиопластики и в ближайшем послеоперационном периоде) внутривенным введением 50–100 мг фентанила, этим достигали эффекта амнезии, атараксии и легкой аналгезии; б) введение 8–12 мг дексаметазона для профилактики отека мозга; в) введение за 5 мин до раскрытия стента 5–10 мкг атропина с целью предотвращения брадикардии и асистолии в ответ на раздражение каротидного синуса; г) в редких случаях, когда возникали неврологические нарушения в виде судорог, дезориентация, возбуждение или потеря сознания, применяли препараты, влияющие, с одной стороны, на синтез нейромедиатора интеллекта и памяти – ацетилхолина, с другой стороны, защищающие мембраны нервных клеток в случаях возникновения неврологических расстройств. С этой целью применяли внутривенно церетон или цераксон по 1000 мг.

После выполнения стентирования за больным устанавливали наблюдение, контролировали неврологический статус, оценивали состояние гемодинамики и т. п. Все пациенты продолжали получать двойную дезагрегантную терапию на протяжении 6–12 месяцев. В дальнейшем большинство больных с интервалом 6–12 месяцев осматривали в клинике. Всем выполняли ДС артерий шеи, у части – КТ ГМ, при необходимости – ангиографию СА.

В сроки от 2 до 13 лет после ССА прослежена судьба 96 больных. 10 из них скончались в промежуток времени от 1 года до 7 лет от времени проведения процедуры: 9 – из-за причин, не связанных с поражением СА (от острого инфаркта миокарда (ОИМ) – 7, разрыва аневризмы аорты – 1, абсцесса легкого – 1), одна больная умерла от кровоизлияния в головной мозг. Стенты у всех больных были проходимы. 86 человек, состояние которых оставалось благополучным, были осмотрены в клинике совместно с неврологом. Женщин было 25, мужчин – 61. В прошлом этим больным было установлено 98 стентов (12 пациентам с 2 сторон). К моменту обследования возраст больных колебался от 48 до 86 лет (средний – 67 лет). Сроки наблюдения за больными составляли от 2 до 5 лет – 65, от 6 до 9 лет – 19 человек, от 10 до 13 – 2 человека. Асимптомное течение болезни перед стентированием имело место у 43 больных, у 43 – симптомное. Гипертонической болезнью страдали 80 пациентов. ИБС диагностирована у 23, среди них ОИМ перенесли 20 человек. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей отмечен у 23 больных, сахарный диабет – у 19. У 13 больных была окклюзирована противоположная ВСА. Гемодинамически значимое контралатеральное сужение ВСА было у 25 человек, у 40 – окклюзии или гемодинамически значимое сужение позвоночных артерий.

При обследовании в клинике 86 больных проведено ДС артерий шеи на аппарате «GE Vivid Dimension». Оценивали проходимость обеих сонных и позвоночных артерий, толщину интимы, наличие субинтимальной гиперплазии. Измеряли протяжен-

ность стента, его ширину в проксимальном, среднем и дистальном отделах, плотность прилегания стента к стенкам артерии, линейную скорость кровотока в месте расположения стента. У большинства пациентов выполнена ТКДГ.

Результаты и их обсуждение. Подавляющая часть из 190 больных перенесли процедуру ССА вполне благополучно. У 12 в момент стентирования имели место кратковременные нарушения мозгового кровообращения (НМК) в виде судорог, возбуждения или потери сознания, которые исчезали через несколько секунд или в течение 5–10 мин с полным восстановлением неврологического статуса.¹ У двух человек (оба с симптомным течением заболевания) развился инсульт по типу «малого» с полным регрессом неврологической симптоматики (через 3 и через 7 дней после стентирования). У одного больного возник тромбоз стента, что было связано с перфорацией артерии во время постдилатации кальцинированной бляшки без признаков неврологического дефицита. В одном наблюдении в месте пункции бедренной артерии возникла пульсирующая гематома, которая была успешно ликвидирована оперативным путем. Острых инфарктов миокарда, летальных исходов в период пребывания больных в стационаре не было.

Среди 86 больных (98 стентов), обследованных в сроки от 2 до 13 лет после вмешательства, трое перенесли мозговые инсульты. В двух наблюдениях (3 года и 6 лет после ССА) имели место геморрагический и ишемический инсульты в бассейнах противоположной реконструированной СА соответственно. В одном случае (11 лет после ССА) ишемический инсульт развился на стороне вмешательства. Не исключено, что причиной его была тромбоэмболия (у больного имело место фибрилляция предсердий). У всех 3 пациентов стенты проходимы и не сужены. Клинически у подавляющего большинства больных отмечено стабильное течение мозговой сосудистой недостаточности, за исключением 6 человек, у которых исходно имел место значительный неврологический дефицит. У части пациентов с исходно тяжелым неврологическим статусом наблюдалось улучшение.

По данным ДС 98 стентированных ВСА, в 70 случаях отмечена идеальная позиция стента, в остальных 28 – имелся остаточный стеноз не более 30%, связанный с неполной первичной дилатацией, причем за время наблюдения в сроки до 6 лет изменений в сторону увеличения стеноза не происходило. У 7 больных имело место неплотное прилегание конструкции к стенке общей сонной артерии, которое оставалось и при 6-летнем сроке наблюдения, не ухудшая состояния пациента и не влияя заметно на

местную гемодинамику. У большинства больных в стенте определяли тонкий слой неоинтимы 0,6–0,8 мм, ее гиперплазия до 1,2–1,6 мм была выявлена в 30% случаев. У 3 человек (при двухгодичном наблюдении) рестеноз за счет гиперплазии интимы составлял 75% по площади поперечного сечения при не критичной пиковой линейной скорости кровотока (<200 см/с). У 15 больных из 86 выявлено нарастание атеросклеротических изменений противоположной СА или других артерий, несущих кровь к ГМ. У части из них это потребовало активного вмешательства. 18 пациентам из 86 за прошедший период были успешно выполнены аортокоронарное шунтирование – у 4, стентирование коронарных артерий – у 3, резекция аневризмы брюшной аорты – у 2, троим – выполнено аортоподвздошное шунтирование, стентирование СА, брахиоцефального ствола или позвоночных артерий – у 6 человек. 51 пациент из 86 обследованных активны в повседневной жизни, 30 человек выполняют прежнюю работу.

Приведенные результаты свидетельствуют о вполне благоприятных непосредственных и отдаленных исходах ССА у представленных больных. Всего в ближайшем послеоперационном периоде отмечено 4 осложнения, т. е. 2% на 190 больных или 1,96% на 204 процедуры стентирования. При этом малые мозговые инсульты возникли дважды и только у симптомных больных: 1,89% на 106 пациентов или 1,75% на 114 стентирований. Инфарктов миокарда, летальных исходов не было. Эти результаты совпадают с данными ряда других отечественных и зарубежных авторов [2, 3, 8, 9, 11]. Известно, что частота такого показателя, как «инсульт/смерть» в течение ближайшего после ССА периода, колеблется от 4 до 12%, и это характерно для симптомных больных и больных, имеющие высокий риск в случае проведения КЭ [10].

Как же объяснить столь полярное различие итогов у одних и других исследователей? Если обратиться к собственным данным, то следует отметить, что мы уделяли очень большое внимание предоперационной подготовке пациентов и тщательному фармакологическому обеспечению проведения самой процедуры стентирования (двойная антитромбоцитарная терапия, использование фентанила, дексаметазона, цераксона, атропина и т. п.). Все это дает хорошие результаты там, где подобным образом организуют до- и интраоперационное ведение обсуждаемых больных [7].

Следует думать, что одним из важных факторов, определивших успех в нашем случае, является и то, что процедуру стентирования проводили всегда опытные специалисты, имеющие более чем двад-

¹Эти НМК – «прогнозируемая ишемическая реакция» – термин, предлагаемый одним из авторов работы (невролог В.М. Лапина), наблюдались в момент перекрытия кровотока по ВСА расправленным баллоном и отмечены в основном у пациентов с низкой толерантностью ГМ к ишемии (разорванный ВК, значительное атеросклеротическое поражение артерий формирующих ВК). После «сдувания» баллона вся неврологическая симптоматика бесследно исчезала.

цатилетний опыт эндовазальной хирургии и именно хирургии артерий, несущих кровь к ГМ. Это последнее обстоятельство при анализе приведенных данных представляется очень важным, ибо виды стентов, методы защиты ГМ от эмболии фактически не отличались от общепринятых и наиболее часто употребляемых в настоящее время.

Несколько слов о так называемой «прогнозируемой ишемической реакции» (кратковременная дезориентация, возникновение хаотических движений, нарушение сознания, легких судорог и т. п.), которая в 6% случаев наблюдается во время расправления баллона у больных с субкомпенсированным мозговым кровооток, приводя к полной кратковременной его остановке по ВСА. Описанные симптомы сразу же после удаления жидкости из баллона и нормализации кровотока в артерии исчезают. Восстанавливается сознание, у пациентов отсутствуют клинические признаки неврологического дефицита. Все это отмечалось у больных с низкой толерантностью к ишемии ГМ. Не исключено, конечно, что у кого-то это было связано с микроэмболией плотными частицами с поверхности бляшки. О том, что такое может происходить и происходит, свидетельствуют работы по оценке состояния ГМ с помощью магнитно-резонансной томографии после вмешательства на сонных артериях [4]. Отношение к описанному представляется важным. Может быть, именно это «событие» регистрируется рядом авторов как инсульт, и, возможно, именно это приводит к увеличению числа мозговых атак при оценке непосредственных результатов ССА? Вопрос этот требует специального обсуждения.

Отдаленные результаты ССА у наших больных, как уже сказано, также вполне благоприятны. Из 96 пациентов, о которых имеется полная информация, 10 человек в сроки от 10 до 12 лет после вмешательства скончались. Только в одном наблюдении смерть наступила в результате инсульта геморрагического генеза. Среди 86 больных (98 стентирований), подробно обследованных в клинике через 2–4 года после ССА, три человека (3,5% от числа больных, 3,1% от числа установленных стентов) перенесли инсульты, при этом у двух мозговая катастрофа случилась в противоположном стентированному бассейне ВСА. Таким образом, инсульт (не исключено эмбологенное его происхождение) в отдаленном периоде на стороне стентированной СА зарегистрирован 1 раз (1,2% от числа больных, 1% от числа установленных стентов). Стенты у всех обследованных больных занимали исходную позицию, их внутренняя поверхность была покрыта тонким слоем неоинтимы. В трех случаях (3,1% от числа установленных стентов) отмечена выраженная гиперплазия неоинтимы, которая привела к сужению просвета в стенте до 75% без какой-либо клинической симптоматики.

Итак, и отдаленные исходы ССА не оставляют негативного впечатления, они совпадают с данными ряда других исследований [2, 3, 5, 10]. Очевидно, что

анализ результатов ССА важен не только потому, что использование этой методики остается распространенным способом реваскуляризации СА, но, может быть, самое главное состоит в том, что крупные и повторяющиеся исследования, в которых сравнивают результаты ССА с открытыми операциями (каротидными эндартерэктомиями), постоянно демонстрируют преимущество последних, особенно по меньшему числу инсультов или смертей в ближайшем послеоперационном периоде. Эта тенденция сохраняется в течение 10–15 лет, несмотря на безусловное совершенствование эндовазальных технологий и техники стентирования СА в частности.

Представленная работа противоречит сказанному, но не стоит особняком, ибо немало авторов получают близкие результаты [3, 9, 11]. Очевидно, что ССА очень перспективно, вопрос в том, чтобы понять, что мешает специалистам получать результаты не хуже, чем после КЭ.

Выводы

1. Наилучшие непосредственные результаты стентирования сонных артерий можно получить при выполнении этой процедуры самым опытным и постоянным кругом специалистов при обязательном использовании двойной антитромбоцитарной защиты и обязательной фармакологической поддержке всех этапов каротидного стентирования.
2. Отдаленные результаты ССА не уступают таковым после открытых вмешательств на СА.

Литература

1. Анри, М. Каротидная ангиопластика и стентирование с защитой мозга: методика, результаты и ограничения / М. Анри [и др.] // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 51–61.
2. Волков, С.В. Оценка отдаленных результатов стентирования сонных артерий / С.В. Волков, С.А. Бабин // *XXX междунар. конф. Росс. общества ангиологов и сосудистых хирургов «Новые направления в лечении сосудистых больных»* 25–27.06. – Сочи, 2015. – С. 111–113.
3. Малеванный, М.В. Ближайшие и отдаленные результаты стентирования ВСА с применением системы проксимальной защиты / М.В. Малеванный [и др.] // *Серд.-сосуд. забол. Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, ноябрь – декабрь.* – М., 2015. – Т. 16, № 6. – С. 162.
4. Медведев, Р.Б. Ишемические повреждения головного мозга при каротидном стентировании / Р.Б. Медведев [и др.] // *Клин. и эксперимент. хирургия. Журн. им. ак. Б.В. Петровского.* – 2014. – № 4. – С. 47–52.
5. Сидоров, А.А. Сравнение отдаленных результатов стентирования и эверсионной эндартерэктомии из внутренних сонных артерий / А.А. Сидоров [и др.] // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 124–129.
6. Чанг, К. Роль каротидного стентирования в лечении заболеваний сонных артерий / К. Чанг, П.Л. Форисес // *Ангиол. и сосуд. хир.* – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 59–64.
7. Doig, D. Predictors of Stroke, Myocardial Infarction or Death within 30 Days of Carotid Artery Stenting: Results from the International Carotid Stenting Study / D. Doig [et al.] // *Eur. J. Vasc Endovasc Surg.* – 2016. – № 51. – P. 327–334.
8. Lindstrom, D. Outcome after 7 years of Carotid artery stenting endarterectomy in Sweden – Single centre and national results / D. Lindstrom [et al.] // *Eur. J. Vasc Endovasc Surg.* – 2012. – № 43. – P. 499–503.

9. Nolan, B.W. Vascular Study Group of New England. Comparison of carotid endarterectomy and stenting in real world practice using a regional quality improvement registry / B.W. Nolan [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2012. – № 56. – P. 990–996.
10. Paraskevas, K.I., Death Rates Following Carotid Artery Stenting and Carotid Endarterectomy in Contemporary Administrative Dataset Registries: A Systematic Review / K.I. Paraskevas, E.L. Kalmykov, A.R. Naylor // Eur. J. Vasc Endovasc Surg. – 2016. – № 51. – P. 3–2.
11. Rockman, C.B. Outcome of Carotid artery interventions among female patients, 2004 to 2005 / C.B. Rockman [et al.] // J. Vasc Surg. – 2011. – № 53. – P. 1457–1464.
-

V.A. Krejl', R.A. Azovcev, V.N. Vavilov, K.K. Tokarevich, V.M. Lapina, V.A. Kovalev

Immediate and long-term results of carotid artery stenting

Abstract. Was analyzed the outcome of carotid artery stenting done for de-novo carotid stenosis in 190 patients (84 asymptomatic, 106 symptomatic), focusing on pre-procedural management and pharmacologic support of the intervention. Self-expanding stents «Precise PRO RX» and «Protégé RX» were implanted in all cases, the use of distal embolic protection device was mandatory. All procedures were performed by well-trained specialists, who had extensively practiced interventions on cerebral vasculature. Stenting procedure was uneventful in nearly all patients. A minor stroke occurred in two (n=2), another one (n=1) developed stent thrombosis. A total of 86 patients were followed-up during 2–15 years postoperatively. There were three (n=3) strokes during follow-up. On duplex ultrasound the stent was expanded completely in 70 patients, while 16 had <30% residual stenosis due to incomplete dilation of the stent. Of the 86 patients, 51 are socially active, including 30 who are employed. Therefore, carotid artery stenting had favorable immediate and long-term outcome in these patients. Early complications were diagnosed in 4 (2%) of 190 patients. At follow-up 3 of 86 (3,5%) patients developed stroke. These results particularly suggest that carotid artery stenting can be non-inferior to open repair when performed under precise pharmacologic support by a skilled team of specialists.

Key words: carotid artery disease, carotid artery stenting, stenting outcome, revascularization, pharmacological support of stenting, carotid stents, endovascular interventions.

Контактный телефон: 8-911-906-29-22; e-mail: kreil.victor@yandex.ru

А.Ю. Кузнецова, И.О. Гаврилюк, С.В. Чурашов,
А.Н. Куликов, В.Ф. Черныш, В.Н. Гаврилюк,
О.А. Муравьёва, В.Ф. Даниличев

Экспериментальное обоснование возможности применения в офтальмохирургии двухкомпонентного фибринового клея, приготовленного по собственной методике

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Как альтернатива фиксации тканей с помощью швов в мировой хирургии все большее применение находит способ их адгезии с помощью клеевых композиций на основе фибрина. Однако данные композиции до настоящего времени малодоступны хирургам в связи с отсутствием в нашей стране сертификации. Применявшийся ранее отечественными офтальмологами цианакрилатный клей обладал недостаточно выраженными адгезивными свойствами и некоторой гистотоксичностью и в настоящее время практически не используется. Экспериментально обосновывается возможность применения в офтальмологии модифицированной методики изготовления двухкомпонентного фибринового клея. Проведены две серии экспериментов по отработке оригинальной методики приготовления компонентов фибринового клея. Предварительное исследование его адгезивных свойств проведено на глазах трех кроликов (6 глаз) породы шиншилла посредством приклеивания амниотической мембраны на строму роговицы после частичной поверхностной кератэктомии. Еще у шести кроликов породы шиншилла (12 глаз) с целью сравнительной оценки проведена трансплантация амниотической мембраны на строму роговицы: на правых глазах – узловыми швами (группа А), а на левых глазах – полученным фибриновым клеем (группа Б). В послеоперационном периоде осуществлялось динамическое наблюдение за процессом заживления с использованием биомикроскопии и фотофиксации на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 15-е, 30-е, 45-е и 90-е сутки. Дополнительно на 30-е сутки проведена оптическая когерентная томография роговиц подопытных животных. Определен качественный и количественный состав компонентов, обеспечивающий изготовление фибринового клея, а также его применение *in vivo* посредством фиксации биомембраны (амниона) к дезэпителизированной роговице. Предлагаемый способ приготовления фибринового клея обеспечивает надежную адгезию амниотической мембраны к строме роговицы и сокращает время операции. Способ создает условия для более раннего начала эпителизации и способствует сохранению прозрачности роговицы по сравнению с шовной фиксацией.

Ключевые слова: фибриновый клей, адгезия, амниотическая мембрана, шовная фиксация, роговица, регенерация, офтальмохирургия, реконструкция, глазная поверхность.

Введение. Сегодня в хирургии для герметизации разрезов и ран наряду с их ушиванием применяются полимерные клеи [1, 4–7]. Основными требованиями, предъявляемыми к этим клеям, являются высокие адгезивные свойства, стерильность или возможность стерилизации, отсутствие токсичности и канцерогенности, гипоаллергенный состав, способность биодеградировать по мере заживления тканей и отсутствие отрицательного воздействия на их регенерацию [7, 10].

Клеевые композиции применяются в различных специальностях (хирургии, травматологии, спортивной медицине, стоматологии, косметологии, комбустиологии), но их многокомпонентная структура, сложная методика выделения фибриногена и обработки осадка, необходимость большого объема крови пациента, обязательное использование дорогостоящего технического оснащения затрудняют их применение в практике хирургов [2–5, 7, 8].

В нашей стране некоторыми офтальмологами ранее применялся цианакрилатный клей «Сульфакрилат», но он обладал недостаточно выраженными

адгезивными свойствами, а также некоторой гистотоксичностью, поэтому в настоящее время практически не используется [3].

Наиболее распространенными медицинскими клеями, применяемыми в зарубежной офтальмологии, являются клеевые композиции, содержащие фибриноген [12, 14, 16]. Обычно они состоят из двух компонентов, помещенных в разные флаконы. В первом содержатся тромбин и ионы кальция, во втором – фибриноген и фактор XIII. В мономерах фибрина кальций активирует XIII фактор, что приводит к образованию стабильного фибринового сгустка [2].

Указанные компоненты фибринового клея (ФК) могут быть получены из донорской плазмы в центрах переливания крови [15] или собственной крови пациента. Последние имеют более плотную фибриновую пленку, максимально биосовместимы при применении, а также исключают риск передачи инфекций [12].

По данным зарубежных авторов, в офтальмохирургии ФК «Tissucol Kit» фирмы «Baxter» (Австрия), «Evisel» фирмы «Johnson & Johnson» (Америка) с успехом применяется при хирургическом лечении пterygiuma

[9, 10, 13], в случаях десцеметоцеле, длительно незаживающих язв, перфорации роговицы для закрытия дефекта, при устранении фиброваскулярного pannus [12, 14, 16], для закрытия ран конъюнктивы [12], с целью герметизации послеоперационной раны в хирургии катаракты, витреоретинальной хирургии [6], для закрытия дефектов кожи век [5].

Потенциал применения клеевых композиций на основе фибриногена в нашей стране, к сожалению, не раскрыт из-за отсутствия собственного производства и наличия только дорогостоящих импортных готовых продуктов или приборов для их производства в лечебных учреждениях, а также отсутствия сертифицированного для офтальмологии клеевого продукта.

В основу настоящего исследования положена идея создания простого и быстрого способа приготовления двухкомпонентного ФК, способного эффективно фиксировать биоткани в офтальмохирургии [3, 8].

Цель исследования. Модифицировать методику изготовления двухкомпонентного ФК, исследовать его адгезивные свойства. Экспериментально обосновать возможность его применения в офтальмохирургии.

Материалы и методы. Для модификации и отработки методики приготовления двухкомпонентного ФК, оценки его адгезивных свойств в эксперименте использовались центрифуга лабораторная «АРМЕД

СН80-2», пробирки для получения обогащенной тромбоцитами плазмы, 5% раствор хлорида кальция, тромбин лиофилизированный, вакуумные пробирки для забора крови с 3,8% раствором цитрата натрия.

Первый базовый компонент получали следующим образом: в стерильные пробирки с 3,8% раствором цитрата натрия производился забор 20 мл крови. После этого кровь перемещалась в стерильную пробирку, позволяющую получить обогащенную тромбоцитами плазму, её центрифугировали в течение 4 мин при 3500 об/мин. Далее производился забор фракций плазмы. Второй активирующий компонент получали путем смешивания 5% раствора хлорида кальция и тромбина лиофилизированного.

Подготовленные компоненты в равных объемах набирались в 2 стерильных шприца. Активирование клея производилось путем смешивания двух его компонентов.

Проведены серии экспериментов с целью определения скорости образования клеевого сгустка при стандартном втором компоненте, далее – минимально необходимой концентрации тромбина при стандартном первом компоненте ФК.

Апробация клея проведена на глазах трех кроликов (6 глазах) породы шиншилла посредством вклейки амниотической мембраны (АМ) после поверхностной кератэктомии (рис. 1). Заранее про-



Рис. 1. Процесс приклеивания АМ на строму роговицы после частичной поверхностной кератэктомии

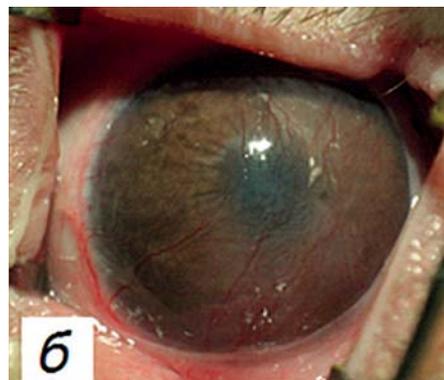


Рис. 2. Фоторегистрация прозрачности роговицы на 90-е сутки: а – группа А; б – группа Б

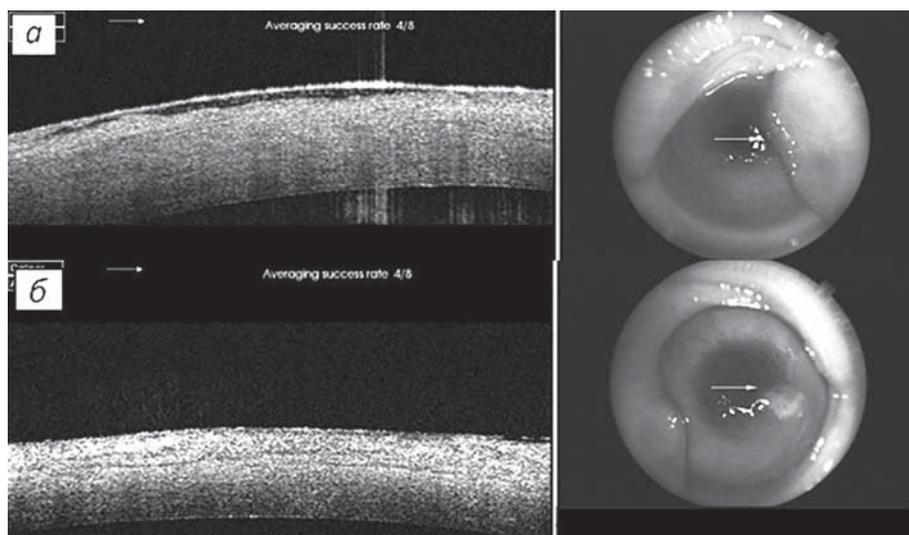


Рис. 3. Сравнительная оптическая когерентная томография на 30-е сутки эксперимента: а – контрольная группа; б – основная группа

водилась заготовка компонентов ФК. Трепаном на дозированную глубину в 100–150 мкм выполнялась поверхностная кератэктомия. На строму роговицы наносилась половина объемов компонентов, смешанных в одном шприце. Сразу после этого выкраивалась АМ необходимого диаметра и накладывалась на строму роговицы. Проводилась экспозиция в течение 1 мин. Далее на роговичную поверхность наносились смешанные в одном шприце остаточные объемы компонентов полученного двухкомпонентного ФК.

Еще у шести кроликов породы шиншилла (12 глаз) с целью сравнительной оценки проведена трансплантация АМ на строму роговицы: на правых глазах – узловыми швами, на левых глазах – полученным ФК. В послеоперационном периоде осуществлялось динамическое наблюдение за процессом заживления с использованием биомикроскопии и фотофиксации на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 15-е, 30-е, 45-е и 90-е сутки. Дополнительно на 30-е сутки проведена сравнительная оптическая когерентная томография роговиц лабораторных животных.

Результаты и их обсуждение. Наибольшая скорость (минимальное время) образования клеевого сгустка (30 с) была получена при использовании обогащенной тромбоцитами плазмы. Минимальная рабочая концентрация тромбина из исследуемых для второго компонента ФК составляет 2 ЕД.

В зависимости от способа фиксации АМ было сформировано две экспериментальные группы: А – контрольная (6 глаз) – фиксация узловыми швами, Б – основная (6 глаз) – фиксация ФК. Более раннее начало эпителизации роговицы отмечено в основной группе на 5-е сутки, в группе контроля – на 7-е сутки, но полная эпителизация роговицы наступила раньше в контрольной группе (на 21-е сутки) в связи с тем,

что в ней наблюдался выраженный лизис АМ начиная с 7-х суток после операции. По данным биомикроскопического обследования на 90-е сутки (рис. 2), прозрачность роговицы в группе Б была значительно выше, чем в группе А, неоваскуляризация в обеих группах доходила до оптической зоны роговицы, но в основной группе плотность сосудов была значительно ниже.

По данным сравнительной оптической когерентной томографии (рис. 3) выявлено, что в группе А эпителий в центральных отделах неадгезирован, визуализируются субэпителиальные кисты, АМ присутствует только в параоптической области и постепенно истончается до полного исчезновения в оптической зоне. В группе Б АМ интегрирована на всем протяжении, эпителий полностью адгезирован, субэпителиальные кисты отсутствуют.

В целом отличительными чертами предлагаемого нами способа являются простота и скорость приготовления компонентов ФК, использование минимального объема крови пациента (не требуется разведение и дополнительное очищение плазмы крови), отсутствие необходимости в очищении фибрина и обработке осадка. Применяемые условия центрифугирования являются оптимальными для выделения и сохранения жизнеспособности тромбоцитов, которые продуцируют факторы роста и адгезивные молекулы. Этим обеспечивается ускорение репаративных процессов, а также адгезия пролиферирующих клеток, в том числе и эпителиальных.

Приготовленный согласно предлагаемому способу двухкомпонентный ФК позволяет не только эффективно склеивать биологические ткани и создавать условия для купирования воспаления в месте его нанесения, но и снизить стоимость приготовления, а также риск аллергической реакции.

Выводы

1. Двухкомпонентный ФК, приготовленный по разработанной нами методике, может быть использован в офтальмохирургии для фиксации АМ.
2. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы в качестве первого базового компонента ФК более эффективно по сравнению с остальными фракциями.
3. Минимальная рабочая концентрация тромбина из исследуемых вариантов для второго компонента составляет 2 ЕД. Минимальное время образования клеевого сгустка – 30 с.

Литература

1. Ачкасов, Е.Е. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике / Е.Е. Ачкасов [и др.] // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 46–59.
2. Белозерская, Г.Г. Гемостатические средства местного действия / Г.Г. Белозерская [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2006. – № 7. – С. 9–15.
3. Малыгина, Н.А. Цианакрилатные клеевые композиции / Н.А. Малыгина // Вестн. Алтайского гос. аграрн. ун. – 2003. – № 1. – С. 143–145.
4. Пат. № 2462255 Российская Федерация, МПК А61К 35/16, А61L 27/22, А61L 27/44, В82В 3/00. Органоспецифический регенерат GI / С.М. Ольхов [и др.]; опубл. 27.09.2012. Бюлл. № 27. – С. 110–124
5. Пат. № 2520829 Российская Федерация, МПК А61F9/007. Способ пластики глазных век / С.В. Свиридов; опубл. 27.06.2014. Бюлл. № 18. – С. 173–186.
6. Пат. № 2652076 Российская Федерация, МПК А61F9/007, А61К 35/19, А61P 27/02. Способ хирургического лечения сквоз-

ных идиопатических макулярных разрывов сетчатки / В.И. Братко [и др.]; опубл. 24.04.2018. Бюлл. № 12. – С. 206–208.

7. Подолужный, В.И. История клиничко-экспериментального применения биологических и синтетических медицинских клеев / В.И. Подолужный [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2008. – № 3. – С. 12–14.
8. Щудло, Н.А. Применение тканевых адгезивов и герметиков в микрососудистой хирургии (обзор литературы) / Н.А. Щудло [и др.] // Научн. обзор. Реф. журн. – 2016. – № 4. – С. 25–30.
9. Bahar, I. Fibrin glue versus vicryl sutures for primary conjunctival closure in pterygium surgery: long-term results / I. Bahar [et al.] // Curr Eye Res. – 2007. – Vol. 32. – P. 399–405.
10. Batman, C. Tissue glue in sutureless vitreoretinal surgery for the treatment of wound leakage / C. Batman [et al.] // Ophthalmic Surg Lasers Imaging. – 2008. – Vol. 39. – P. 100–106.
11. Cheng, H. Characterization of a fibrin glue-GDNF slow-release preparation / H. Cheng [et al.] // Cell Transplant. – 1998. – Vol. 7. – P. 53–61.
12. Dadeya, S. Strabismus surgery: Fibrin glue versus vicryl for conjunctival closure / S. Dadeya [et al.] // Acta Ophthalmol Scand. – 2001. – Vol. 79. – P. 515–517.
13. Jiang, J. Comparison of fibrin sealant and sutures for conjunctival autograft fixation in pterygium surgery; one year followup / J. Jiang [et al.] // Ophthalmologica. – 2008. – Vol. 222. – P. 105–111.
14. Kheirkhah, A. Amniotic membrane transplantation with fibrin glue for conjunctivochalasis / A. Kheirkhah [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 144. – P. 311–313.
15. Marone, P. Antibiotic impregnated fibrin glue in ocular surgery: In vitro antibacterial activity / P. Marone [et al.] // Ophthalmologica. – 1999. – Vol. 213. – P. 12–15.
16. Panda, A. Fibrin glue in ophthalmology / A. Panda [et al.] // Indian Journal of Ophthalmology. – 2009. – Vol. 57, № 5. – P. 371–379.

A. Yu. Kuznetsova, I. O. Gavrilyuk, S. V. Churashov, A. N. Kulikov, V. F. Chernysh, V. N. Gavrilyuk, O. A. Muraveva, V. F. Danilichev

Experimental substantiation of the possibility of using in ophthalmosurgery two-component fibrin glue, prepared according to our own methods

Abstract. As an alternative to fixing tissues with sutures in world surgery, the method of their adhesion using fibrin-based adhesive compositions is finding increasing use. However, they are so far inaccessible to surgeons, due to the lack of certification in our country. The cyanoacrylate glue used previously by domestic ophthalmologists had insufficiently pronounced adhesive properties and some histotoxicity and is practically not used at present. Experimentally substantiates the possibility of applying in ophthalmology a modified method of manufacturing a two-component fibrin glue. Two series of experiments were carried out to test the original method of preparing the components of fibrin glue. A preliminary study of its adhesive properties was carried out on the eyes of three rabbits (6 eyes) of the Chinchilla breed by gluing the amniotic membrane on the corneal stroma after partial surface keratectomy. Another six rabbits of the Chinchilla breed (12 eyes) carried out transplantation of the amniotic membrane on the corneal stroma: for the right eyes, interrupted sutures (group A), and for the left eyes – fibrin glue (group B). Postoperatively, the healing process was monitored dynamically using biomicroscopy and photo fixation on the 1st, 3rd, 5th, 7th, 10th, 15th, 30th, 45th and 90th day. Additionally, on the 30th day optical coherent tomography of the corneas of experimental animals was performed. The qualitative and quantitative composition of the components has been determined, which ensures the manufacture of fibrin glue, as well as its application in vivo by fixing the biomembrane (amnio) to the de-epithelialized cornea. The proposed method of preparation of fibrin glue provides reliable adhesion of the amniotic membrane to the stroma of the cornea and reduces the time of the operation. The method creates conditions for an earlier onset of epithelialization and contributes to the preservation of the transparency of the cornea compared with suture fixation.

Key words: fibrin glue, adhesion, amniotic membrane, suture fixation, cornea, regeneration, ophthalmosurgery, reconstruction, eye surface.

Контактный телефон: 8-950-043-17-10; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

А.В. Денисов¹, С.М. Логаткин², Д.А. Альтов²,
К.Н. Демченко¹, Д.В. Овчинников¹, Д.В. Лысенко¹

Оценка степени тяжести заброневого контузионной травмы при непробитии бронезилов

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

Резюме. *Анализируется один из основных показателей качества бронезилов – уровень заброневого ударного воздействия при непробитии его защитной структуры. Рассмотрены основные положения актуальной методики оценки заброневого контузионной травмы, используемой при проведении медико-технических испытаний бронезилов для военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации. Представлены регрессионные зависимости, применяемые для прогноза тяжести повреждения при непробитии бронезилов на тканевой основе и бронезилов с жесткими бронепанелями. Приведены результаты проведенных в лабораторных условиях исследований с различными вариантами ударного воздействия (в одинаковых условиях) на биологических имитаторах мягких тканей (желатиновых блоках) и биообъектах – крупных экспериментальных животных (свиньях) массой 60–80 кг. Установлено, что при проведении испытаний с использованием принятой в настоящее время методики имеется статистически значимая связь между прогнозируемой (по результатам экспериментов на желатиновых блоках) и фактической степенью тяжести повреждений (по результатам экспериментов на крупных животных). Показано, что прогноз тяжести повреждения по существующим зависимостям, предназначенным для этой цели, является несколько завышенным и в большинстве случаев не соответствует действительности. Доказана необходимость продолжения проведения исследований в данном направлении. Накопление экспериментальных данных на крупных подопытных животных и анализ клинических данных реальных пострадавших, получивших заброневого травму вследствие попадания поражающих элементов в бронезилов, позволяют уточнить прогностические оценки при проведении испытаний бронезилов и повысить эффективность их испытаний по критерию уровня заброневого контузионного воздействия.*

Ключевые слова: бронезилов, тяжесть травмы, заброневого ударное воздействие, защитная структура, непробитие бронезилов, поражающий элемент, пулестойкость, уровень защиты.

Введение. Бронезиловы (БЖ) как средства индивидуальной бронезащиты (СИБ) являются в настоящее время неотъемлемым атрибутом боевой экипировки военнослужащих. Однако использование современных БЖ не предполагает абсолютной и гарантированной защиты военнослужащего от поражающих факторов современного боя, в том числе в условиях непробития защитной структуры поражающими элементами.

В связи с этим Министерством обороны Российской Федерации определены требования ко всем перспективным образцам БЖ перед принятием на снабжение. Так, БЖ должны проходить обязательную проверку по оценке допустимости уровня заброневого ударного воздействия и, как следствие, заброневого контузионной травмы (ЗКТ) и соответствия по этому показателю предъявляемым требованиям.

Под ЗКТ понимаются повреждения тканей и органов, обусловленные мгновенной деформацией защитной структуры БЖ с центром в точке удара (при попадании в неё пули) и передачей ударного импульса с высоким уровнем избыточного давления прилежащим к тыльной поверхности БЖ тканям с последующим кратковременным их сдвигом в стороны от места приложения ударного воздействия. В ранее

действующем в России ГОСТ Р 50744 при непробитии БЖ допускалось наличие травмы не выше II степени тяжести, характеризующейся образованием у биообъекта лишь ушибленных ран кожи, очаговых внутримышечных кровоизлияний, единичных очаговых субплевральных кровоизлияний и единичных очаговых кровоизлияний в брыжейку кишечника [1, 7].

Степень тяжести травмы (табл. 1) подразделялась на лёгкую, среднюю, тяжёлую и крайне тяжёлую (летальную).

Приведенная классификация достаточно близка к отечественной судебно-медицинской градации тяжести повреждений. На основе материалов войны в Афганистане (1979–1989 гг.) классификация была дополнена данными о том, что для лёгкой травмы характерными являются утрата боеспособности до 1–3 мин, ограниченная боеспособность до 15 мин с полным её восстановлением до одних суток. Вероятность возвращения в строй составляет 99%. Средняя степень тяжести травмы предполагает более длительную утрату боеспособности (до 5 мин), ограниченную боеспособность до 10 суток с восстановлением до 20 суток. Полная утрата боеспособности имеет место при тяжелой травме. Ожидаемый срок её восстановления составляет 30–60 суток, а вероятность возвраще-

Таблица 1
Классификация заброневого тупой травмы туловища по степени тяжести [1, 7]

Степень тяжести травмы	Характер морфологических повреждений
I (легкая)	Ссадины кожи, кровоподтеки и ограниченные подкожные гематомы. Единичные очаговые субплевральные кровоизлияния
II (средняя)	Ушибленные раны кожи. Очаговые внутримышечные кровоизлияния. Множественные очаговые субплевральные кровоизлияния. Единичные очаговые кровоизлияния в брыжейку кишечника
III (тяжелая)	Закрытые и открытые переломы ребер. Разрывы плевры, кровоизлияния в паренхиму легких. Субэпипи- и субэндокардиальные кровоизлияния. Подкапсульные гематомы паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Субсерозные кровоизлияния в кишечнике, разрывы брыжейки. Ограниченный гемоплевноторакс, гемоперитонеум. Переломы позвонков без повреждения спинного мозга
IV (крайне тяжелая, летальная)	Разрывы и размозжения внутренних органов. Закрытая травма позвоночника с повреждением спинного мозга

ния в строй – 25%. Для крайне тяжелой заброневого травмы характерны смерть сразу после воздействия или вследствие осложнений, инвалидность и полная утрата боеспособности [4, 7].

Взаимосвязь тяжести ЗКТ с её исходами и потерей боеспособности, скорее всего, следует считать условной, зависящей от индивидуальных особенностей военнослужащего, его мотивации и волевых качеств, своевременности и качества оказания медицинской помощи, внешних климатических условий, состояния питания, степени утомления и многих других причин.

Ряд исследователей [4, 5, 7, 10] делают попытки увязать тяжесть травмы с энергией поражающего элемента. Так, например, Р. Knudsen, Н. Gotze [10] установили, что удары с энергией воздействия до 2 кДж не вызывают какого-либо значительного поражения у пострадавшего при непобитии бронезилета. Уровень от 3 до 7 кДж является потенциально опасным, а более 7 кДж – представляет угрозу для жизни пользователя БЖ.

Методология исследований по оценке допустимости заброневого воздействия поражающих элементов при непобитии бронезилетов представляется довольно сложной и многогранной. В первую очередь это связано с выбором модели-имитатора человека. Как известно, создать модель человека для этих целей в полном объеме практически невозможно. Поэтому как у нас в стране, так и за рубежом прибегают к созданию упрощенных моделей, которые с известной долей вероятности имитируют реальные процессы взаимодействия. Одной из таких моделей являются желатиновые блоки (с 20% содержанием желатина).

Желатиновые блоки прежде всего нашли широкое применение как имитатор мягких тканей человека для

оценки повреждающего действия пуль и осколков [3, 6, 12]. В последующем они стали использоваться и при испытании бронезилетов [4, 7].

В основу методики прогнозирования тяжести ЗКТ положен способ импульсной рентгенографии. При проведении испытаний стрельбой с использованием желатиновых блоков производится регистрация временной полости (зоны упругой деформации желатинового блока при попадании пули в защитную структуру БЖ) в фазе её максимального развития. Для этого экспериментальным путём подбирается время запуска рентгеновской трубки в диапазоне от 2 до 6 мс с интервалом 0,25 мс [7].

При обработке рентгенограмм определяется глубина (Н) и площадь (S) теневого изображения временной полости (рис. 1) с учётом поправочного коэффициента, устраняющего увеличение линейных размеров при рентгеновской съёмке [5, 7].

Расчет прогнозируемой степени тяжести ЗКТ по результатам измерений (Н и S) производится в соответствии с регрессионными зависимостями, полученными на основе параллельных опытов на желатиновых блоках и экспериментальных животных [4, 7]:

$$ЗКТ_1 = -0,409 + 0,709H + 0,002S \quad (1)$$

(для тканевых БЖ)

$$ЗКТ_2 = -0,832 + 0,971H - 0,004S \quad (2)$$

(для БЖ с бронепластинами)

При построении указанных выше регрессионных зависимостей в качестве биообъектов использовались беспородные собаки массой 15–25 кг. При этом предполагалось, что прогнозирование тяжести ЗКТ производится с некоторым запасом и гарантирует отсутствие более тяжелых повреждений у человека при аналогичном воздействии [7]. По имеющимся данным, методика с использованием желатиновых блоков до настоящего времени используется для прогнозирования тяжести ЗКТ при проведении испытаний армейских БЖ.

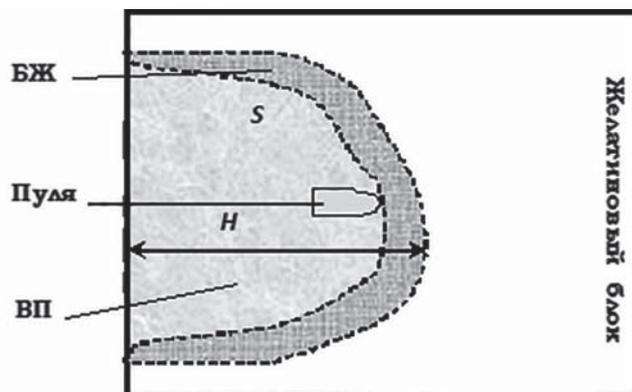


Рис. 1. Схема образования временной полости в желатиновом блоке при непобитии защитной структуры бронезилета пулей патрона стрелкового оружия: БЖ – защитная структура тканевого бронезилета; ВП – временная полость, H – глубина временной полости, S – площадь теневого изображения временной полости

На определенном этапе разработка указанных зависимостей имела важное научное значение, так как позволяла отказаться от использования экспериментальных животных при проведении испытаний БЖ.

В настоящее время установленные зависимости, вероятнее всего, могут служить лишь ориентиром при проведении исследований бронезилетов нового поколения, принципиально отличающихся по своей конструкции от применявшихся ранее в эксперименте. Нельзя не учитывать и достижения военно-полевой хирургии при оказании помощи пострадавшим.

Цель исследования. Оценить воздействие запреградного удара на экспериментальных животных; провести сопоставление прогнозируемой (по результатам определения параметров временной полости в желатиновых блоках) и фактической степени тяжести повреждения (в опытах на экспериментальных животных).

Материалы и методы. Исходя из специфики исследуемого фактора, при выполнении настоящего исследования в идентичных условиях воздействия испытания проводились в лабораторных условиях на желатиновых блоках и биологических объектах (свиньях). При этом после каждого опыта анализировались особенности возникновения травмы той или иной степени тяжести в зависимости от конструктивных и энергетических характеристик поражающего элемента и состава защитной структуры БЖ.

В исследованиях применялись желатиновые блоки (20% пищевого желатина и 80% воды) длиной 28 см, на торцевой поверхности которых (размером 15–20 см) закреплялась защитная структура БЖ. Выбор поперечного размера блока (15 см) был обусловлен разрешающей способностью импульсной рентгеновской установки и необходимостью получения чёткого изображения временной полости на рентгеновских снимках.

В качестве экспериментальных животных применялись свиньи белой мясной породы массой 60–80 кг.

Для исследования применялись защитные структуры как современных БЖ (6Б11, 6Б12, 6Б13, 6Б23-2 и др.), так и их более раннего аналога (6Б5-15). В ряде исследований в качестве защитной структуры применялся пакет, состоящий из 30 слоёв ткани арт. 56319 из нити Русар с поверхностной плотностью 135 г/м², который в большинстве отечественных БЖ составляет основную (по площади) защитную структуру. Всего для проведения экспериментов было отобрано десять вариантов взаимодействия «поражающий элемент – защитная структура БЖ – объект защиты».

При выборе поражающих элементов исходили из условия отсутствия сквозного пробития пульей защитной структуры бронезилета на исследуемой дальности стрельбы. Такой проверке предварительно подвергалась каждая защитная структура БЖ.

Интенсивность различных ударных воздействий в экспериментах достигалась за счёт применения поражающих элементов, отличающихся по своей массе,

скорости и конструктивному исполнению (пули со свинцовым, стальным, бронебойным сердечниками). Это в свою очередь позволило варьировать ударной кинетической энергией пули в диапазоне от 98 до 3283 Дж, количеством движения (произведение массы поражающего элемента на его скорость) – от 0,45 до 13,65 кг·м/с, а также добиться различной глубины проникания пуль в защитную структуру БЖ.

Стрельба производилась с дальности 5–10 м из оружия, закреплённого в специальном станке. В необходимых случаях для имитации требуемой дальности стрельбы использовались патроны с уменьшенной навеской порохового заряда.

При проведении исследований скорость пули на удалении 3 м от дульного среза ствола оружия (V_3 , м/с) измерялась при каждом выстреле с помощью фотоэлектронного блокирующего устройства типа «ФЭБ-7».

Для запуска рентгеноимпульсной аппаратуры перед фронтальной поверхностью защитной структуры БЖ, размещённой на желатиновом блоке, устанавливался контактный датчик, представляющий собой два листа фольги толщиной 0,05 мм каждый, разделённых прокладкой из диэлектрика. При пробитии пулей контактного датчика осуществлялось замыкание цепи и запуск аппаратуры, фиксировалось теневое изображение временной полости на рентгеновской плёнке. Схема расположения рентгеноимпульсной аппаратуры при проведении исследований на желатиновых блоках (в двух проекциях) представлена на рисунке 2.

В экспериментах на желатиновых блоках проводилось по 10 зачетных опытов с последующим расчетом средних значений по формулам (1) и (2).

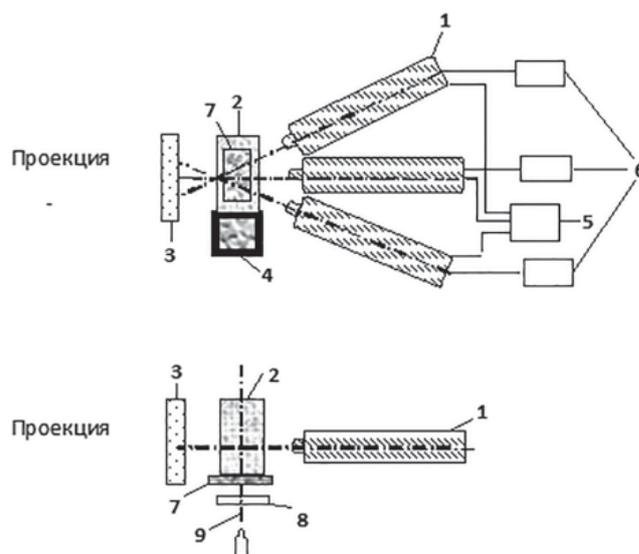


Рис. 2. Схема расположения рентгеноимпульсной аппаратуры при проведении исследований на желатиновых блоках: 1 – рентгеноимпульсная трубка; 2 – желатиновый блок; 3 – кассета с рентгеновской пленкой; 4 – подставка под желатиновый блок; 5 – синхронизатор; 6 – пульт управления; 7 – фрагмент защитной структуры БЖ; 8 – контактный датчик; 9 – траектория полета пули

С учетом только морфологического содержания классификации, на основе которой были разработаны приведенные выше зависимости, нами рассматривались полученные прогнозируемые значения не как степень тяжести травмы, а как степень тяжести повреждения (так как классификация не включает оценку тяжести состояния).

Выбор свиней в качестве объектов защиты при выполнении настоящего исследования обусловлен анатомо-физиологическим сходством систем кровообращения и пищеварения с организмом человека, что определяет их использование в качестве наиболее точной биологической модели. Возможность подобрать экспериментальное животное по массе, аналогичной массе военнослужащего, а также доступность для осмотра кожных покровов в месте воздействия, делают данный вид животных наиболее приемлемым для исследования ЗКТ при непробитии бронезилета поражающими элементами [4, 8, 9, 11].

Исследования на экспериментальных животных имели целью определить условия воздействия, при которых наблюдаются те или иные проявления травмы (особенности и выраженность повреждения кожных покровов, внутренних органов, костных структур и др.).

Проведение экспериментов осуществлялось с обязательной подготовкой животных в соответствии с требованиями нормативно-правовых документов о порядке проведения экспериментальных работ с применением животных [2].

Перед проведением опытов животных погружали в наркоз путём внутримышечного введения 10 мл кетамина и 5 мл дроперидола. Указанная дозировка препаратов обеспечивала обездвиживание животных на время проведения эксперимента.

Фрагмент защитной структуры БЖ фиксировали на поверхности животного в проекции следующих анатомических областей:

- левая и правая подвздошная области (проекция кишечника);
- правая половина туловища (проекция печени);
- левая половина туловища (проекция селезёнки);
- левая половина груди (проекция сердца и лёгких).

После опыта каждое животное оставалось под наблюдением трое суток. В течение этого времени оценивалось общее состояние экспериментального животного и его поведение (возможность самостоятельного вставания и передвижения после выхода из наркоза, приёма воды и пищи), что косвенно характеризовало тяжесть состояния и наличие (или отсутствие) угрожающих жизни последствий заброневое ударного воздействия. Для дальнейшего проведения морфометрического исследования повреждений внутренних органов экспериментальных животных выводили из опыта путём обескровливания (в соответствии с требованиями нормативно-правовых документов о порядке проведения экспериментальных работ с применением животных [2]).

Данные исследования включали изучение наружных повреждений кожных покровов, подкожно-жировой клетчатки, мышц и ребер, состояние органов грудной и брюшной полостей, содержимое полостей, обширность и выраженность повреждений груди и живота. Все выявленные макроскопические изменения подвергались измерению, описывались и фотографировались.

Для установления тяжести повреждения привлеклась экспертная группа из пяти специалистов, которым были предъявлены протоколы исследования экспериментальных животных.

Оценка степени тяжести повреждения проводилась в соответствии с классификацией, приведенной в таблице 1. При затруднении эксперта охарактеризовать степень тяжести повреждения животного целым числом допускалось использование дробных значений.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что прогнозируемая оценка степени тяжести повреждения по результатам исследования на желатиновых блоках с применением регрессионных зависимостей существенно отличается от реальной тяжести повреждений у экспериментальных животных в опыте (табл. 2). Исключение составляют лишь воздействия при стрельбе 7,62-мм пулей патрона 57-Н-134С через защитную структуру со стальной бронепанелью, при которых отмечается схожесть результатов, полученных в опытах на экспериментальных животных с расчетными данными.

Данные исследования позволили установить статистически существенную взаимосвязь между прогнозируемыми значениями и реальной тяжестью заброневых повреждений ($R^2=0,8341$, $p<0,01$), которая может быть выражена в виде линейной зависимости, представленной на рисунке 3.

Расчёты по уравнению, приведенному на рисунке 3, показали, что если для прогноза использовать зависимости (1) и (2), то наблюдается завышение реальной степени повреждения более чем на 1 у. е. (в среднем на 1,3 у. е.). В результате изделия, при обстреле кото-

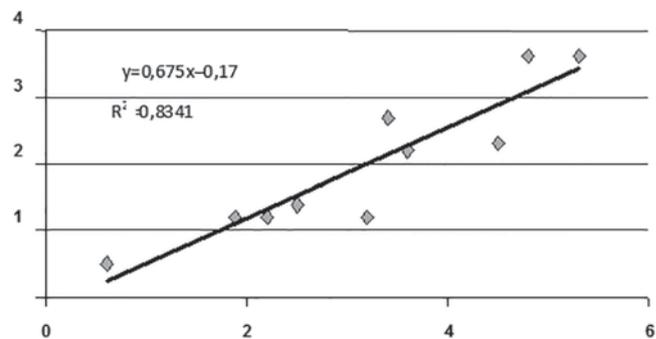


Рис. 3. Взаимосвязь фактической степени тяжести повреждения экспериментальных животных и прогнозируемых значений, полученных по методике с использованием желатиновых блоков

Таблица 2

Экспертная оценка тяжести повреждений у экспериментальных животных при непробитии БЖ и прогнозируемая степень тяжести повреждения по результатам испытаний на желатиновых блоках, ($\bar{X} \pm m$)

Состав защитной структуры БЖ	Наименование средства поражения (оружие)	Число опытов на животных	Экспертная оценка степени тяжести повреждения	Прогнозируемая степень тяжести повреждения по зависимостям (1) и (2)
30 слоев ткани арт. 56319	9-мм 57-Н-181С (ПМ)	4	1,2±0,15	2,5±0,1
	18,5-мм (охотничье ружье)	2	3,9	5,3±0,3
	11,43-мм FMJ SC (Кольт)	6	2,6±0,34	3,4±0,17
28 слоев ткани из нити Тварон + ВАП	9-мм Para FMJ (Парабеллум)	6	1,2±0,16	3,2±0,2
Стальная БП толщиной 2,5 мм + 30 слоев ткани арт. 56319	7,62-мм 57-Н-134С (ТТ)	4	0,5±0,0	0,6±0,03
	18,5-мм (охотничье ружье)	4	1,9±0,34	3,6±0,3
БП из титанового сплава ВТ-23 толщиной 2 мм + 16 слоев ткани ТСВМ-2+ВАП	9-мм 7Н16 (ПММ)	5	1,1±0,12	2,2±0,2
бронезащитный элемент из карбида бора + 30 слоев ткани арт. 56319	7,62мм 57-Н-231 (АКМ)	6	2±0,27	4,5±0,3
	7,62мм 57-Н-323С (СВД)	4	3,6±0,17	4,80±0,4
БП на основе керамики + 10 слоев ткани + 30 слоев ткани арт. 56319 + поликарбонат 1мм + ВАП	7,62мм 7-Б3-3 (СВД)	9	1,1±0,03	1,9±0,2

Примечание: БП – бронепанель; ВАП – вентиляционно-амортизирующая прокладка; ПМ – пистолет Макарова; ПММ – пистолет Макарова модернизированный; АКМ – автомат Калашникова модернизированный; СВД – снайперская винтовка Драгунова.

рых фактически повреждения не превышают средней степени тяжести, признаются некондиционными и бракуются. Это влечёт за собой усложнение конструкции БЖ (увеличение их массы и изгибной жёсткости). В итоге таких изменений ухудшаются эксплуатационные свойства изделий, что ограничивает возможность их применения.

Результаты, приведенные в таблице 2, также показывают, что в некоторых сериях наблюдений у экспериментальных животных имелся значительный разброс тяжести повреждения при одинаковых условиях ударного воздействия. Это обстоятельство должно быть принято во внимание и учитываться при нормировании заброневое воздействие поражающих элементов.

По нашему мнению, одним из возможных путей решения проблемы разработки перспективных методик испытаний БЖ как раз и является поиск величины критерия повреждения, основанной на глубоком понимании физики процессов, происходящих при формировании заброневой контузионной травмы.

Выводы

1. Существует взаимосвязь между прогнозируемой (по результатам экспериментов на желатиновых блоках) и фактической степенью тяжести повреждений (по результатам испытаний на крупных экспериментальных животных).

2. Прогнозирование с использованием ранее полученных Л.Б. Озерецковским, Е.К. Гуманенко, В.В. Бояринцевым [4], М.В. Тюриным [7] зависимостей

(1) и (2) не полностью отражает возможную тяжесть повреждений у крупных экспериментальных животных, близких по массе и анатомо-физиологическому строению с человеком, поэтому данные зависимости нуждаются в корректировке для объективной оценки бронезащиты по показателю заброневое ударного воздействия.

Литература

1. ГОСТ Р 50744-95. Бронезащита. Классификация и общие технические требования. – М.: Госстандарт России, 2013. – 14 с.
2. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. – СПб.: Rus-LASA «НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными», рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы, 2012. – 12 с.
3. Озерецковский, Л.Б. Механизм огнестрельных ранений и особенности повреждений современными ранящими снарядами: дис. ... д-ра мед. наук / Л.Б. Озерецковский. – Л., 1989. – 349 с.
4. Озерецковский, Л.Б. Раневая баллистика: история и современное состояние огнестрельного оружия и средств индивидуальной бронезащиты / Л.Б. Озерецковский, Е.К. Гуманенко, В.В. Бояринцев. – СПб.: Калашников, 2006. – 374 с.
5. Панов, В.П. Оптимизация конструкции бронезащиты для обеспечения безопасности личного состава: дис. ... канд. мед. наук / В.П. Панов. – СПб., 2001. – 127 с.
6. Попов, В.Л. Раневая баллистика (судебно-медицинские аспекты) / В.Л. Попов, Е.А. Дыскин // Тр. Воен.-мед. акад. – СПб.: ВМА. – 1994. – Т. 234. – 161 с.
7. Тюрин, М.В. Морфофункциональная характеристика тупой травмы грудной клетки, защищенной бронезащитой: дис. ... канд. мед. наук / М.В. Тюрин. – Л., 1987. – 146 с.

8. Arborelius, U.P. Injuries and Pathophysiology in «Well Protected» Swine Subjected to Behind Armour Blunt Trauma (BABT) / U.P. Arborelius [et al.] // Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS 2004). – Hague, Netherlands, 2004. – P. 107–114.
9. Hinsley, D.E. Behind armour blunt trauma to the thorax – physical and biological models / D.E. Hinsley, W. Tam, D. Evison // Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS 2002). – Hague, Netherlands, 2002. – 9 p.
10. Knudsen, PJT. Behind Armour Blunt Trauma, Biomedical experiments / PJT Knudsen, H. Gotze // Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS 1998). – Colchester, UK, 1998. – P. 417–421.
11. Magnan, P. Physiological Results of French BABT Experiments – Comparison with Non-Lethal Kinetic Weapons / P. Magnan [et al.] // Proceedings of Personal Armour Systems Symposium (PASS 2004). – Hague, Netherlands, 2004. – P. 121–127.
12. Zigerle, P. Желатин как испытательная среда / P. Zigerle / Deutsches Waffen Journal. Русское издание, 2006. – Вып. 2. – С. 54–59.

A.V. Denisov, S.M. Logatkin, D.A. Altov, K.N. Demchenko, D.V. Ovchinnikov, D.V. Lisenko

Assessment of the severity of behind blunt trauma in case of non penetration of body armor

Abstract. One of the main indicators of the quality of the body armor is analyzed - the level of the behind armor blunt impact when its protective structure is not penetrated. The main provisions of the current methodology for assessing the behind armor contusion injury used during medical and technical tests of body armor for military personnel of the Armed Forces of the Russian Federation are considered. In general, regression dependencies are presented that are used to predict the severity of damage caused by non-penetration of fabric-based body armor and body armor with rigid armor panels. The results of laboratory studies with different types of shock effects (under the same conditions) on biological soft tissue simulators (gelatin blocks) and biological objects – large experimental animals (pigs) weighing 60–80 kg are presented. It was established that when conducting tests using the currently accepted method, there is a statistically significant relationship between the predicted (based on the results of experiments on gelatin blocks) and the actual severity of damage according to the results of experiments on large animals. However, it was shown that the prediction of the severity of damage according to the existing dependencies intended for this purpose is somewhat overestimated and in most cases does not correspond to reality. Proved the need to continue research in this direction. The accumulation of experimental data on large experimental animals and the analysis of the clinical data of real victims who received an injury as a result of exposure of the injurious elements to a bulletproof vest will make it possible to refine the prognostic estimates of the tests of body armor and increase the effectiveness of their tests by the criterion of the level of impactor contusion.

Key words: body armor, the severity of the injury, the armor shock impact, the protective structure, non-penetration of body armor, the damaging element, bulletproof, protection level.

Контактный телефон: 8-911-757-81-68; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

С.А. Пелешок¹, И.С. Железняк¹, Д.В. Овчинников¹,
О.А. Нагибович¹, С.В. Кушнарев¹, А.В. Ширшин¹,
В.Н. Болехан¹, В.Н. Адаменко¹, И.В. Гайворонский¹,
И.В. Рудченко², В.А. Демьяненко², Р.С. Сокуренок²,
Я.И. Небылица³, Т.А. Давиденко²

Опыт применения аддитивных технологий в военно-медицинских организациях и Военном инновационном технополисе «ЭРА»

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа

³8-я научная рота Главного военно-медицинского управления, Санкт-Петербург

Резюме. Обсуждаются перспективы развития и задачи Военного инновационного технополиса «ЭРА» по поиску, развитию и внедрению передовых идей и разработок, прорывных технологий в интересах укрепления обороноспособности Российской Федерации. По научному направлению «Биотехнические системы и технологии» в Военном инновационном технополисе «ЭРА» создана испытательная лаборатория биомедицинских и аддитивных технологий для изучения технологий 3D-печати моделей органов, тканей и предметов медицинского назначения для использования в военной медицине. Освещаются вопросы апробации и внедрения с участием Военного инновационного технополиса «ЭРА» и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в медицинские организации Министерства обороны Российской Федерации медицинских изделий, изготовленных с помощью 3D-печати (макеты предоперационных (патологических) органов, шин и лонгет, анатомических моделей сложных костей и элементов скелета человека), для использования в предоперационном планировании, обучении, повышении квалификации врачей, реабилитации. В ноябре 2018 г. Военный инновационный технополис «ЭРА» посетило высшее руководство страны, которому были представлены первые результаты деятельности технополиса, в том числе испытательной лаборатории биомедицинских и аддитивных технологий. В лаборатории изготовлено более 150 моделей сложных костей и элементов скелета, которые используются для обучения курсантов и студентов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова на кафедре нормальной анатомии, создано и отправлено в военные госпитали и клиники более десятка макетов органов с различной патологией, освоен технологический процесс 3D-печати персонализированных лонгет при переломах костей кисти и предплечья, создаются уникальные медицинские изделия, например держатель для датчика ультразвукового аппарата. Приводится клинический пример использования предоперационного макета для планирования операции по удалению аневризмы аорты в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В основном и центральных военных клинических госпиталях Минобороны Российской Федерации созданы рабочие группы по внедрению аддитивных технологий, на сборах которых обсуждаются вопросы использования технологий 3D-печати в персонализированной военной медицине. Использование трехмерной печати в военной медицине значительно улучшит традиционные методы визуализации и, соответственно, диагностики и лечения патологии.

Ключевые слова: трехмерная печать, 3D-печать в медицине, анатомические модели костей, предоперационные макеты, лонгеты, изделия медицинского назначения, предоперационное планирование, макеты органов, персонализированная медицина, взаимодействие медицинских организаций.

Введение. Аддитивные технологии (трехмерная печать, 3D-печать) в последнее время все чаще находят применение в медицине. Трехмерная печать – процесс добавления различных материалов, посредством которых трехмерные структуры формируются послойно из трехмерных компьютерных моделей. Технология создания физических 3D-моделей в медицине из данных поверхностного сканирования и/или анатомических изображений неинвазивных исследований (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) представляет собой многоэтапный процесс: получение изображения, создание цифровой модели,

построение системы поддержек и разрезание модели на слои, трехмерная печать и постобработка в зависимости от способа 3D-печати.

Аддитивные технологии имеют большие перспективы внедрения в медицине, особенно в хирургии, ортопедии, травматологии, нейрохирургии, онкологии, стоматологии и др. [1, 2, 3, 4, 5]. Выделяют два основных направления их применения. Первое – создание трехмерных объектов для планирования операций, совершенствования хирургами мануальных навыков, лучшей визуализации и представления той или иной анатомической области, обучения. Второе – создание изделий медицинского назна-

чения: лонгет, шин, протезов, трансплантатов для закрытия дефектов. Разнообразие материалов для 3D-печати и технологических подходов позволяет решать различные практические задачи [8].

Развитие технологий трехмерной печати в направлении создания моделей органов человека, анатомических моделей предоперационных органов для разработки индивидуальных подходов к лечению конкретного пациента и подготовки к хирургическим операциям является важнейшей медицинской задачей [7, 9].

Активная деятельность по внедрению аддитивных технологий в военную медицину осуществляется с участием Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) и Военного инновационного технополиса (ВИТ) «ЭРА».

Цель исследования. Обосновать необходимость использования аддитивных технологий в военно-медицинских организациях и ВИТ «ЭРА».

Материалы и методы. Трехмерная печать моделей, макетов и изделий медицинского назначения осуществлялась в ВИТ «ЭРА» с использованием 3D-принтеров 3D Designer XPro общества с ограниченной ответственностью «Picaso 3D» (Россия) и Raise 3D N2 Plus Dual (Raise 3D, Китай) и в ВМА на 3D-принтерах ProJet 7000 MP (3D Systems, Соединенные Штаты Америки – США), 3D Designer Pro 250 общества с ограниченной ответственностью «Picaso 3D» (Россия) и Ender-3 (Китай). На 3D-принтере ProJet 7000 MP печать осуществлялась в режиме UHD (свервысокая четкость, толщина слоя 0,1 мм) и XHD (максимальная четкость, толщина слоя 0,05 мм) с использованием фотополимерной смолы VisiJet Flex (3D Systems, США), на остальных 3D-принтерах использовался пластик 1,75 мм ABS, PLA, HIPS, PVA, FLEX различного цвета отечественного производства фирм Print Product, REC, Best Filament.

Результаты и их обсуждение. Концепция создания ВИТ «ЭРА» была предложена Президентом Российской Федерации (РФ) В.В. Путиным (указание от 09 сентября 2017 г. № Пр-1833) и утверждена 18 декабря 2017 г. министром обороны РФ генералом армии С.К. Шойгу. Указ Президента РФ № 364 об открытии ВИТ «ЭРА» в г. Анапа состоялся 25 июня 2018 г. [10].

Задачи, решаемые ВИТ «ЭРА»:

1. Участие в научной работе в интересах Вооруженных Сил (ВС) РФ.
2. Получение научных результатов при решении прикладных задач в интересах Вооруженных сил РФ.
3. Подготовка научных кадров для военно-научного и оборонно-промышленного комплексов РФ.

В рамках научно-исследовательского кластера в целях поиска, развития и внедрения передовых идей и разработок, прорывных технологий в интересах укрепления обороноспособности РФ по научному

направлению «Биотехнические системы и технологии» в ВИТ «ЭРА» создана испытательная лаборатория биомедицинских и аддитивных технологий для изучения технологий 3D-сканирования, цифровой обработки данных компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), моделирования и 3D-печати моделей органов, тканей и предметов медицинского назначения для использования в военной медицине.

Одной из задач, которые решает лаборатория, является изучение новых направлений в технологии 3D-печати, их внедрение и использование в персонализированной военной медицине.

Деятельность лаборатории должна осуществляться по трем направлениям:

1. Создание искусственных аналогов органов.
2. Изготовление индивидуальных лонгет, шин, имплантатов и протезов.
3. Печать медицинских инструментов, предметов медицинского назначения, элементов экипировки и снаряжения.

Организует деятельность испытательной лаборатории биомедицинских и аддитивных технологий Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации (ГВМУ МО РФ). Научные разработки в лаборатории выполняют операторы 3-й научной роты. Научное руководство осуществляют специалисты ВМА. Договор о совместной научной деятельности подписан начальником академии членом-корреспондентом Российской академии наук А.Я. Фисуном и врио начальника ВИТ «ЭРА» полковником И.С. Дроботом 29 марта 2019 г.

22 ноября 2018 г. ВИТ «ЭРА» посетил Президент РФ В.В. Путин, министр обороны и руководство Минобороны России, которые ознакомились с первыми результатами деятельности технополиса, в том числе испытательной лаборатории биомедицинских и аддитивных технологий. Президенту РФ была продемонстрирована технология работы по сканированию поверхностей тела с помощью ручного сканера, цифровой обработке результатов неинвазивных исследований и трехмерной печати с помощью 3D-принтеров и представлены некоторые модели органов для предоперационной подготовки, обучения, использования в реабилитационной медицине и смежных областях (рис. 1).

Для обеспечения работы лаборатории используются 3D-сканеры и графические станции со специальным программным обеспечением, 3D-принтеры и другое оборудование, которые размещены в исследовательском и производственном блоках.

Перед тем, как получить модель (макет, изделие) органа, операторы лаборатории получают цифровое изображение, затем осуществляют цифровое моделирование. На первом этапе используются данные компьютерной томографии, полученные из лечебного учреждения, или результаты сканирования поверхности, которые получают при использовании ручного 3D-сканера.

На следующем этапе с помощью графической станции и специального программного обеспечения выделяется проблемная область (патология), которая обрабатывается. Далее цифровые данные, содержащие только интересующую специалиста патологию (модель), преобразуются в формат для 3D-печати.

В производственном помещении с помощью 3D-принтеров производится печать специальными полимерными материалами. Небольшие макеты (до 25 см) печатаются на принтерах Picaso, большие – 30×30 и высотой до 60 см – на принтере Raise. Данные аппараты обладают разной производительностью. Длительность печати по времени определяется объемом макета и может длиться от 2 до 24 ч, а иногда и больше. После печати осуществляются удаление подложки и постобработка изделия. Конечный продукт печати – модели предоперационных органов – сердце, клапан сердца, почка, ушная раковина, кости черепа и др.

В настоящее время под научным руководством сотрудников ВМА операторы изучают новые направления 3D-печати и внедряют их в повседневную деятельность военно-медицинских организаций.

Работа лаборатории биомедицинских и аддитивных технологий ВИТ «ЭРА» ведется по трем направлениям: 1) печать моделей для образовательного процесса; 2) создание макетов органов для предоперационного планирования; 3) изготовление изделий медицинского назначения.

По первому образовательному направлению изготовлено более 156 моделей сложных костей и элементов скелета, которые используются для обучения курсантов и студентов ВМА на кафедре нормальной анатомии. Отсканирована и изготовлена часть коллекции известного эмбриолога Карла Эрнста фон Бэра, которая уже спользуется в учебном процессе на кафедре биологии ВМА. На созданном 3D-макете позвоночника нейрохирурги обучаются сложным оперативным вмешательствам.

По второму наиболее востребованному направлению создано и отправлено в военные госпитали и клиники более десятка макетов органов с различной патологией. В том числе для планирования операций в сердечно-сосудистой хирургии (при аневризме сердца, аорты, тяжелом нарушении сердечного ритма).

Освоено предоперационное планирование на макете: в эндокринной хирургии (удаление опухоли надпочечников), общей хирургии (наложение сосудистых анастомозов при пересадке печени), в травматологии (оперировании сложного перелома бедренной кости), нейрохирургии (закрытие дефекта черепа).

Предоперационное планирование позволило создать модели для пластики левого желудочка у пациентов, страдающих тяжелым инфарктом миокарда, подобрать окклюдеры ушка левого предсердия у больного, страдающего нарушениями

сердечного ритма и угрозой смерти, протезировать сложные аневризмы аорты, спланировать операцию наложения временных сосудистых анастомозов у пациента перед трансплантацией печени, удалить сложную опухоль надпочечника, спланировать операцию при сложном травматическом переломе бедренного сустава.

По третьему направлению освоено технологический процесс 3D-печати персонализированных лонгет при переломах костей кисти и предплечья, напечатаны макеты некоторых внутренних органов для уникального робота-симулятора с травмой конечностей и внутренних органов, создаются уникальные медицинские изделия, например, держатель для датчика ультразвукового аппарата.

Осуществляется взаимодействие лаборатории с военно-медицинскими организациями. Технологический процесс использования аддитивных технологий в военно-медицинских организациях состоит из двух этапов. На первом этапе в военно-медицинских организациях на основе данных КТ и МРТ создается виртуальная модель. Затем эта виртуальная модель в электронном виде вместе с заявкой на печать 3D-модели пересылается в лабораторию.

На втором этапе операторы научной роты распечатывают виртуальную модель органа на 3D-принтерах с использованием технологии послойного наплавления пластика. Длительность процесса печати, в зависимости от объема и сложности модели, может составлять до суток. Затем операторами проводится удаление поддержек, а также механическая и/или химическая постобработка модели, и готовая модель отправляется заказчику.

В настоящее время операторы на графических станциях готовят к печати макеты для планирования операции по удалению аневризмы аорты в ВМА. Дата оперативного вмешательства уже определена.

В качестве иллюстрации приводим клинический пример использования предоперационного макета для планирования операции по удалению аневризмы аорты в ВМА.

Пациент М., 72 года, поступил в 1-ю клинику (хирургии усовершенствования врачей) ВМА с диагностированными аневризмой дуги аорты (псевдоаневризма), ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения (2-й функциональный класс).

Для уточнения результатов томографического исследования и планирования операции принято решение изготовить макет патологии дуги аорты. Данные исследования в формате DICOM с обозначенной зоной «интереса» вместе с врачебным направлением отправлены по электронной почте в лабораторию биомедицинских и аддитивных технологий ВИТ «ЭРА». В лаборатории операторы при помощи специализированного программного обеспечения сформировали трехмерную модель дуги аорты в компьютерной графике в формате stl-файла (рис. 2).



Рис. 1. Президент РФ В.В. Путин и министр обороны РФ генерал армии С.К. Шойгу знакомятся с первыми результатами деятельности лаборатории биомедицинских и аддитивных технологий ВИТ «ЭРА»

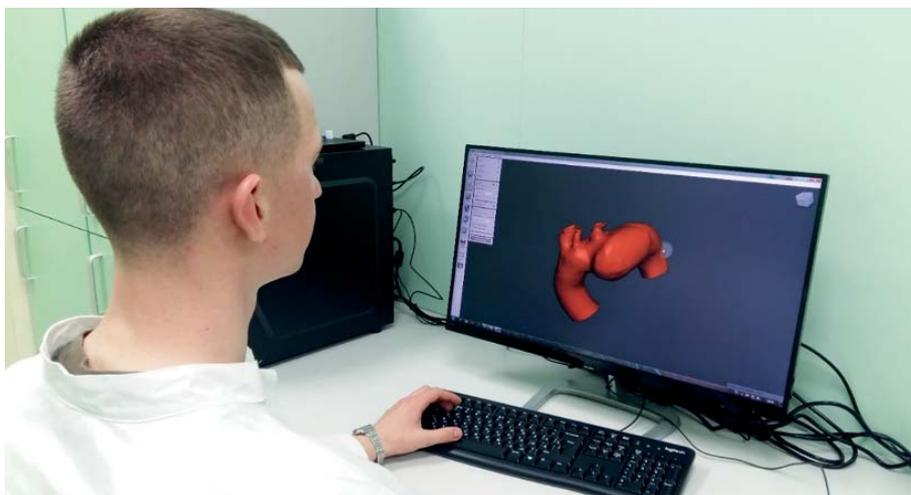


Рис. 2. Модель макета аневризмы дуги аорты



Рис. 3. Косилиум хирургов по предоперационному планированию хирургического вмешательства

Далее полученную виртуальную модель преобразовали из полигональной сетки в набор управляющих команд для 3D-принтера (формат файла .geo, G-CODE). Печать выполнили полумягким пластиком Flex, провели постобработку и отправили макет аорты с аневризмой в ВМА.

По изготовленному в ВИТ «ЭРА» макету аневризмы дуги аорты (рис. 3) в ВМА хирургическая бригада приняла решение о выполнении «гибридной» (открытое хирургическое вмешательство и эндоваскулярный этап в одну госпитализацию) операции, состоящей из трех этапов:

1 этап – сонно-подключичное шунтирование; 2 этап – переключение (дебранчинг) сосудов дуги аорты и аорто-коронарное шунтирование; 3 этап – стентирование (эндопротезирование) дуги аорты и начального отдела нисходящей аорты.

Операция была выполнена успешно, в более короткие сроки и с меньшей кровопотерей.

В настоящее время в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко, Центральном военном клиническом госпитале им. П.В. Мандрыка, 3-м Центральном военном клиническом госпитале им. А.А. Вишневого и ВМА созданы рабочие группы по внедрению аддитивных технологий, 28 марта и 15 мая 2019 г. проведены сборы рабочих групп в ВИТ «ЭРА» и в 3-м Центральном военном клиническом госпитале им. А.А. Вишневого соответственно.

На сборах рабочих групп обсуждались следующие вопросы:

1. Современные устройства (сканеры, 3D-принтеры) и программное обеспечение (ПО), используемые в технологии 3D-печати для персонализированной медицины.

2. Особенности существующих методических подходов по созданию предоперационных искусственных аналогов органов (сердце, почки и др.), моделей костей человека методом 3D-печати.

3. Опыт создания предоперационных искусственных аналогов органов, имплантатов, шин и протезов и их использование врачами различных специальностей (хирурги, стоматологи, травматологи, нейрохирурги, кардиохирурги, сосудистые хирурги и др.).

Одновременно на сборах обсуждались такие проблемные вопросы использования технологий 3D-печати в условиях МО РФ, как:

– организация логистики электронных данных и изготавливаемых 3D-моделей;

– координация взаимодействия по направлению использования аддитивных технологий в персонализированной медицине;

– необходимость создания в ВМА учебного цикла по обучению использованию аддитивных технологий в медицине;

– постановка на снабжение в МО РФ ручных 3D-сканеров и современных 3D-принтеров с расходными материалами, применяемых с медицинской

направленностью для использования в персонализированной медицине.

Для обучения специалистов рабочих групп военно-медицинских организаций центрального подчинения, операторов научных рот, врачей и специалистов, работающих с аддитивными технологиями, изданы методические рекомендации по медицинскому трехмерному моделированию и печати [6].

Операторы лаборатории биомедицинских и аддитивных технологий ВИТ «ЭРА» приняли активное участие в научно-деловой программе Международного военно-технического форума «Армия-2019» и выступили с докладами на круглом столе «Новые направления в технологии 3D-печати и их использование в персонализированной медицине».

Заключение. Проведена апробация и внедрение с участием ВМА и ВИТ «ЭРА» в медицинские организации МО РФ персонализированных медицинских изделий, изготовленных с помощью 3D-печати (макеты предоперационных (патологических) органов, шин и лонгет, анатомических моделей сложных костей и элементов скелета человека), для использования в предоперационном планировании, обучении, повышении квалификации врачей, реабилитации, что в конечном итоге должно улучшить качество жизни больных после травм и других патологических состояний.

3D-печать является одной из наиболее перспективных технологий, которую необходимо развивать и в дальнейшем более широко использовать в военной медицине.

Литература

1. Донских, Д.А. Использование 3D-принтера в стоматологии / Д.А. Донских // Бюлл. мед. Интернет-конференций. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 401.
2. Зотова, А.А. Актуальность применения 3D-принтеров в современной стоматологии / А.А. Зотова, К.Д. Вдовенко // Бюлл. мед. Интернет-конференций. – 2017. – Т. 5. – № 11. – С. 1284.
3. Карякин, Н.Н. Правовое регулирование изготовления изделий медицинского назначения с использованием 3D-печати: современное состояние проблемы / Н.Н. Карякин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 129–136.
4. Керимбаев, Т.Т. Обзор применения 3D технологий в хирургическом лечении опухолей позвоночника / Т.Т. Керимбаев [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2017. – № 4. – С. 61–65.
5. Лазаренко, В.А. Использование 3D-принтеров в хирургии (обзор литературы) / В.А. Лазаренко [и др.] // Курский научн.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2018. – № 4. – С. 61–65.
6. Методические рекомендации по трехмерному моделированию и печати в военно-медицинских организациях. – СПб., 2019. – 28 с.
7. Нагибович, О.А. 3D-печать для медицины / О.А. Нагибович [и др.] // Первая российская конференция: физика – наукам о жизни: мат. науч. конф. – СПб., 2016. – С. 155.
8. Нагибович, О.А. Применение технологии 3D-печати в медицине / О.А. Нагибович [и др.] // Клин. патофизиол. – 2017. – Вып. 23, № 3. – С. 14–21.

9. Панагов, З.Г. Применение современных технологий 3D печати в медицине (обзор литературы) / З.Г. Панагов // Научные горизонты. – 2018. – № 1. – С. 169–174.
10. Указ Президента Российской Федерации от 25 июня 2018 г. № 364 // Росс. газета. – 2018. 26 июн.

S.A. Peleshok, I.S. Zheleznyak, D.V. Ovchinnikov, O.A. Nagibovich, S.V. Kushnarev, A.V. Shirshin, V.N. Bolekhan, V.N. Adamenko, I.V. Gaivoronsky, I.V. Rudchenko, V.A. Demyanenko, R.S. Sokurenko, Ya.I. Nebylitsa, T.A. Davidenko

The experience of application of additive technologies in the military medical organizations and the Military innovation technopolis «ERA»

***Abstract.** The prospects for the development and objectives of the Military Innovation Technopolis «ERA» for the search, development and implementation of advanced ideas and developments, breakthrough technologies in strengthening the defense capability of the Russian Federation are discussed. According to the scientific direction «Biotechnical Systems and Technologies», a testing laboratory of biomedical and additive technologies was created in the Military Innovation Technopolis «ERA» to study 3D printing technologies of models of organs, tissues and medical devices for use in military medicine. Highlights the issues of testing and implementation of medical products manufactured using 3D printing (models of preoperative (pathological) organs, tires and langets, anatomical models of complex bones and elements of the human skeleton) with the participation of Military innovation technopolis «ERA» and the S.M. Kirov Military Medical Academy to medical institutions of the Ministry of Defense of the Russian Federation, for use in preoperative planning, training, training of doctors, rehabilitation. In November 2018, the country's supreme leaders visited Military Innovation Technopolis «ERA», to which the first results of the technopolis were presented, including the testing laboratory of biomedical and additive technologies. In the laboratory, more than 150 models of complex bones and skeleton elements were made, which are used to train cadets and students of the S.M. Kirov Military Medical Academy at the Department of Normal Anatomy. More than a dozen organ layouts with various pathologies were created and sent to military hospitals and clinics fractures of the bones of the hand and forearm. Unique medical devices are created, for example, a holder for an ultrasound device sensor. A clinical example of the use of a preoperative model for planning an operation to remove an aortic aneurysm in the Military Innovation Technopolis is given. In the main and central military clinical hospitals of the Ministry of Defense of the Russian Federation, working groups have been created for the introduction of additive technologies, at whose meetings the use of 3D printing technologies in personalized military medicine is discussed. The use of three-dimensional printing in military medicine will significantly improve the traditional methods of visualization and, accordingly, diagnostic and treatment of pathology.*

***Key words:** three-dimensional printing, 3D-printing in medicine, anatomical models of bones, preoperative models, splints, medical products, preoperative planning, models of bodies, the personalized medicine, interaction of the medical organizations.*

Контактный телефон: +7-911-211-81-73; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.Е. Антушевич¹, А.Г. Климов², А.Н. Гребенюк³,
Б.Л. Гаврилюк¹, А.В. Болехан¹, Е.Г. Богданова¹,
В.Я. Апчел^{1,4}, Л.Г. Аржавкина¹, А.С. Крючкова¹

Роль иммунодепрессивных состояний в отягощении изолированных радиационных и комбинированных химиолучевых поражений

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

⁴Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Резюме. В экспериментах на беспородных половозрелых белых мышьях-самцах массой 16–18 г изучена устойчивость к изолированному лучевому и комбинированному химиолучевому поражению. Моделирование лучевого поражения осуществляли путем γ -облучения животных в дозе 4,5 Гр (мощность дозы – 1,24 Гр/мин; расчетная летальная доза – 20% при 30-суточном наблюдении), комбинированного химиолучевого поражения – облучением мышшей в той же дозе на фоне сформировавшегося цитостатического иммунодефицита после однократного введения животным циклофосфамида в дозе 100 мг/кг. Иммунодефицит моделировали в двух вариантах: с преимущественным угнетением Т-клеточного (с помощью конканавалина А) или В-клеточного (с помощью продигозана) иммунитета. Оценивали выживаемость и среднюю продолжительность жизни погибших животных, их гематологический и иммунный статус. Установлено, что облучение, приводящее к гибели 20% мышшей с исходно интактной иммунной системой, на фоне Т-клеточного иммунодефицита сопровождалось ростом летальности до 90% в первые трое суток после облучения. Летальность облученных мышшей с В-иммунной недостаточностью составляла в среднем 60%. Выявлено, что резистентность к лучевой травме, вызванной γ -облучением, во многом зависит от типа иммунного реагирования. Наиболее чувствительным к этому виду воздействия является Т-звено иммунитета. Угнетение иммунологической реактивности в эксперименте приводило к существенному повышению чувствительности организма к радиационной травме и эндотоксину. Наиболее выраженные изменения наблюдались на модели Т-клеточного иммунодефицита, что свидетельствует о значимости Т-клеточного контроля в патогенезе постлучевой аутоинтоксикации.

Ключевые слова: иммунодепрессия, облучение, циклофосфамид, радиационное поражение, комбинированное радиационно-химическое поражение, экспериментальное исследование, выживаемость, моделирование, тип иммунного реагирования.

Введение. Особенности оказания догоспитальной медицинской помощи в условиях поражения населения при техногенных радиационных авариях и катастрофах требуют целенаправленного совершенствования прежде всего средств патогенетической и симптоматической терапии. Анализ результатов экспертных оценок, возможных причин развития патологии при поражениях экстремальными факторами физической (радиационной) и химической природы указывает на то, что основную угрозу для жизни пораженных будут представлять аутоинтоксикация и сепсис, обусловленные иммунологическими и гематологическими нарушениями [1, 2]. Вопросы профилактики токсемии и контроля за развитием инфекции на сегодняшний день являются чрезвычайно актуальными и нерешенными даже применительно к изолированным формам поражений (обширные повреждения мягких тканей, термические ожоги, острая лучевая болезнь (ОЛБ), отравления высокотоксичными веществами и др.). При ОЛБ судьба облученного организма опреде-

ляется прежде всего глубиной и длительностью лейко- и тромбоцитопении, которые в свою очередь зависят от сохранившихся после облучения стволовых кроветворных клеток [3, 4]. Именно это обстоятельство и определяет тактику лечения ОЛБ, которая базируется на проведении поддерживающей, заместительной и стимулирующей терапии – применении средств лечения инфекционных и геморрагических осложнений, а также использовании препаратов и процедур, направленных на ускорение восстановления угнетенного радиацией гемо- и иммунопоэза [3, 7, 8].

Цель исследования. Изучить роль нарушения процессов гемо- и иммуногенеза в формировании изолированных (радиационных) и комбинированных химиолучевых поражений различной степени тяжести.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на нелинейных половозрелых белых мышьях-сам-

цах массой 16–18 г. Животных получали из питомника «Рапполово» (Ленинградская обл.). В течение 2 недель после получения животных выдерживали в карантине.

Лучевое поражение осуществляли путем γ -облучения животных на установке «ИГУР-1» в дозе 4,5 Гр (расчетная летальная доза – 20% при 30-суточном наблюдении) с мощностью дозы 1,24 Гр/мин. Моделирование химической компоненты комбинированного поражения осуществляли путем внутрибрюшинного введения мышам цитостатика циклофосфида в дозе 100 мг/кг. Комбинированное химиолучевое поражение осуществляли облучением мышей в дозе 4,5 Гр на фоне сформировавшегося цитостатического иммунодефицита после однократного введения животным циклофосфида в дозе 100 мг/кг.

В работе были использованы следующие химические соединения и фармакологические препараты:

- циклофосфамид фирмы «Baxter Oncology» (Германия), широко используемый в экспериментальных системах в качестве иммунодепрессанта;
- продигозан производственного объединения «Мосмедпрепараты им. Л.Я. Карпова» (Россия);
- липополисахарид (ЛПС) из *S. Marcescens*;
- конканавалин А (Кона) фирмы «ПанЭко» (Россия) – стерильный лиофилизированный порошок по 5 мг во флаконе.

Моделирование иммунодефицита проводили по методике Т.В. Кондратьевой с соавт. [6] в двух вариантах: преимущественным угнетением Т-клеточного или В-клеточного иммунитета. За двое суток до однократной внутрибрюшинной инъекции циклофосфида в дозе 100 мг/кг мышам внутрибрюшинно вводили стимулятор Т-клеток (Кона – 10 мг/кг) или В-клеток (ЛПС – 0,5 мг/кг). Исследования проводили спустя 7 суток после применения циклофосфида. Оценивали выживаемость и среднюю продолжительность жизни мышей, их гематологический и иммунный статус. Гематологические исследования проводили с помощью унифицированных стандартных методик.

Иммунный статус животных оценивали по следующим показателям: относительная масса тимуса, селезенки и лимфоузлов, количество лейкоцитов в крови, число антителообразующих клеток (АОК) по Эрне и Нордин [11] и количество розеткообразующих клеток (Е-РОК) в селезенке по Zaalberg [15]. Условия иммунизации такие же, как и при оценке количества АОК.

Мышей иммунизировали внутривенным введением эритроцитов барана в количестве 2×10^8 клеток. АОК определяли через четверо суток после иммунизации [9].

Реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) оценивали после однократной внутривенной иммунизации мышей эритроцитами барана (2×10^5 клеток) в 0,05 мл физиологического раствора. Для выявления сенсibilизации на 5-е сутки мышам

вводили 2×10^8 эритроцитов барана в 0,05 мл физиологического раствора в подушечку задней лапы. В контралатеральную лапу вводили физиологический раствор в том же объеме. Местную воспалительную реакцию оценивали через 24 ч по различию массы опытной (Р_о) и контрольной (Р_к) лап. Для каждого животного вычисляли индекс реакции [11].

Полулетальную дозу эндотоксина определяли с помощью системы пробит-анализа по методике Литчфильда и Уилкоксона [12]. Процент выживших животных со значимым интервалом для вероятности 95% определяли с помощью таблиц В.С. Генеса [5]. Значимость различий других исследуемых показателей определяли по критериям Стьюдента и Фишера [12].

Результаты и их обсуждение. Введение экспериментальным животным цитостатика в дозе 100 мг/кг сопровождалось выраженным угнетением костномозгового кроветворения. Облучение животных в нелетальных дозах вызывало гемодепрессивное состояние, наиболее выраженное на 10-е сутки после радиационного воздействия с последующей нормализацией к 20-м суткам. С учетом этих данных представлялось важным изучение устойчивости экспериментальных животных к комбинированному поражению (радиационно-химическому), то есть определение реакции организма на γ -облучение на фоне сформировавшегося цитостатического иммунодефицита. Через двое суток после введения циклофосфида животных облучали в дозе 4,5 Гр. Исследования проводили через 5 суток после облучения, каждая группа состояла из 10 мышей (табл. 1).

Установлено, что изолированное воздействие двух повреждающих факторов (химического и радиационного) сопровождалось развитием у животных иммунодепрессивного состояния. Через двое суток после однократного внутрибрюшинного введения животным циклофосфида в дозе 100 мг/кг относительная масса тимуса и селезенки снизилась более чем в 2 раза по сравнению с интактными животными. Количество лейкоцитов было ниже в среднем на 50% ($p < 0,05$). Количество антител к эритроцитам барана снизилось более чем в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Практически нелетальное облучение на фоне сформировавшегося у животных иммунодефицита усугубляло их состояние и приводило к увеличению летальности с 20 до 50% при 30-суточном наблюдении.

Спустя 5 суток после облучения относительная масса лимфоидных органов у животных была значительно ниже, чем в условиях изолированного воздействия каждого из повреждающих агентов. Аналогичные изменения обнаружены в количестве лейкоцитов, а также способности к антителопродукции в ответ на иммунизацию эритроцитами барана. Следовательно, при данном варианте комбинированного воздействия ведущая роль в иммуносу-

Таблица 1

Иммунологические показатели у мышей при комбинированном радиационно-химическом поражении

Показатель	Интактные животные	Облучение	Циклофосфамид	Циклофосфамид + облучение
Масса тимуса, г	0,065±0,016	0,039±0,004*	0,042±0,005*	0,02±0,004
Масса селезенки, г	0,240±0,013	0,135±0,030*	0,180±0,04*	0,120±0,03*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,80±0,62	3,10±0,28*	4,40±0,41*	1,80±0,21*
Титр антител к эритроцитам барана, ед. в мл	4600±320	1880±120*	1340±84*	670±50*
ГЗТ (индекс реакции, у. е.)	11,6±1,4	–	8,5±1,3*	8,3±1,4*
Летальность, %	–	–	20	50

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с интактными животными.

прессии принадлежит, несомненно, химическому компоненту, который значительно усиливает повреждающее действие радиации. Согласно данным А.К. Гуськовой [4], иммунодепрессивное действие циклофосфамида обусловлено преимущественным снижением численности иммунокомпетентных клеток.

Показано, что использование различных митогенов лимфоидных клеток давало возможность путем последующего введения мышам супрессивной дозы циклофосфамида воспроизводить иммунодефицит преимущественно по Т- или В-клеточному типу. Максимальное снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток наблюдалось на 5–7-е сутки (табл. 2).

Наиболее выраженное изменение лимфоидного аппарата наблюдалось у мышей с преимущественно Т-клеточным типом иммунной недостаточности. При В-иммунодефиците выявлено выраженное снижение относительной массы тимуса (в среднем на 40%, p<0,05), селезенки (более чем на 30%, p<0,05) и количества лейкоцитов (на 26%, p<0,05), что коррелировало с резким снижением числа Е-РОК (71%, p<0,02). Угнетение предварительно стимулированного пула Т-лимфоцитов привело к отсутствию способности к формированию ГЗТ. Продукция монокинов в ответ на введение индуцирующей дозы ЛПС

при обоих типах иммунодефицита была одинаковой. Гибель Т-иммунодефицитных мышей в течение 30 суток составляла в среднем 30%. На модели В-иммуносупрессии, а также при использовании одного циклофосфамида летальность не превышала 10%. Вторичный В-иммунодефицит по сравнению с Т-иммунодефицитом характеризовался преимущественным угнетением (на 50%, p<0,05) числа АОК.

Описанные модели вторичного иммунодефицита были использованы для выяснения значимости Т- и В-систем иммунитета в патогенезе пострadiационного синдрома и эндотоксемии. С этой целью предусматривалось проведение экспериментов по изучению устойчивости мышей с различным типом иммунодефицита к лучевой травме и введению эндотоксина. Установлено, что облучение, приводящее к гибели 20% мышей с исходно интактной иммунной системой, на фоне Т-клеточного иммунодефицита сопровождалось ростом летальности в первые трое суток после облучения до 90% животных, что не позволяло провести дальнейшие иммунологические эксперименты.

Летальность облученных мышей с В-иммунной недостаточностью составляла в среднем 60% (табл. 3).

Основные проявления модифицирующего влияния В-клеточного иммунодефицита на течение лучевого

Таблица 2

Показатели иммунитета у мышей с Т- и В-клеточным иммунодефицитом

Показатель	Интактные животные	ЦФ-иммунодефицит ^-иммунодефицит		
		Кона+ЦФ (Т-клеточный)	ЛПС+ЦФ (В-клеточный)	ЦФ (контроль)
Масса тимуса, г	0,062±0,004	0,034±0,005^	0,056±0,003 °	0,055±0,003 °
Масса селезенки, г	0,240±0,060	0,270±0,030^	0,310±0,050*	0,246±0,020
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,08±0,04	3,25±0,28^	2,65±0,49^	1,32±0,33 °
Количество АОК/селезенку, ×10 ³	43,30±1,50	8,60±0,36^	4,24±0,27 ^	17,30±1,05^
Количество Е-РОК, %	26,40±4,69	3,33±0,76^	11,60±3,92^	12,00±1,14 °
ГЗТ, у. е.	6,3±1,2	1,7±0,3*	4,7±0,8*	4,8±1,2*
Летальность, %	0±5	30±10	10±7	10±7

Примечание: различия по сравнению с интактными животными, * – p<0,05; ° – p<0,01; ^ – p<0,001.

Таблица 3

Иммунологические показатели при общем γ -облучении мышей на фоне Т- и В-клеточного иммунодефицита

Показатель	Интактные животные	γ -облучение в дозе 4,5 Гр	Облучение+иммунодефицит	
			Т-клеточный (Кона+ЦФА)	В-клеточный (ЛПС+ЦФА)
Масса тимуса, г	0,062±	0,028±	–	0,031±
Масса селезенки, г	0,250±	0,250±	–	0,180±
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,32±	3,20±	–	2,40±
Количество АОК/ селезенку, $\times 10^3$	52,4±	20,4±	–	17,6±
ГЗТ (индекс реакции, у. е.)	7,5±	3,1±	–	2,8±
Активность ФНО-а, ЕД/л	<80	2560±	–	320±
Летальность, %	–	20±	90±	60±

Примечание: различия по сравнению с интактными животными, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

синдрома были аналогичны действию иммунодепрессантов. В условиях В-иммунодефицита у облученных мышей возникла стойкая лейкопения со снижением числа лейкоцитов до $2,4 \times 10^9$ /л. Уже к исходу третьих суток в сыворотке крови животных с комбинированной (химиолучевой) травмой также регистрировалась низкая активность опухолонекротизирующего фактора. Таким образом, состояние повышенной чувствительности к лучевой травме, вызванной иммунодепрессией, во многом зависит от типа иммунного реагирования. Наиболее чувствительным к этому виду воздействия является Т-звено иммунитета.

С учетом патогенетической роли эндотоксинов в раннем постлучевом периоде были проведены эксперименты по оценке устойчивости мышей к ЛПС на фоне Т- и В-клеточного иммунодефицита. Установлено, что иммунодефицит существенно повышал чувствительность мышей к эндотоксину. Наибольшая летальность наблюдалась у животных с недостаточностью иммунитета по Т-клеточному типу (см. табл. 2).

Угнетение иммунологической реактивности приводит к существенному повышению чувствительности организма к радиационной травме и эндотоксину. Наиболее выраженные изменения наблюдались на модели Т-клеточного иммунодефицита, что свидетельствует о значимости Т-клеточного контроля в патогенезе постлучевой аутоинтоксикации. Вероятно, применение средств, положительно влияющих на процессы пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, может оказаться одним из альтернативных путей восстановления иммунной реактивности организма в условиях рассматриваемых вариантов комбинированных радиационно-химических поражений.

Заключение. Установлено, что состояние резистентности к лучевой травме, вызванной γ -облучением, во многом зависит от типа иммунного реагирования. Наиболее чувствительным к этому виду воздействия является Т-звено иммунитета. Угнетение иммунологической реактивности приво-

дит к существенному повышению чувствительности организма к радиационной травме.

Литература

1. Аклеев, А.В. Модификация радиационных иммунных ответов / А.В. Аклеев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – Т. 49, № 5. – С. 517–527.
2. Гребенюк, А.Н. Перспективные направления фармакологической коррекции пострадиационных нарушений иммунитета / А.Н. Гребенюк [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2006. – Т. 327, № 8. – С. 49–53.
3. Гребенюк, А.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины / А.Н. Гребенюк [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2012. – 232 с.
4. Гуськова, А.К. Актуальные вопросы клинической радиобиологии и пути их экспериментального разрешения / А.К. Гуськова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1997. – Т. 37, вып. 4. – С. 604–611.
5. Генес, В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований / В.С. Генес. – М.: Наука, 1967. – 203 с.
6. Кондратьева, Т.К. Новые экспериментальные модели Т-клеточного и В-клеточного иммунитета / Т.К. Кондратьева, Н.В. Михеева, Л.Н. Фонталин // Актуальные вопросы теоретической и прикладной инфекционной иммунологии. Механизмы противоифекционного иммунитета. – М.: Б. и., 1987. – С. 63–64.
7. Легеза, В.И. Комбинированные радиационные поражения и их компоненты / В.И. Легеза, А.Н. Гребенюк, В.В. Бояринцев. – СПб.: Фолиант, 2015. – 216 с.
8. Легеза, В.И. Радиобиология, радиационная физиология и медицина: словарь-справочник / В.И. Легеза [и др.] – 3-е изд., испр. и доп. – СПб.: Фолиант, 2017. – 176 с.
9. Минаева, Л.В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана / Л.В. Минаева: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 178 с.
10. Неменова, Ю.М. Методы лабораторных клинических исследований / Ю.М. Неменова. – М.: Медицина, 1972. – 424 с.
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Мионов [и др.]. – Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2013. – 944 с.
12. Юнкеров, В.И., Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
13. Ярилин, А.А. Радиация и иммунитет. Вмешательство ионизирующих излучений в ключевые иммунные процессы / А.А. Ярилин // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 181–189.

14. Neta, R. Modification with cytokines of radiation injury: suggested mechanisms of action / R. Neta // Environ. Health Prospect. – 1997. – Vol. 105, Suppl. 6. – P. 1463–1468.
15. Zaalberg, O.B. A simple method for detecting single antibody-forming cells / O.B. Zaalberg // Nature. – 1964. – № 202. – P. 1231–1236.

A.E. Antushevich, A.G. Klimov, A.N. Grebenyuk, B.L. Gavriyuk, A.V. Bolekhan,
E.G. Bogdanova, V.Ya. Apchel, L.G. Arzhavkina, A.S. Kryuchkova

**The role of immunodepressive states in the burdening
of isolated radiation injures and combined radiation-chemical injuries**

Abstract. *The resistance of experimental animals to isolated radiation and combined chemoradiation injures was studied in experiments on outbred adult white mice weighing 16–18 g. Simulation of radiation injury was carried out by γ -irradiation of animals at a dose of 4,5 Gy (dose rate 1,24 Gy/min; calculated estimated lethal dose of 20% at 30 daily observation), and combined chemoradiation injury – by irradiation of mice at the same dose against the background of a formed cytostatic immunodeficiency after a single injection of cyclophosphamide at a dose of 100 mg/kg. Simulation of immunodeficiency in mice was performed in two versions: with predominantly inhibition of the T-cell (using concanavalin A) or B-cell (using prodigiosan) immunity. The survival and average life expectancy of the dead animals, their hematological and immune status was assessed. It was found that exposure, leading to the death of 20% of mice with the original intact immune system, against the background of T-cell immunodeficiency was accompanied by an increase in mortality of up to 90% in the first 3 days after exposure of animals. Mortality of irradiated mice with B-immune deficiency averaged 60%. It has been established that the state of resistance to radiation injury caused by gamma radiation depends largely on the type of immune response. The most sensitive to this type of exposure is T-cell immunity. Inhibition of immunological reactivity led to a significant increase in the body's sensitivity to radiation injury and endotoxin. The most pronounced changes were observed on the model of T-cell immunodeficiency, which indicates the importance of T-cell control in the pathogenesis of post-radiation autointoxication.*

Key words: immunodepression, irradiation, cyclophosphamide, radiation injuries, combined radiation-chemical injuries, experimental study, survival, modeling, type of immune response.

Контактный телефон: +7-921-946-52-70; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.С. Дыбин¹, Л.И. Меньшикова²,
Э.М. Мавренков³, А.А. Флеров¹

Качество жизни военнослужащих в Арктической зоне Российской Федерации

¹339-я отдельная бригада строящихся и ремонтирующихся подводных лодок, Северодвинск

²Северный государственный медицинский университет, Архангельск

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Исследовалось влияние отдельных составляющих военной службы на качество жизни военнослужащих в Арктической зоне Российской Федерации. Выявлено, что статистически достоверную связь с общей оценкой качества жизни имели степень удовлетворенности качеством и удобством военной формы, обеспеченность средствами индивидуальной защиты, а также количество квадратных метров жилой площади, приходящихся на одного члена семьи. Обнаружена прямая статистически значимая связь между частотой положительного ответа на вопрос об ощущении чувства холода в военной форме, соответствующей сезону, и частотой употребления алкоголя военнослужащими. Получены данные о различии в обеспеченности средствами индивидуальной защиты у различных категорий военнослужащих. Проведен ретроспективный сравнительный анализ результатов подобных исследований других авторов. Дана оценка эффективности проводимых в Вооруженных силах Российской Федерации мероприятий по улучшению качества жизни военнослужащих. Показана возможность применения краткой версии опросника Всемирной организации здравоохранения для оценки качества жизни военнослужащих. Дополнительные вопросы к данному опроснику позволяют оценить динамическую результативность мероприятий по повышению качества жизни военнослужащих и членов их семей, а также проводить поиск и устранять влияние негативных факторов военной службы, вырабатывать меры по повышению эффективности военного труда, сохранению здоровья и стимулированию высокой заинтересованности военнослужащих в службе по контракту в Арктической зоне.

Ключевые слова: военнослужащие, условия военной службы, качество жизни, связанное со здоровьем, военная форма, Арктическая зона Российской Федерации, средства индивидуальной защиты, употребление алкоголя.

Введение. Влияние условий военной службы на качество жизни (КЖ) российских военнослужащих стали изучать в начале XXI в. после того, как в 2001 г. концепция исследования КЖ в медицине, предложенная Минздравом Российской Федерации (РФ), была объявлена приоритетной. Именно тогда стали появляться первые труды, посвященные данной тематике [6]. Анализ состояния здоровья военнослужащих по контракту осуществлялся по результатам ежегодных мониторингов социально-экономического и правового положения военнослужащих и членов их семей [10]. Ряд более поздних работ показал влияние условий жизни военнослужащих на состояние их здоровья [3, 4, 8] и связь характеристик качества жизни и здоровья военнослужащих [1, 2].

Арктика является объектом повышенного интереса многих стран, обусловленного обилием в ней природных ресурсов. В связи с этим Правительством РФ введена в действие программа по развитию Арктической зоны РФ [9]. Интересы нашей страны в данном регионе защищают Вооруженные силы (ВС) РФ, которые в данный момент продолжают осуществлять модернизацию в соответствии с Указом Президента РФ [13]. Арктическая зона РФ отличается от других регионов нашей страны крайне неблагоприятными климато-географическими условиями, оказываю-

щими негативное влияние на состояние здоровья военнослужащих, участвующих в её освоении и защите.

Помимо неблагоприятных экологических факторов, угрозой здоровью военнослужащих в мирное время являются опасные физические, химические, психофизиологические и социальные факторы. По мнению А.В. Кандаурова, Е.Э. Френкель, М.И. Кучер [7], на современном этапе развития и деятельности ВС РФ основное содержание угроз безопасности военной службы составляют социальные факторы.

В 2005 г. Е.Ю. Зумановским [6] было изучено КЖ военнослужащих по контракту пограничной службы с помощью неспецифического опросника для оценки качества жизни пациента «Обследование состояния здоровья по 36 пунктам» (The 36-Item Short Form Health Status Survey – SF-36). На тот момент на КЖ влияли денежное довольствие (которое на момент исследования было в 2 раза ниже среднего по стране), неудовлетворенность жилищным обеспечением (средний размер жилплощади на одного члена семьи составлял 10–12 м²), трудности с получением медицинской помощи, высокая загруженность сверхнормы на службе. Средняя общая оценка КЖ составила 64% от максимально возможной. Самой неблагоприятной категорией по показателю оценки КЖ оказались офицеры.

Поскольку данное исследование осуществлялось до начала проведения глобального реформирования и модернизации ВС РФ, показательным является сравнение похожих данных, полученных нами спустя 13 лет после данного исследования.

Помимо вышеперечисленных проблемных вопросов и задач, коллегией Министерства обороны РФ в 2008 г. была сформулирована стратегия социального развития ВС РФ до 2020 г., ставящая одной из задач повышение качества жизни военнослужащих и их семей [11]. Для реализации данного направления необходимо проведение постоянного мониторинга КЖ военнослужащих, позволяющего оперативно устранять негативное влияние ряда факторов военной службы.

Цель исследования. Оценить влияние отдельных составляющих военной службы на качество жизни в Арктической зоне РФ.

Материалы и методы. В 2018 г. с помощью краткой версии опросника качества жизни Всемирной организации здравоохранения опрошены 110 военнослужащих, проходящих службу по контракту в Беломорской военно-морской базе, расположенной в пределах Арктической зоны РФ. Военнослужащие в зависимости от воинских званий распределились следующим образом: матросы и старшины – 31 (28,2%), мичманы – 28 (25,5%), младшие офицеры – 16 (14,5%), старшие офицеры – 35 (31,8%) человек. Средний возраст опрошиваемых составил 37, 18±5,59 года (доверительный интервал (ДИ) – 36, 13–38, 24). Высшее образование имели 64 (58,2%) человека, неоконченное высшее образование – 3 (2,7%), среднее специальное образование – 34 (30,9%), полное среднее образование – 9 (8,2%) человек.

По семейному положению военнослужащие распределились следующим образом: 84 (76,4%) человека находится в официальном браке, 12 (10,9%) – холосты, 5 (4,5%) – проживают в незарегистрированном браке, 9 (8,2%) – разведены.

Два ребенка в семье имели 56 (50,9%) человек, один ребенок был у 38 (34,5%) опрошиваемых, у 9 (8,2%) военнослужащих детей не было, у 7 (6,4%) военнослужащих в семье были трое и более детей.

В паспортной части анкеты предлагалось оценить уровень дохода в перерасчете на одного члена семьи в месяц.

Дополнительно к основной анкете задавались вопросы, касающиеся некоторых условий военной службы и образа жизни военнослужащих. К дополнительным относились вопросы о суммарном времени ношения теплой одежды в течение года, о наличии в течение года эпизодов ощущения холода в военной форме, соответствующей сезону, об удовлетворенности качеством и удобством военной формы, об обеспеченности средствами защиты при работе в запыленных, задымленных и шумных условиях, о курении, частоте употребления алкоголя, о предпочитаемом процентном содержании алкоголя в напитках в случае его употребления, о частоте занятий

спортом, задержки на работе сверх установленного времени, приема комплексных витаминов, частоте употребления жирной и/или жареной пищи, приема пищи непосредственно перед сном, о характеристиках помещения, где проживает военнослужащий и его семья.

Для представления данных использовались категориальные и количественные переменные. Для количественных переменных производился расчет среднего арифметического и его 95% ДИ по методу Fisher. Расчет общей оценки КЖ производился по методике, прилагаемой к анкете. Поиск корреляций между общей оценкой КЖ и ответами на дополнительные вопросы относительно условий военной службы и образа жизни осуществлялся с помощью непараметрического критерия корреляции Спирмена. Достоверными считались данные при вероятности ошибки первого типа менее 5% ($p < 0,05$). Обработка статистических данных производилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistic ver.25.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что общая оценка КЖ у матросов и старшин составила 91,8 балла (95% ДИ: 87,9–95,8), у мичманов – 92,6 балла (95% ДИ: 89,2–95,9), у младших офицеров – 99,5 балла (95% ДИ: 95,2–103,8) и старших офицеров – 95,1 балла (95% ДИ: 91,4–98,8). В среднем общая оценка КЖ составила 72,5% от максимально возможной (64% в 2005 г.). Выявлено, что на одного члена семьи 83 (75,5%) военнослужащих имели доход более 30 тысяч рублей в месяц, 22 (20%) опрошенных получали от 20 до 30 тысяч рублей, 4 (3,6%) оценили свой доход в размере от 12 до 20 тысяч рублей и у одного (0,9%) военнослужащего средний доход составил менее 12 тысяч рублей.

Достоверная корреляционная взаимосвязь обнаружена между общей оценкой КЖ и вопросом: «Удовлетворены ли вы качеством и удобством военной формы?» ($r_s = 0,193$; $p < 0,05$). Отрицательно на данный вопрос ответили 67 (60,9%) человек, из них 25 (80,6%) матросов и старшин, 17 (60,7%) мичманов, 6 (37,5%) младших офицеров и 19 (54,3%) старших офицеров.

Одним из важных элементов защиты военнослужащих в повседневных условиях является их обеспеченность средствами защиты органов слуха, зрения, дыхания при проведении или обеспечении работ в зашумленных, задымленных и запыленных условиях. О необеспеченности данными средствами ответили 54 (49,1%) человека, из них 22 (71%) матроса и старшины, 18 (64,3%) мичманов, 3 (18,8%) младших офицера и 11 (31,4%) старших офицеров. Ответы на данный вопрос имели прямую значимую связь с общей оценкой КЖ ($r_s = 0,384$; $p < 0,01$).

Одним из важных условий полноценного отдыха и чувства защищенности является характеристика жилищных условий военнослужащего и членов его семьи. Для объективной оценки удовлетворенности жилищными условиями задавались вопросы о том, какую форму собственности представляет жилье



Рис. Обеспеченность жилой площадью в зависимости от категории военнослужащих (м² на одного члена семьи)

военнослужащего (в личной собственности, съемное, общежитие и другое) и какое количество квадратных метров приходится на одного члена семьи. Ответы военнослужащих на первый вопрос не выявили статистически значимой связи с общей оценкой КЖ. Ответы на второй вопрос показали достоверную прямую слабую корреляционную взаимосвязь с общей оценкой КЖ ($r_s = 0,262$; $p < 0,01$), рисунок.

Поиск корреляционных взаимосвязей по ответам на другие дополнительные вопросы с общей оценкой КЖ статистически значимых связей не выявил. Однако при перекрестном поиске связей между другими факторами была обнаружена слабая положительная взаимосвязь между частотой употребления алкоголя и частотой положительного ответа на вопрос о том, испытывает ли военнослужащий эпизоды ощущения холода в военной форме одежды, соответствующей сезону ($r_s = 0,190$; $p < 0,05$).

Чувство холода в военной форме из всех опрошенных испытывали 78 (70,9%) военнослужащих, из них матросы и старшины – 26 (83,9%) человек, мичманы – 18 (64,3%) человек, младшие офицеры – 9 (56,3%) человек, старшие офицеры – 25 (71,4%) человек. По частоте употребления алкоголя военнослужащие распределились следующим образом: 2 – 3 раза в неделю употребляли алкоголь 2 (1,8%) человека, 1 раз в неделю – 19 (17,3%) человек, 2–3 раза в месяц – 30 (27,3%) человек, реже – 59 (53,6%) человек.

В целом благодаря реформированию ВС РФ улучшилась доступность медицинской помощи. Снизилась частота задержки военнослужащих на работе сверх нормативного времени. Данные факторы перестали влиять на общую оценку КЖ военнослужащих. Вместе с тем по-прежнему актуальным остается вопрос с жилищным обеспечением, имеющий прямую связь с общей оценкой КЖ.

В настоящее время, несмотря на кардинальные изменения в вещевом снабжении военнослужащих, остается неудовлетворенность качеством и удоб-

ством военной формы, которая оказывает статистически значимое воздействие на общую оценку КЖ. Подавляющее большинство опрошенных военнослужащих, проходящих военную службу в Арктической зоне РФ, испытывают чувство холода в военной форме, соответствующей сезону.

Статистически значимую связь с общей оценкой КЖ имеет также и обеспеченность средствами индивидуальной защиты. Причем наименее защищенной категорией являются матросы, старшины и мичманы, что требует более пристального внимания со стороны их непосредственных начальников.

Закключение. Установлено, что между общей оценкой КЖ и условиями военной службы, а также быта военнослужащих имеется достоверная корреляционная взаимосвязь. К 2018 г. значительно выросло КЖ офицеров и мичманов, что позволяет судить об успешности проводимых изменений по модернизации ВС РФ и повышению общего качества жизни военнослужащих и их семей.

Исследование КЖ с помощью краткой версии опросника Всемирной организации здравоохранения, в том числе дополненного вопросами, касающимися условий военной службы в Арктической зоне, может быть использовано для динамической оценки результативности мероприятий по повышению КЖ военнослужащих и членов их семей, поиска и устранения влияния негативных факторов военной службы, а также для выработки мер по повышению эффективности военного труда, сохранению здоровья и стимулированию высокой заинтересованности военнослужащих в службе по контракту в Арктической зоне.

Литература

1. Буданова, Е.И. Характеристика качества жизни и здоровья военнослужащих-контрактников / Е.И. Буданова, А.В. Богомолов // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 7. – С. 627–632.

2. Буданова, Е.И. Исследование качества жизни, связанного со здоровьем, у военнослужащих-контрактников / Е.И. Буданова, В.И. Евдокимов, О.В. Перфилова // Вестн. психотерапии. – 2007. – № 22. – С. 5–11.
3. Буданова, Е.И. Медико-социальная характеристика качества жизни военнослужащих контрактной службы / Е.И. Буданова [и др.] // Научные и образовательные проблемы гражданской защиты. – 2011. – № 3. – С. 86–93.
4. Буданова, Е.И. Методика оценки качества жизни военнослужащих, проходящих службу по контракту / Е.И. Буданова [и др.] // Ученые заметки ТОГУ. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 55–58.
5. Евсина, О.В. Качество жизни в медицине – важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы) / О.В. Евсина // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2013. – № 1. – С. 119–133.
6. Зусмановский, Е.Ю. Состояние здоровья, качество жизни и пути оптимизации медицинского обеспечения военнослужащих пограничной службы, проходящих службу на контрактной основе: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Ю. Зусмановский. – Иваново: ГУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, 2005. – 167 с.
7. Кандаурова, А.В. Влияние экологически опасных факторов на здоровье военнослужащих / А.В. Кандаурова, Е.Э. Френкель, М.И. Кучер // Мат. VIII Междунар. студ. научн. конф. «Студенческий научный форум». – М.: Информационно-технический отдел Академии естествознания, 2016. – С. 1–27.
8. Карташов, И.Г. Условия жизни военнослужащих по контракту как фактор их здоровья / И.Г. Карташов // Социологические исследования. – 2008. – № 2. – С. 118–122.
9. Постановление Правительства Российской Федерации от 21.04.2014 г. № 366 (ред. от 29.03.2019) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Социально-экономическое развитие Арктической зоны Российской Федерации» // Собрание законодательства РФ. – М., 2014. – № 18, ч. IV. – Ст. 2207. – С. 6572–6616.
10. Постановление Правительства Российской Федерации от 27.02.1999 года № 232 «Об организации ежегодного мониторинга социально-экономического и правового положения военнослужащих, граждан, уволенных с военной службы, и членов их семей» // Собрание законодательства РФ. – М., 1999. – № 10. – Ст. 1246. – С. 2231–2233.
11. Приказ Министра обороны Российской Федерации от 28 апреля 2008 г. № 241 «О создании комиссии Министерства обороны Российской Федерации по реализации стратегии социального развития Вооруженных сил Российской Федерации» // Военный железнодорожник. – Екатеринбург, 2008. – № 19. – С. 12.
12. Скандаков, И.П. Качество жизни офицера современной российской армии: автореф. дис. ... канд. филос. наук / И.П. Скандаков. – М.: МГОУ, 2013. – 24 с.
13. Указ Президента РФ от 7 мая 2012 г. № 603 «О реализации планов (программ) строительства и развития Вооруженных сил Российской Федерации, других войск, воинских формирований и органов и модернизации оборонно-промышленного комплекса» // Собрание законодательства РФ. – М., 2012. – № 19. – Ст. 2340. – С. 587–5872.

A.S. Dybin, L.I. Menshikova, E.M. Mavrenkov, A.A. Flerov

The quality of life of servicemen in the Arctic zone of the Russian Federation

Abstract. *The influence of some factors of military service on quality of life of the military personnel in the Arctic zone of the Russian Federation was investigated. It was revealed that statistically significant correlation with the overall assessment of quality of life had: the degree of satisfaction with the quality and convenience of military uniforms, provision of personal protective equipment, as well as the number of square meters of living area per one family member. A direct statistically significant relationship between the frequency of a positive response to the question about the feeling of cold in the military uniform, corresponding to the season and the frequency of alcohol consumption by servicemen was found. Data were obtained on the difference in the provision of personal protective equipment among various categories of servicemen. A retrospective comparative analysis of the results of similar studies of other authors was carried out. The assessment of the effectiveness of the activities carried out in the Armed Forces of the Russian Federation to improve the quality of life of servicemen is given. The possibility of using the short version of the questionnaire, the World Health Organization for an assessment of quality of life of the military personnel is shown. Additional questions to the questionnaire allow us to assess the dynamic impact of measures to improve the quality of life of servicemen and their families, as well as to search for and eliminate the influence of negative factors of military service, to develop measures to improve the efficiency of military labor, preserve health and stimulate high interest of military personnel in service under the contract in the Arctic zone.*

Key words: *the military personnel, the military service conditions, health-related quality of life, military uniform, Arctic zone of the Russian Federation, personal protective equipment, alcohol consumption.*

Контактный телефон: +7-911-591-27-04; e-mail: asdmma@yandex.ru

Р.Ю. Сапожников¹, Ю.Ш. Халимов¹, В.И. Легеза¹,
А.Н. Власенко¹, И.С. Драчев², Е.Б. Супрунова²,
А.Н. Гребенюк³, А.С. Симбирцев⁴

Профилактическая и лечебная эффективность рекомбинантного флагеллина при остром радиационном поражении

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

⁴Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург

Резюме. Изучено влияние профилактического и терапевтического введения рекомбинантного флагеллина на показатели выживаемости белых беспородных мышей – самцов, подвергнутых воздействию сублетальных доз гамма-излучения. Установлено, что противолучевая активность рекомбинантного флагеллина наиболее эффективно проявляется при профилактическом его введении за 15–30 мин до облучения. Однократное внутривнутрибрюшинное введение в дозе 1000 мкг/кг повышает выживаемость мышей, облучённых в дозе 7 Гр, более чем на 50% ($p < 0,05$). Введение дозы, превышающей 1000 мкг/кг, оказывает выраженное токсическое действие, что усугубляет тяжесть течения острого радиационного поражения и значительно увеличивает гибель лабораторных животных. Терапевтическое введение рекомбинантного флагеллина в дозе 2, 20, 200 и 1000 мкг/кг подкожно через 15–30 мин после облучения в дозе 7 Гр оказывает выраженный терапевтический эффект. Выживаемость лабораторных животных после введения этих доз рекомбинантного флагеллина составляет от 39 до 50% в различных группах. Значимых различий между группами при оценке выживаемости и средней продолжительности жизни (СПЖ) не выявлено. Следовательно, с увеличением либо с уменьшением дозы рекомбинантного флагеллина его лечебная эффективность не меняется. При профилактическом введении рекомбинантного флагеллина в дозе 1000 мкг/кг подкожно за 15–30 мин до облучения лабораторных животных в дозе 6,5 Гр количество колониеобразующих единиц в селезенке составляет 20 ± 3 . Это почти в четыре раза превышает исследуемый показатель (6 ± 2 колониеобразующие единицы селезенки, абс. ед.) при терапевтическом введении рекомбинантного флагеллина в дозе 20 мкг/кг подкожно через 15–30 мин после облучения в дозе 7 Гр. Полученные результаты подтверждают перспективность проведения дальнейших исследований, направленных на разработку флагеллинсодержащих средств химической защиты от лучевого поражения.

Ключевые слова: рекомбинантный флагеллин, радиозащитная эффективность, острое радиационное поражение, толл-подобные рецепторы, гамма-излучение, выживаемость, профилактическое и терапевтическое введение флагеллинсодержащих средств.

Введение. В настоящее время одной из важнейших и крайне актуальных проблем клинической фармакологии, радиобиологии и медицины в целом остаются вопросы противорадиационной защиты человека. Расширение контактов с источниками ионизирующих излучений в технике и медицине, возможность возникновения аварийных ситуаций на объектах атомной энергетики и ядерных силовых установках — все это определяет необходимость иметь в арсенале современной медицины специальные лекарственные средства, ослабляющие последствия радиационных воздействий [1].

В последнее десятилетие в области радиационной фармакологии значительно возрос интерес к препаратам природного происхождения, одним из которых является белок филаментов бактерий – флагеллин, мощный активатор врождённого и адаптивного иммунитета. Флагеллин является единственным известным

естественным лигандом толл-подобных рецепторов 5-го типа (toll-like receptors – TLR-5), локализованных на поверхности многих клеток иммунной системы (дендритных, макрофагов, нейтрофилов, Т-клеток) и разных типов эпителиальных клеток. Агонисты толл-подобных рецепторов в последнее десятилетие привлекают пристальное внимание исследователей, поскольку их действие в эксперименте сопровождается мощным иммуностимулирующим действием, что может быть использовано не только для лечения инфекций, но и в борьбе с онкологическими, аллергическими и другими заболеваниями. Первым агонистом толл-подобных рецепторов, нашедшим применение в клинической практике, стал имиквимод, одобренный для терапии базальноклеточного рака [1, 2].

В остром опыте на лабораторных животных доказано, что рекомбинантный флагеллин, синтезированный отечественными специалистами, проявляет выраженную радиозащитную активность [2]. В Санкт-

Петербургском государственном научно-исследовательском институте особо чистых биопрепаратов (Гос. НИИ ОЧБ) разработана технологическая платформа, позволяющая синтезировать высокоочищенные препараты рекомбинантного флагеллина (рФЛ) – как полноразмерного белка, так и его deletированных производных, однако имеются лишь единичные сообщения о его противолучевой активности [2, 4].

Цель исследования. В экспериментах на мелких лабораторных животных изучить противолучевые свойства рФЛ в условиях его профилактического и лечебного применения.

Материалы и методы. Исследование радиозащитного действия рФЛ проводили в опытах *in vivo* на 120 беспородных мышах – самцах массой тела 20–35 г, полученных из питомника Российской академии медицинских наук «Рапполово» (пос. Рапполово Ленинградской обл.). После поступления из питомника животные в течение 14 сут содержались в карантине, затем были рандомизированы по группам, включающим 12 особей, и до окончания опыта находились в одинаковых условиях содержания и кормления. Кормление животных проводилось 1 раз в сут в первой половине дня без ограничения доступа к воде. Все манипуляции осуществлялись с соблюдением правил биоэтики при работе с лабораторными животными [3]. Для моделирования острого радиационного поражения (ОРП) лабораторных животных подвергали однократному относительно равномерному гамма-облучению на установке «ИГУР-1». Оценивали течение и исходы ОРП по влиянию на 30-суточную выживаемость и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) облучённых мышей. Для оценки механизмов специфической активности рФЛ исследовали экстрамедулярное кроветворение по методике эндогенного колониеобразования [13]. Определяли количество эндогенных колониеобразующих единиц селезенки (КОЕс) на 9-е сутки после облучения. В работе использовали рФЛ, синтезированный с использованием гена *FliC*, кодирующего разновидность флагеллина бактерий *Salmonella enterica serovar Typhimurium*, в Гос. НИИ ОЧБ [2].

Полученные данные подвергали стандартной статистической обработке с вычислением среднего значения показателя и его ошибки. Достоверность различий средних значений показателей выживаемости оценивали с использованием точного метода Фишера, показателей средней продолжительности жизни погибших от облучения животных – по непараметрическому логранк-критерию, количества эндогенных колоний – с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что введение рФЛ улучшает течение и исходы ОРП при введении как до, так и после воздействия ионизирующего излучения. Так, при облучении мышей в дозе 7 Гр выживаемость животных контрольной группы к 30-м суткам составила 21±8%, а величина СПЖ – 14±2 сут. В

случае профилактического подкожного введения рФЛ выживаемость облученных мышей в зависимости от введенной дозы увеличивалась на 10–30%, а величина СПЖ – на 1–6 сут (табл. 1).

Таблица 1
Профилактическая эффективность рФЛ при облучении в дозе 7 Гр

Группа	Доза препарата, мкг/кг	Выживаемость, %	СПЖ, сут
Контрольная	–	21±8	14±2
Получавшая рФЛ	20	28±11	15±2
	200	33±11	16±2
	1000	50±12*	22±2

Примечание: * – различия по сравнению с контрольной группой, $p \leq 0,05$.

При этом наблюдалась прямая зависимость радиозащитного эффекта препарата от введенной дозы. Наименее эффективной оказалась доза 20 мкг/кг. При введении рФЛ в такой дозе выживаемость составила 28±11%, а величина СПЖ – 15±2 сут. В случае введения рФЛ в дозе 200 мкг/кг выживаемость облученных мышей увеличивалась до 33±11%, а величина СПЖ – до 16±2 сут. Наилучшее противолучевое действие препарата отмечено при его введении в дозе 1000 мкг/кг. В этом случае выживаемость мышей составляла 50±12%, а величина СПЖ – 22±2 сут. Выявлено, что с увеличением дозы рФЛ ухудшается его переносимость. Доза препарата, равная 1000 мкг/кг, близка для мышей к субтоксической. Так, если при подкожном введении рФЛ в дозе 2 мкг/кг неблагоприятное действие препарата не проявляется, то его введение в дозе 1000 мкг/кг характеризуется развитием у мышей вялости, заторможенности и снижения реакции на внешние раздражители.

При введении рФЛ после облучения также улучшаются течение и исходы ОРП. В этом случае значение показателя выживаемости увеличивается на 21–30%, а СПЖ – на 4–8 сут в зависимости от дозы препарата. Так, наилучшие результаты отмечены при введении рФЛ в дозе 2 и 20 мкг/кг. При введении препарата в таких дозах выживаемость облученных мышей составляет 50±12%, а величина СПЖ – 22±3 сут. Увеличение вводимой дозы рФЛ приводит к снижению выживаемости.

Таблица 2
Терапевтическая эффективность рФЛ при облучении в дозе 7 Гр

Группа	Доза препарата, мкг/кг	Выживаемость, %	СПЖ, сут
Контрольная	–	21±8	14±2
Получавшая рФЛ	2	50±14*	22±3
	20	50±12*	21±2
	200	39±11*	18±2
	1000	42±14*	21±2

Примечание: * – различия по сравнению с контрольной группой, $p \leq 0,05$.

мости и СПЖ. Так, при введении рФЛ в дозе 200 и 1000 мкг/кг выживаемость составляет $39 \pm 11\%$ и $42 \pm 14\%$, а СПЖ – 18 ± 2 сут и 21 ± 2 сут соответственно (табл. 2).

Вероятно, такая закономерность связана с токсическими свойствами препарата при его введении в больших дозах.

Для выяснения механизмов специфической активности рФЛ исследовано его влияние на гемопоэз облучённых мышей. Установлено, что к 9-м суткам после облучения масса селезенки мышей, облученных в дозе 6,5 Гр, составила 79 ± 10 мг, при этом на поверхности органа насчитывалось в среднем 5 ± 2 эндогенных колоний. При профилактическом введении рФЛ в дозе 1000 мкг/кг на 9-е сут после облучения зафиксировано количество КОЕс, в 4 раза превышающее показатели контрольной группы – 20 ± 3 КОЕс (табл. 3).

Таблица 3

Влияние рФЛ на показатели экстрамедуллярного кроветворения при облучении мышей в дозе 6,5 Гр

Группа	Доза препарата, мкг/кг	Масса селезенки, мг	Количество КОЕс, абс. ед.
Контрольная	–	79 ± 10	5 ± 2
Профилактического введения рФЛ	1000	84 ± 18	$20 \pm 3^*$
Терапевтического введения рФЛ	20	74 ± 10	6 ± 2

Примечание: * – различия по сравнению с контрольной группой, $p \leq 0,05$.

Иная картина наблюдалась при введении рФЛ после облучения: количество эндогенных КОЕс при введении препарата в дозе 20 мкг/кг существенно не отличалось от значения показателя в контрольной группе. Таким образом, в случае профилактического введения рФЛ механизмы действия препарата связаны со стимуляцией кроветворения, а при введении после облучения влияние данного механизма незначительно, что подтверждается работами других авторов [2, 9, 11, 12]. Данные литературы [2, 6, 7, 8] также свидетельствуют о повышении в крови животных после введения флагеллина уровня цитокинов, обладающих гемостимулирующим действием. Тем не менее механизм радиозащитного действия рФЛ может быть более сложным, что требует дополнительного исследования.

Полученные результаты в общем согласуются с данными зарубежных исследователей [6, 11] о высокой противолучевой эффективности рекомбинантного флагеллина. По современным представлениям, фармакологическая активность флагеллина обусловлена активацией ядерного фактора транскрипции каппа-В (NF- В), являющегося одним из основных регуляторов экспрессии генов, стимулирующих пролиферацию антиапоптотических белков, белков-антиоксидантов и большого спектра провоспалительных цитокинов, что и предопределяет потенциал флагеллина как био-

логического протектора от воздействия ионизирующего излучения. Несмотря на то, что активация всех толл-подобных рецепторов происходит по общему сценарию, флагеллин как лиганд TLR-5 с позиции применения в качестве радиопротекторного средства обладает рядом преимуществ. Так, рецепторы TLR-5 интенсивно экспрессируются клетками гемопоэтической системы и эпителия кишечника, являющимися первичными мишенями при радиационном поражении, при этом образование комплекса TLR-5-флагеллин хорошо переносится млекопитающими [9]. Активация NF- В-сигнального пути при связывании флагеллина рецепторами TLR-5 не приводит к развитию «цитокинового шторма», вызванного гиперпродукцией фактора некроза опухолей альфа, как это имеет место в случае лигандов других толл-подобных рецепторов, а способствует стимуляции защитных реакций организма, например, в результате индукции нейтрофилами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, повышающего выживаемость, пролиферацию и дифференцировку предшественников гранулоцитов, и интерлейкина-6, ускоряющего восстановление костномозгового кроветворения после радиационного воздействия [7, 9].

Также ключевыми механизмами радиозащитной эффективности флагеллина как агониста TLR-5 являются ингибирование радиационно-индуцированного апоптоза и снижение интенсивности свободно-радикальных процессов, обусловленное активацией системы антиоксидантной защиты организма [5, 6, 10, 12]. Таким образом, в основе противолучевого действия флагеллина лежит его способность оказывать влияние на течение основных патологических процессов, приводящих организм к гибели при воздействии летальных доз ионизирующего излучения. Полученные результаты подтверждают данные литературы о перспективности проведения дальнейших исследований, направленных на разработку флагеллинсодержащих средств химической защиты от лучевого поражения.

Выводы

1. Рекомбинантный флагеллин оказывает радиозащитное действие при его введении лабораторным животным в дозе 1000 мкг/кг подкожно за 15–30 мин до гамма-облучения в дозе 7 Гр. За 30-суточный период наблюдения рФЛ увеличивает выживаемость 50% лабораторных животных при 80% гибели животных в контрольной группе. Введение флагеллина в дозе, превышающей 1000 мкг/кг, оказывает выраженное токсическое действие.

2. Терапевтическое введение рекомбинантного флагеллина в дозе 2, 20, 200, 1000 мкг/кг подкожно через 15–30 мин после облучения в дозе 7 Гр оказывает выраженный терапевтический эффект. Выживаемость лабораторных животных составляет 40–50% при 80% гибели в контрольной группе.

3. Профилактическое введение рекомбинантного флагеллина в дозе 1000 мкг/кг подкожно за 15–30 мин до облучения в дозе 6,5 Гр не влияет на массу

селезенки мышей. В то же время количество колониеобразующих единиц в селезенке увеличивается в четыре раза по сравнению с контрольной группой. Введение рекомбинантного флагеллина в дозе 20 мкг/кг подкожно через 15–30 мин после облучения в дозе 7 Гр не оказывает влияния на количество КОЕс.

Литература

1. Аль-Шехадат, Р.И. Получение и изучение свойств рекомбинантного бактериального флагеллина / Р.И. Аль-Шехадат [и др.] // Хим. и биол. безопас. – 2012. – Спец. вып. – С. 109–116.
2. Гребенюк, А.Н. Получение различных вариантов рекомбинантного флагеллина и оценка их радиозащитной эффективности / А.Н. Гребенюк [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 3 (43). – С. 75–80.
3. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. – СПб.: Rus-LASA «НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными», рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы, 2012. – 48 с.
4. Владимиров, В.Г. О некоторых итогах и перспективах развития профилактической радиационной фармакологии / В.Г. Владимиров, И.И. Красильников // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 44–50.
5. Софронов, Г.А. Перспективные направления использования препаратов на основе рекомбинантного флагеллина / Г.А. Софронов [и др.] // Мед. акад. журн. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 7–20.
6. Burdelya, L.G. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models / L.G. Burdelya [et al.] // Science. – 2008. – Vol. 320, № 5873. – P. 226–230.
7. Carvalho, F.A. TLR5 activation induces secretory interleukin-receptor antagonist (sIL-1Ra) and reduces inflammasome associated tissue damage / F.A. Carvalho [et al.] // Mucosal Immunol. – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 102–111.
8. Chen, H. Activation of Toll-like receptors by intestinal microflora reduces radiation-induced DNA damage in mice / H. Chen [et al.] // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. – 2014. – Vol. 774. – P. 22–28.
9. Honko, A.N., Mizel S.B. Effects of flagellin on innate and adaptive immunity / A.N. Honko, S.B. Mizel // Immunol. Res. – 2005. – Vol. 33, № 1. – P. 83–101.
10. Jones, R.M. Flagellin administration protects gut mucosal tissue from irradiation-induced apoptosis via MKP-7 activity / R.M. Jones [et al.] // Gut. – 2011. – Vol. 60, № 5. – P. 648–657.
11. Krivokrysenko, V.I. Identification of granulocyte colonystimulating factor and interleukin-6 as candidate biomarkers of CBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure / V.I. Krivokrysenko [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2012. – Vol. 343, № 2. – P. 497–508.
12. Li, W. CBLB502, an agonist of Toll-like receptor 5, has antioxidant and scavenging free radicals activities in vitro / W. Li [et al.] // Int. J. Biol. Macromol. – 2016. – Vol. 82. – P. 97–103.
13. Till J.E. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells / J.E. Till, E.A. McCulloch // Rad. Res. 1961. – Vol. 14. – P. 213–222.

R.Yu. Sapozhnikov, Yu.Sh. Khalimov, V.I. Legeza, A.N. Vlasenko,
I.S. Drachev, E.B. Suprunova, A.N. Grebenyuk, A.S. Simbirtsev

Preventive and therapeutic efficacy of recombinant flagellin in acute radiation injury

Abstract. The effect of prophylactic and therapeutic administration of recombinant flagellin on the survival rates of white outbred male mice exposed to sublethal doses of gamma radiation was studied. It has been established that the antiradiation activity of recombinant flagellin is most effectively manifested in its prophylactic administration 15–30 minutes before irradiation. A single intraperitoneal injection in a dose of 1000 µg/kg increases the survival rate of mice irradiated at a dose of 7 Gy by more than 50% ($p < 0,05$). The administration of a dose exceeding 1000 mcg/kg has a pronounced toxic effect, which aggravates the severity of acute radiation injury and significantly increases the death of laboratory animals. The therapeutic administration of recombinant flagellin at a dose of 2, 20, 200 and 1000 µg/kg subcutaneously, 15–30 minutes after irradiation at a dose of 7 Gy, has a pronounced therapeutic effect. The survival rate of laboratory animals after administration of these doses of recombinant flagellin is from 39 to 50% in different groups. There were no significant differences between groups in the assessment of survival and average life expectancy. Consequently, with increasing or decreasing the dose of recombinant flagellin, its therapeutic efficacy does not change. With the prophylactic administration of recombinant flagellin at a dose of 1000 µg/kg subcutaneously 15–30 minutes before the irradiation of laboratory animals at a dose of 6,5 Gy, the number of colony forming units in the spleen is 20 ± 3 . This is almost four times the studied indicator (6 ± 2 colony-forming units in the spleens, abs.), with therapeutic administration of recombinant flagellin at a dose of 20 µg/kg subcutaneously 15–30 minutes after irradiation at a dose of 7 Gy. The results confirm the promise of further research aimed at developing flagellin-containing chemical protection from radiation injury.

Key words: recombinant flagellin, radioprotective efficacy, acute radiation injury, toll-like receptors, gamma radiation, survival, prophylactic and therapeutic administration of flagellin-containing agents.

Контактный телефон: 8-981-888-89-21; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Д.В. Тришкин¹, А.Я. Фисун²,
Р.Г. Макиев², Д.В. Черкашин²

Современное состояние и перспективы развития персонализированной медицины, высокотехнологичного здравоохранения и технологий здоровьесбережения в медицинской службе Вооруженных сил Российской Федерации

¹ Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации, Москва

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены современные достижения персонализированной медицины, перспективные направления развития генетики. Рассмотрены перспективы развития трансляционной медицины в Министерстве обороны Российской Федерации, реализация технологий молекулярной диагностики и скрининга неинфекционной патологии у военнослужащих, включая патологию системы кровообращения, молекулярно-генетические и клеточные механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний, закономерности экспрессии (включения/выключения) генов в клетке. Описаны работы специалистов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в области исследования молекулярно-генетических полиморфизмов у военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации. Отражена индивидуализация подходов к профилактике, диагностике и лечению неинфекционных заболеваний в Вооруженных силах Российской Федерации, в частности, влияние на морфофункциональное состояние системы кровообращения в зависимости от полиморфизма генов системы ренин-ангиотензин-альдостерон, кодирующих выработку ферментов и белков, принимающих участие в метаболизме липидов, коллагена и системы гемостаза у военнослужащих с развившимися сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них. Кроме того, изучена ассоциация со структурным полиморфизмом генов ангиотензинпревращающего фермента и особенностей структурно-функционального состояния системы кровообращения и метаболического статуса. Выявлено устойчивое влияние генотипа некоторых генов (F7 (R353Q, экзон 8), LPL (N291S), PON1 (-107C/T) и 5'F7 промотор) на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и на возрастную динамику изменения морфофункционального состояния системы кровообращения. Исследованы структурный полиморфизм гена параоксаназы как фактора риска развития инфаркта миокарда у мужчин до 45 лет; вопросы влияния курения как фактора риска атеросклероза на уровень метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты. Освещены вопросы развития персонализированной медицины, улучшения качества и доступности медицинской помощи военнослужащим, а также вопросы развития высокотехнологичного здравоохранения, формирования авиамедицинской эвакуации, телемедицины и системы поддержки принятия врачебных решений на основе искусственного интеллекта. Намечены перспективные направления развития здоровьесберегающих технологий в военной медицине.

Ключевые слова: молекулярно-генетические исследования, геном человека, трансляционная медицина, эпигенетика, военная медицина, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, молекулярно-генетические полиморфизмы, скрининг неинфекционных заболеваний, персонализированная медицина.

Указом Президента Российской Федерации (РФ) от 6 июня 2019 г. № 254 [10] утверждена Стратегия развития здравоохранения в РФ в период до 2025 г., в которой отмечается, что одной из значимых угроз национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан РФ является высокий уровень распространенности неинфекционных заболеваний – сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных, нейродегенеративных и других. Основными целями развития здравоохранения в период до 2025 г., наряду с созданием условий для повышения качества и доступности медицинской помощи, обозначены профилактика заболеваний и разработка, внедрение и применение новых медицинских технологий и лекарственных средств.

Еще в 2012 г. лидеры Всемирного экономического форума назвали 10 важнейших технологий, которым стоит уделить повышенное внимание. Персонализированная медицина, синтетическая биология, обработка информации представлены в этом списке и позволят разрабатывать новые биологические процессы и организмы, создавать новые терапевтические средства. Прорыв в таких областях, как геномика, протеомика и метаболомика, открывают возможности для создания «личной» медицины.

В Послании Президента России Федеральному Собранию (2013) [11] в связи с этим отмечено: «Нельзя отставать и от мировых тенденций. Ведущие страны уже стоят на пороге внедрения лечебных

технологий, построенных на био- и генной инженерии, на расшифровке генома человека. Это будет, действительно, революция в медицине. Считаю, что Минздрав и Российская академия наук должны сделать приоритетными фундаментальные и прикладные исследования в сфере медицины».

Правительством утвержден также долгосрочный прогноз научно-технологического развития России до 2030 г. [12] К приоритетным направлениям развития науки и технологий отнесены науки о жизни (биотехнологии, медицина и здравоохранение), развитие которых невозможно без информационно-коммуникационных технологий, новых материалов и нанотехнологий.

По каждому из приоритетных направлений отмечены глобальные вызовы, угрозы и так называемые окна возможностей, определены инновационные рынки, оценен потенциальный спрос.

В частности, в сфере «наук о жизни» среди угроз значится: высокая смертность из-за сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, недостаточная эффективность существующих мер по предупреждению инфекционных заболеваний, неэффективная система реабилитации, высокая стоимость лекарственной терапии социально значимых заболеваний, критическое отставание научно-исследовательской и производственно-технологической базы биотехнологий, недостаточные инвестиции в развитие биотехнологических производств.

Среди приоритетных направлений развития науки и технологий отмечены следующие области: молекулярная диагностика, биомедицинские клеточные технологии, биокomпозиционные медицинские материалы, биоэлектродинамика и лучевая медицина, промышленные биотехнологии, геномная паспортизация человека, перспективные лекарственные кандидаты.

Эти приоритетные направления будут учтены в государственных программах, инновационных программах крупнейших российских компаний и дорожных картах развития высокотехнологичных отраслей промышленности, результаты которых необходимо внедрить в военном здравоохранении. Эффективным способом этого внедрения является применение проектного управления в инновационной деятельности.

Учитывая геополитическую обстановку в мире и направления развития мировой науки, особенно в изучении генома человека, обоснованность инновационной деятельности для военной медицины в этой области обусловлена:

1) необходимостью решения текущих и перспективных задач повседневной деятельности по снижению заболеваемости военнослужащих, повышению эффективности профилактических мероприятий и профессионального отбора, увеличению работоспособности военнослужащих;

2) практические приложения геномики, возможность генетического тестирования, профилактиче-

ских мер, снижающих риск заболеваний, и генной терапии заболеваний в настоящее время и в будущем будут доступны не всем, что увеличивает риск ограничения в их применении в рамках санкционных мероприятий и повышает вероятность манипулирования и давления при импорте технологий;

3) фармакогеномика становится общепринятым подходом для создания не только многих лекарств, но и генетически модифицированных микроорганизмов или специально сконструированных молекул дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК), которые могут быть источником биологического терроризма, при этом ведется серьезная дискуссия о возможности государств контролировать биологическую безопасность, необходимы исследования по защите от использования агентов для нанесения ущерба жизни и здоровью ради достижения целей политического и материального характера;

4) проводимые исследования свидетельствуют о том, что диагностическая значимость методов анализа улучшится, если добавить большее число биомаркеров, которые могут быть по биологической природе самыми разнообразными: метаболиты, генетические полиморфизмы, транскрипты, различные рибонуклеиновые кислоты, протеины.

К особенностям военного здравоохранения следует отнести необходимость действовать в условиях ограниченных диагностических и временных ресурсов. В связи с этим в будущих исследованиях необходимо уточнение прогностической значимости моделей с включением лабораторных исследований и без включения биомаркеров.

Результаты современных исследований в фундаментальной медицине, полученные в последние годы обусловили изменение парадигмы внедрения новых технологий в здравоохранение – развитие кардинально новых направлений исследований и разработок (инфо-, нано-, био-, когнитивных, генно-инженерных, клеточных, тканевых и иммунобиологических технологий), что требует от медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ) планирования и создания на базе ведущих военно-медицинских организаций центров трансляционной медицины. Центры трансляционных исследований в медицинской службе ВС РФ необходимы для превращения результатов фундаментальных исследований в потенциально применимый в клинике продукт, который подлежит дальнейшему тестированию, а также для внедрения перспективных вмешательств, находящихся на разных стадиях клинического тестирования, в повседневную практику.

Развитие трансляционной медицины в медицинской службе ВС РФ позволит реализовать технологии молекулярной диагностики и скрининга неинфекционных заболеваний, включая патологию системы кровообращения, выявлять молекулярно-генетические и клеточные механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний, изучать закономерности экспрессии (включения/выключения) генов в клетке.

Развитие научно-исследовательского направления деятельности отечественной военной медицины подразумевает реализацию следующих крупных проектов: развитие информационных систем и телемедицинских технологий, разработку перспективных фармацевтических препаратов, нового медицинского оборудования, разработку инновационных методов диагностики (включая молекулярные биомаркеры), формирование устойчивых связей (в том числе на договорной основе) со смежными, заинтересованными научно-исследовательскими структурами (кластерами), в рамках межведомственного взаимодействия, разработку мобильных систем оценки состояния военнослужащего, как составной части современных и перспективных экипировок военнослужащих, разработку средств защиты (технических и фармацевтических) при применении оружия массового поражения.

Учитывая, что все люди имеют в той или иной степени уникальные геномные последовательности, данные, опубликованные в результате реализации проекта «Геном человека», не содержат точной последовательности геномов каждого отдельного человека. Это комбинированный геном небольшого количества анонимных доноров. Полученная геномная последовательность является основой для будущей работы по идентификации разницы между индивидуумами. Основные усилия здесь сосредоточены на выявлении однонуклеотидного полиморфизма [9].

Широкомасштабные исследования генома человека с анализом генетических данных, полученных в ходе исследования большого количества людей, позволили оценить генетическую вариабельность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Установлено, что геномы всех людей идентичны на 99,9% и лишь 0,1% нуклеотидного состава определяет индивидуальность человека [2].

Основу индивидуальной изменчивости, составляют единичные однонуклеотидные замены в последовательности ДНК.

Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются замены единичных нуклеотидов или так называемый полиморфизм единичных нуклеотидов.

Таким образом, представляется крайне актуальным дальнейшее изучение вопросов генома человека с целью персонализации и индивидуализации профилактических, диагностических и лечебных мероприятий, направленных на значимое снижение заболеваемости и смертности от неинфекционных заболеваний.

В настоящее время Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (ВМА) является одним из ведущих научно-методических центров, в котором изучаются вопросы в области трансляционной медицины — молекулярной диагностики, разработки средств персонализации терапии, направленные на создание медицинских технологий, имеющих

фундаментальное и практическое значение для военно-медицинской науки, практического здравоохранения и повышения обороноспособности страны.

Так, в ВМА впервые начали исследовать влияние целого ряда молекулярно-генетических полиморфизмов на направленность и степень выраженности изменений в системе кровообращения у специалистов ВС РФ.

Исследования специалистов академии были посвящены изучению влияния на морфофункциональное состояние системы кровообращения в зависимости от полиморфизма генов системы ренин-ангиотензин-альдостерон, генов, кодирующих выработку ферментов и белков, принимающих участие в метаболизме липидов, коллагена и генов системы гемостаза у военнослужащих с развившимися ССЗ и без них.

Получены данные о том, что развитие и течение артериальной гипертензии в молодом возрасте (до 35 лет) ассоциируется со структурным полиморфизмом генов АПФ и АТР₁, а это в свою очередь определяет особенности структурно-функционального состояния системы кровообращения и метаболического статуса [4].

Установлено устойчивое влияние генотипа некоторых генов (F7 (R353Q, эксон 8), LPL (N291S), PON1 (–107C/T) и 5'F7 промотор) на развитие ССЗ и на возрастную динамику изменения морфофункционального состояния системы кровообращения [6].

Выполнено совместное со специалистами Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова исследование структурного полиморфизма гена параоксоназы как фактора риска развития инфаркта миокарда у мужчин до 45 лет. Было изучено распределение полиморфных аллелей C(–108)T промоторной области гена параоксоназы (PON1), а также полиморфных аллелей L54M и Q191R его кодирующей части в результате которого установлено, что носительство RR191 генотипа гена PON1 является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда у мужчин до 45 лет, а аллели CC(–108) генотипа – как протективный фактор развития инфаркта миокарда [8].

Специалистами ВМА совместно с сотрудниками Центра профилактической медицины Минздрава России изучались вопросы влияния курения как фактора риска атеросклероза на уровень метилирования ДНК, в результате которого установлена достоверная ассоциация степени метилирования CpG в гене SIX1 с курением. При дополнительном анализе уровня метилирования 119 генов, ранее ассоциированных с курением в исследованиях EWAS [5], связь уровня метилирования с курением была показана для генов ABTV1 и NAV2.

В настоящее время проводятся работы, в которых на основании комплексного исследования системы кровообращения оценивается истинный возраст сердца и сосудов у молодых мужчин-водолазов, по сравнению со здоровыми лицами того же

возраста, не подвергавшихся воздействию гипербарии, и устанавливается связь этих изменений с полиморфизмом генов участвующих в синтезе и деградации коллагена (ген альфа-цепи коллагена 1-го типа COL1A1 и ген коллагеназы-1 MMP1).

Специалисты ВМА внесли значительный вклад в понимание влияния уровня гомоцистеина на морфофункциональное состояние сосудов и метаболизм липидов в зависимости от полиморфизма генов фолатного цикла (полиморфизма генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTGFR) и метионин синтазы (MTR) при ишемической болезни сердца [1].

Молекулярно-генетические исследования крайне важны для изучения особенностей функционирования органов и систем у военнослужащих, выполняющих специальные задачи. Так, в ВМА установлено, что для лиц экстремальной профессии (водолазов) наиболее благоприятным является комбинация полиморфных маркеров гена β_1 -адренорецепторов Arg389Arg-Ser49Gly, которая ассоциирована с положительным влиянием на систему кровообращения, проявляющуюся усилением влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на регуляцию сердечного ритма, уменьшением жесткости артериальной стенки и предотвращением ремоделирования миокарда. Частота выявления данной комбинации полиморфных маркеров в изучаемой выборке составляет 19,5% [3].

В настоящее время специалистами ВМА на базе Военного инновационного технополиса «Эра» выполняются исследования, включающие в себя создание генетического паспорта военнослужащих и комплексную оценку профессиональной надежности специалистов ВС РФ.

Помимо методов трансляционной медицины, в ВМА проводятся исследования в рамках развития персонализированной медицины, которая в перспективе позволит значительно снизить распространенность неинфекционных заболеваний среди военнослужащих ВС РФ.

Персонализированная медицина предполагает современный подход к оказанию медицинской помощи на основе индивидуальных характеристик пациентов, для этого они должны быть распределены на подгруппы в зависимости от предрасположенности к болезням и ответу на то или иное вмешательство. При этом профилактические и лечебные вмешательства должны быть применены у тех, кому они действительно пойдут на пользу, будут безопасны и приведут к экономии затрат.

На базе ВМА с 2014 г. реализуется масштабный проект по снижению заболеваемости и смертности от ССЗ среди военнослужащих. Данный проект условно разделен на несколько этапов.

На первом этапе выполнен комплексный анализ распространенности ССЗ, смертности от них, основных причин возникновения патологии органов кровообращения, увольняемости и трудопотерь военнослужащих в результате заболеваний сердца и сосудов.

На втором этапе разработаны организационные мероприятия, способствующие снижению влияния факторов риска на развитие ССЗ заболеваний у военнослужащих, а также выделены наиболее эффективные лечебно-профилактические мероприятия с целью коррекции влияния факторов риска развития этих заболеваний в ВС РФ.

На основании проведенной работы подготовлены и изданы нормативные правовые документы, в которых впервые выделены группы риска военнослужащих, которым необходимо проведение мероприятий в рамках диспансерного динамического наблюдения, введены в практику принципиально новые дополнения в методику диспансерного динамического наблюдения и содержания основных лечебно-профилактических мероприятий в отношении военнослужащих с факторами риска и признаками ССЗ. На основе современных достижений кардиологии использованы концептуальные подходы к дополнительным методам диагностики и коррекции, порядку обследования военнослужащих с факторами риска и признаками ССЗ.

Кроме того, в ВМА разработаны оригинальные технологии контроля качества профилактических мероприятий, проводимых как на уровне войскового звена, так и в военно-медицинских организациях.

Особенностью реализуемой в ВС РФ стратегии профилактики ССЗ является принцип индивидуализации мер профилактики патологии системы кровообращения у каждого военнослужащего. Реализация этого принципа соответствует базовым и перспективным направлениям медицины XXI века и стало возможным благодаря заинтересованности и содействию руководства Министерства обороны (МО) РФ.

В настоящее время в ВС РФ осуществляется сплошное обследование всех военнослужащих, выполняется полный охват диагностическими, профилактическими и лечебными мероприятиями всего личного состава, разрабатываются и реализуются индивидуальные комплексные программы профилактики для каждого военнослужащего с учетом особенностей военной службы.

В медицинской службе ВС РФ разработан и внедрен современный унифицированный алгоритм обследования и лечения военнослужащих с высоким и очень высоким риском развития ССЗ, диспансерного динамического наблюдения за военнослужащими с факторами риска развития патологии сердца и сосудов. Кроме того, внедрены новые методы оценки функционального состояния системы кровообращения, массы тела, используемые специалистами медицинской службы. В деятельности специалистов терапевтического профиля медицинских подразделений воинских частей и организаций МО РФ используется модель прогнозирования индивидуального риска развития у военнослужащих заболеваний органов кровообращения, а также их распространения в ВС РФ в целом.

Высокотехнологичное здравоохранение невозможно представить без развития современных информационных технологий. Широкое внедрение телемедицинских технологий, обеспечивающих консультации военных врачей отдаленных гарнизонов и военных госпиталей ведущими специалистами центральных военно-медицинских организаций позволяет оперативно принимать решения по сложным в диагностическом плане случаям, включая заболевания системы кровообращения. Общее руководство вопросами телемедицинских технологий осуществляется в созданном на базе ВМА Центре координации медицинским обеспечением ВС РФ, которое оборудовано самой современной техникой, необходимой для проведения телемедицинских консультаций.

В ВМА совместно с Военным инновационным технополисом «Эра» реализуется проект по развитию экспертных систем по поддержке принятия врачебных решений на основе искусственного интеллекта с последующим внедрением в повседневную практику специалистов военно-медицинских организаций Минобороны России.

Руководством МО РФ предпринимаются шаги по обеспечению доступности медицинской помощи военнослужащим. Так, для эвакуации военнослужащих, нуждающихся в неотложной медицинской помощи, в МО РФ с 2014 г. создана и эффективно функционирует современная система авиамедицинской эвакуации. В целях обеспечения своевременной авиамедицинской эвакуации больных силами специализированных бригад, авиационный транспорт оборудуется мобильными медицинскими модулями (вертолетными и самолетными), позволяющими во время эвакуации поддерживать жизненно важные функции пациентов. Применение модулей позволяет в кратчайшие сроки переоборудовать летательные аппараты военно-транспортной авиации для эвакуации раненых и больных с созданием оптимальных условий оказания необходимой медицинской помощи в процессе доставки в военно-медицинскую организацию.

Кроме того, применение медицинских модулей с их установкой на транспортных самолетах снижает затраты на авиамедицинскую эвакуацию в 28 раз по сравнению с закупкой и использованием специализированных летательных аппаратов.

В рамках выполнения решения Министра обороны РФ в 2014–2016 гг. закуплено 10 самолетных модулей и 16 вертолетных, поставлено 10 вертолетов Ка-226 с модулями.

В настоящее время с целью значимого снижения смертности от ССЗ совершенствуется специализированная медицинская помощь военнослужащим, страдающим заболеваниями сердца и сосудов. В первую очередь выполняется оснащение специализированных отделений центральных военно-медицинских организаций современной медицинской техникой, позволяющей значительно увеличить

количество рентгенэндоваскулярных вмешательств при остром коронарном синдроме, что является жизнеспасающими операциями.

В ближайшей перспективе в МО РФ планируется создать единый регистр пациентов с заболеваниями системы кровообращения, как один из эффективных инструментов оценки эпидемиологической ситуации в ВС РФ по заболеваниям сердца и сосудов. Кроме того, единый регистр позволяет осуществлять проспективные наблюдения военнослужащих с заболеваниями системы кровообращения и анализ отдаленных результатов.

Современный этап развития науки и медицины предполагает комплексный междисциплинарный подход к процессам, связанным с оказанием медицинской помощи населению, использование достижений генетики, биологии, информатики, инфо-, нано-, био-, когнитивных технологий и других отраслей промышленности. ВМА, обладая уникальным научно-методическим, интеллектуальным, технологическим потенциалом, является центром инновационного развития военной медицины, а разработки специалистов академии могут использоваться и быть полезными для здравоохранения РФ в целом.

Литература

1. Бергер, У.В. Структурные полиморфизмы С677Т в гене 5, 10- метилентетрагидрофолатредуктазы и А2756G в гене метионинсинтазы у мужчин, страдающих ишемической болезнью сердца / У.В. Бергер, В.И. Ларионова, Д.В. Черкашин // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – 2014. – № 4(48). С. 98 – 104.
2. Гевандова, М.Г. К некоторым вопросам общей и медицинской генетики / М.Г. Гевандова [и др.] // Ставрополь: Изд-во СтГМУ. – 2015 – 97 с.
3. Ефимов, С.В. Особенности центрального и периферического кровообращения, сердечного ритма и проводимости у здоровых молодых мужчин в зависимости от полиморфизма генов $\beta 1$ - и $\beta 2$ - адренорецепторов при воздействии гипербарии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Ефимов. – СПб.; ВМА, 2017. – 27 с.
4. Карпенко, М.А. Артериальная гипертензия: возрастные, половые и генетические особенности: дисс. ... д-ра мед. наук / М.А. Карпенко. – СПб.; ВМА, 2003. – 302 с.
5. Киселева, А.В. Изучение влияния курения как фактора риска атеросклероза на уровень метилирования ДНК / А.В. Киселева, [и др.] // Проф. мед. – 2015. – № 6. – С. 66 – 70.
6. Сойфер, В.Н. Международный проект геном человека / В.Н. Сойфер // Образ. журн. – 2015. – № 3 – С. 44 – 52.
7. Черкашин, Д.В. Формирование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых мужчин военнослужащих молодого возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д.В. Черкашин. – СПб.; ВМА, 2009. – 35 с.
8. Шляхто, Е.В. Структурный полиморфизм гена параоксоназы как фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин до 45 лет / Е.В. Шляхто, [и др.] // Мед. акад. журн. – 2003. – № 2. – С. – 58 – 64.
9. Venter, I.C. The sequence of the human genome / I.C. Venter [et al.] // Science. – 2001. – № 4(291). – P. 1304 – 1351
10. Указ Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 г. № 254 «Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации в период до 2025 г.» // Рос. газ. 2019. 8 июн.

11. Послание Президента Российской Федерации Федеральному Собранию 12 декабря 2013 года Москва, Кремль // Рос. газ. 2013. 14 дек.
12. Прогноз научно-технологического развития России до 2030 года Минобрнауки России // Рос. газ. 2013. 3 апр.

D.V. Trishkin, A.Ya. Fisun, R.G. Makiev, D.V. Cherkashin

Current state and prospects of development of personalized medicine, high-tech health care and health saving technologies in the medical service of the Armed forces of the Russian Federation

Abstract. Presented modern advances in personalized medicine, discussed the perspective directions of development of genetics. Prospects of development of translational medicine in the Ministry of defence of the Russian Federation, implementation of technologies of molecular diagnostics and screening of noninfectious pathology at the military personnel, including pathology of system of blood circulation, molecular genetic and cellular mechanisms of development of cardiovascular diseases, regularities of expression (on/off) of genes in a cell are considered. The works of specialists of the Military medical Academy are described. S. M. Kirov in the field of research of molecular genetic polymorphisms in servicemen of the Armed forces of the Russian Federation. The individualization of approaches to the prevention, diagnosis and treatment of noncommunicable diseases in the Armed forces of the Russian Federation is reflected, in particular, the effect on the morpho-functional state of the circulatory system depending on the polymorphism of the genes of the renin-angiotensin-aldosterone system encoding the production of enzymes and proteins involved in the metabolism of lipids, collagen and hemostasis system in servicemen with and without cardiovascular diseases. In addition, the Association with structural polymorphism of angiotensin-converting enzyme genes and features of the structural and functional state of the circulatory system and metabolic status were studied. The stable influence of the genotype of some genes (F7 (R353Q, Exxon 8), LPL (N291S), PON1 (-107C/T) and 5'F7 promoter) on the development of cardiovascular diseases and on the age dynamics of the morpho-functional state of the circulatory system was revealed. Investigated the structural polymorphism of paraoxonase as a risk factor of myocardial infarction in men under 45 years, as well as issues of the effect of Smoking as a risk factor of atherosclerosis to the level of methylation of deoxyribonucleic acid. The issues of development of personalized medicine, improving the quality and availability of medical care for military personnel, as well as the development of high-tech health care, the formation of air medical evacuation, telemedicine and medical decision support system based on artificial intelligence. The perspective directions of development of health-saving technologies in military medicine are planned.

Key words: molecular genetic research, human genome, translational medicine, epigenetics, military medicine, Military medical Academy of S. M. Kirov, molecular genetic polymorphisms, screening of noncommunicable diseases, personalized medicine.

Контактный телефон: +7(931)542-47-10; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.А. Качнов¹, В.В. Тыренко¹, И.В. Рудченко²,
А.В. Кольцов¹, А.Я. Фисун¹

Комплексный подход к профилактике внезапной сердечной смерти, разработанный в лаборатории биотехнических систем и технологий Военного инновационного технополиса «Эра»

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Военный инновационный технополис «Эра», Анапа

Резюме. Рассматривается разработанный в лаборатории Биотехнических систем и технологий Военного инновационного технополиса «Эра» комплексный подход к профилактике внезапной сердечной смерти с целью дальнейшего снижения уровня летальности от болезней системы кровообращения среди военнослужащих Министерства обороны Российской Федерации. Представлены стратегии снижения уровня внезапной сердечной смерти и основные направления развития ее первичной профилактики у военнослужащих Министерства обороны Российской Федерации – анкетирование, амбулаторная электрокардиография и генетическое типирование. Установлено, что в случае выявления факторов риска развития внезапной сердечной смерти по данным анкетирования или отклонения показателей электрокардиограммы таких военнослужащих целесообразно относить к категории умеренного риска ее развития и выполнять второй этап обследования – длительную амбулаторную электрокардиографию с использованием индивидуальных носимых устройств, большинство из которых не лишены недостатков. Анализируется деятельность исследовательских лабораторий Военного инновационного технополиса «Эра», в частности лаборатории мониторинга жизненно важных функций организма военнослужащих и профилактики патологических состояний по апробации индивидуальных носимых приборов, позволяющих регистрировать электрокардиограмму, с целью их доработки и внедрения в повседневную деятельность, а также лаборатории молекулярно-генетических исследований по выявлению основных генетических аномалий, ответственных за возможность возникновения внезапной сердечной смерти. Выявлено, что работа лабораторий построена на развитии всех трех направлений профилактики внезапной сердечной смерти. Запущен пилотный проект по оценке эффективности анкетирования и выполнения стандартной электрокардиографии с дальнейшей передачей информации в единый центр ее обработки. Проводятся апробация существующих индивидуальных носимых устройств для проведения амбулаторной электрокардиографии и изучение генетических основ возникновения внезапной сердечной смерти. Дальнейшая работа лабораторий приведет к разработке и внедрению простого и понятного алгоритма стратификации риска развития внезапной сердечной смерти, начинающегося с доступного и экономически не затратного анкетирования и заканчивающегося достаточно сложным и дорогостоящим генетическим типированием.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, профилактика, Военный инновационный технополис «Эра», индивидуальные носимые устройства, жизненно важные функции организма, амбулаторная электрокардиография, стратификация риска внезапной смерти.

Введение. В последнее время в Вооруженных силах Российской Федерации (ВС РФ), как и в целом по России, регистрируется ежегодное снижение летальности, обусловленной заболеваниями системы кровообращения. В то же время в структуре летальных исходов отмечается увеличение количества случаев внезапной сердечной смерти (ВСС). Данной проблеме руководство Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ) и Главного военно-медицинского управления (ГВМУ) МО РФ всегда уделяло и продолжает уделять пристальное внимание. В марте 2017 г. МО РФ утвержден разработанный ГВМУ МО РФ план мероприятий, направленный на повышение качества медицинского обследования и освидетельствования граждан, поступающих на комплектование войск (сил), и снижение смертности военнослужащих от сердечно-сосудистых заболеваний. Данный

план включает мероприятия по совершенствованию медицинского освидетельствования граждан, призываемых на военную службу, внесение изменений в план диспансерного динамического наблюдения за военнослужащими в целях выявления ранних признаков сердечно-сосудистых заболеваний, дополнительные образовательные программы для врачей-специалистов военно-врачебных комиссий военных комиссариатов субъектов РФ, создание патолого-анатомической лаборатории для изучения молекулярно-генетических предикторов внезапной сердечной смерти и целый ряд других важных мероприятий.

Достоверно оценить ежегодное количество ВСС в российской популяции в настоящее время не представляется возможным, так как данные официальных статистических отчетов в РФ не содержат информа-

ции относительно ВСС в структуре смертности населения России. При использовании расчетных значений, полученных с применением коэффициентов, выведенных по данным зарубежных исследований, доли ВСС в структуре общей и кардиоваскулярной смертности этих стран демонстрируют широкий диапазон колебаний – от 142 до 460 тыс. человек в год [1]. При этом не со 100% охватом проводится аутопсия, встречаются ошибки оформления медицинской документации, недостаточно активно осуществляется диагностический поиск при установлении причины смерти [6].

Цель исследования. Обосновать необходимость комплексного подхода к профилактике ВСС у военнослужащих МО РФ.

Материалы и методы. Основу исследования составили данные отчетов, директив, постановлений и других руководящих документов МО РФ. Использованы исторический, математический, статистический и другие виды анализов.

Результаты и их обсуждение. При анализе проблемы ВСС следует четко понимать смысл основных понятий:

«Внезапная смерть» (ВС) – непредвиденное смертельное событие, не связанное с травмой и возникающее в течение 1 ч с момента появления симптомов у практически здорового человека. Если смерть произошла без свидетелей, о ВС говорят в том случае, если погибший находился в удовлетворительном состоянии за 24 ч до смерти [2].

Термин «внезапная сердечная смерть» (ВСС) используется в следующих случаях:

1. Погибший при жизни имел врожденное или приобретенное, потенциально опасное для жизни заболевание сердца.

2. При аутопсии обнаружено заболевание сердца или сосудов, которое могло быть причиной ВС.

3. При вскрытии не выявлено других внесердечных причин смерти, и предполагается, что смерть могла быть вызвана аритмией [2].

«Внезапная аритмическая смерть» (ВАС) – патолого-анатомическое и токсикологическое исследования не позволяют установить причину смерти, сердце не имеет структурной патологии при макроскопическом и гистологическом исследованиях, внесердечные причины исключены [2]. Данная формулировка соответствует понятиям, рубрифицируемым в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как «внезапная сердечная смерть» (I46.1) [4].

Известно, что структура ВСС в ВС РФ отличается от общей популяции, так как имеются значимые различия по возрастным и половым характеристикам. В 2009 г. А.Н. Кучмин и др. [3] провели анализ 436 случаев ВСС у военнослужащих МО РФ, средний возраст которых составил $42,0 \pm 5,6$ года (от 28 до 52 лет). Было установлено, что наибольшее количество ВСС военнослужащих, проходящих службу по контракту,

приходилось на возраст 41–45 лет. Основной причиной ВСС у военнослужащих, проходивших службу по контракту, являлся инфаркт миокарда (ИМ), который составил 39,4%, второе место занимал спазм коронарных артерий на фоне их атеросклеротической трансформации – 25,4%, а у 23% умерших не выявлено органической патологии, что могло свидетельствовать о наличии каналопатий как причин фатальных осложнений. В 77,2% случаев ВСС развивалась вне лечебно-профилактического учреждения и чаще всего (46,5 %) наступала в домашних условиях. При этом в 34,8% случаев наиболее частым событием, предшествующим ВСС, был конфликт в семье, второе место (25%) занимал конфликт с командованием, третье место (23,5%) – употребление алкоголя. Причиной ВСС в 12,9% случаев явились физические нагрузки, в 3,8% – другие причины. Наименьшее количество ВСС отмечено у летчиков и моряков, что объясняется более тщательным отбором данных специалистов и более пристальным медицинским контролем за их здоровьем.

Заметим, что в течение последних лет структура ВСС в ВС РФ несколько изменилась. Так, в настоящее время более чем в половине случаев по данным аутопсии среди военнослужащих МО РФ не выявляется структурная патология системы кровообращения, способная потенциально быть причиной смерти, и отсутствуют ее экстракардиальные причины. В этой связи у данной категории умерших военнослужащих причиной летального исхода, вероятнее всего, явились наследственные каналопатии. Значительно более редкими причинами летальных исходов от болезни системы кровообращения являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и различные виды кардиомиопатий, что, вероятно, обусловлено повышением эффективности проводимых профилактических мероприятий со стороны медицинской службы и командования. В то же время наиболее часто (более половины случаев) ВСС развивается у военнослужащих в возрасте до 35 лет.

Таким образом, с учетом достаточно эффективно построенной профилактики ИБС наиболее актуальным направлением дальнейшего снижения летальности от болезней системы кровообращения является наиболее раннее выявление наследственных каналопатий и различных нарушений сердечного ритма и проводимости, потенциально способных провоцировать жизнеугрожающие аритмии (желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков), приводящие к возникновению ВСС.

Анализ публикаций по этой проблеме свидетельствует о том, что в мире параллельно развиваются две стратегии снижения ВСС: первая – поиск предикторов ВСС и риск-стратификация пациентов с последующим удаленным мониторингом витальных функций носимыми устройствами, вторая – обучение широких слоев населения навыкам сердечно-легочной реанимации и оборудование мест скопления людей автоматическими наружными дефибрилляторами.

Учитывая вышесказанное, предлагаем три основные направления (этапа) первичной профилактики ВСС у военнослужащих МО РФ:

1. Анкетирование для выявления повышенного риска возникновения ВСС у молодых лиц и выполнение стандартной 12-канальной электрокардиографии (ЭКГф) с обязательной оценкой таких параметров, как длительность интервала P–Q, скорректированного интервала Q–T, эпсилон-волны и дельта-волны.

2. Проведение длительной амбулаторной ЭКГф (АЭКГф) с использованием индивидуальных носимых устройств, которые позволяют выявлять различные нарушения ритма сердца, определять их характер, продолжительность, условия возникновения и т. д. в тех ситуациях, когда это не удается сделать с помощью стандартной ЭКГ.

3. Проведение генетического типирования для выявления носительства генетических аномалий, которые могут приводить к развитию ВСС.

Для качественного осуществления первичной профилактики ВСС у военнослужащих МО РФ на первом этапе нами разработана стандартизованная анкета для выявления повышенного риска возникновения ВСС. Ключевыми позициями анкеты являются такие жалобы, как выраженная, необъяснимая одышка при физической нагрузке, боль в грудной клетке при физической нагрузке, перебои в работе сердца и приступы необъяснимого учащенного сердцебиения; данные анамнеза – необъяснимые эпизоды потери сознания, наличие случаев ВСС у близких родственников в возрасте до 50 лет, наличие у близких родственников различных кардиомиопатий, синдрома удлиненного или укороченного интервала Q–T и жизнеугрожающих аритмий. В случае выявления факторов риска развития ВСС по данным анкетирования или отклонения показателей электрокардиограммы (ЭКГ) таких военнослужащих целесообразно относить к категории умеренного риска развития ВСС.

Основными преимуществами методики АЭКГф, проводимой на втором этапе первичной профилактики ВСС с использованием индивидуальных носимых устройств, являются ее неинвазивность, простота в использовании, низкая цена, легкая доступность, автоматическая диагностика нарушений ритма и проводимости [15].

В зависимости от целей и задач существующие приборы для АЭКГф различаются по таким параметрам, как:

- форма записи: непрерывная запись, запись событий (приступов) или самозапускающийся регистратор;

- количество регистрируемых отведений: 1 отведение (2 электрода); 2 отведения (3 электрода), 3 отведения (5–7 электродов) или 12 отведений (10 электродов);

- длительность записи: <1 мин, 24–48 ч, 3–7 сут, 1–4 недели, <36 месяцев;

- тип системы регистрации: адгезивные проводные электроды, беспроводная система адгезивного

пэтч-регистратора/жилета/пояса или встроенные электроды;

- доступный анализ: аритмии, длительность сегмента S–T, вариабельности ритма сердца, оценка интервала Q–T, турбулентности ритма сердца, холтеровского мониторирования с оценкой дыхательных движений, поздних потенциалов желудочков, усредненного зубца P, вариабельности зубца P и T и уровня активности.

В зависимости от приведенных параметров все существующие регистраторы для АЭКГ условно делятся на два поколения.

К первому поколению относятся:

1. Холтеровский монитор – пациент носит его на себе в течение 24–48 ч, заполняет дневник, в котором отмечает симптомы и время их развития, результаты оцениваются после завершения записи.

2. Регистратор событий – пациент носит монитор с собой (обычно до 30 сут), во время приступа размещает монитор на груди для регистрации, передает данные по телефону на станцию мониторинга, которая отправляет данные врачу.

3. Петлевой регистратор – пациент носит монитор на себе (обычно до 30 сут), запускает его во время приступа (при некоторых аритмиях возможен автоматический запуск прибора с функцией сигнализации для пациента), пациент передает данные по телефону на станцию мониторинга, которая отправляет данные врачу [10, 16].

Заметим, что первое поколение регистраторов для АЭКГф имеет ряд недостатков, наиболее важным из которых является необходимость самостоятельного участия пациента в передаче данных на станцию мониторинга.

Ко второму поколению относятся:

1. Адгезивный пэтч-монитор – пациент носит монитор на себе (в течение 7–14 сут), он регистрирует все данные ЭКГ за определенный период, после записи пациент отправляет монитор врачу для его расшифровки (по сути длительный холтеровский монитор ЭКГ) [7].

2. Амбулаторное телеметрическое мониторирование (не в реальном времени) – пациент носит монитор на себе (до 30 сут), монитор передает все данные ЭКГ на портативное устройство (как правило, смартфон), портативное устройство передает данные на центральную станцию мониторинга, врачи получают уведомления при обнаружении значимой аритмии.

3. Амбулаторное телеметрическое мониторирование (в реальном времени) – пациент носит монитор на себе (до 30 сут), монитор непрерывно передает все данные ЭКГ на центральную станцию мониторинга, и врачи получают уведомления при обнаружении значимой аритмии и также могут в любой момент соединиться с безопасным веб-сервером для просмотра данных ЭКГ в реальном времени [13].

Таким образом, второе поколение уже лишено ряда недостатков, в частности необходимости самостоятельного участия пациента в передаче данных на станцию мониторинга.

По принципу действия аппараты для мониторинга АЭКГ могут быть разделены на:

1. Холтеровские мониторы (непрерывные наружные регистраторы ЭКГ с помощью проводных электродов) – используются мягкие проводные кабели и стандартные электроды, обработанные влажным гелем, постоянно закрепленные на теле пациента. Обычно запись продолжается в течение 24–48 ч. Пациенты ведут запись в дневнике наблюдения и отмечают момент возникновения симптомов. Данные холтеровских мониторов анализируются после завершения записи с использованием специальной рабочей станции.

2. Пэтч-мониторы ЭКГ (непрерывные наружные регистраторы одного или двух отведений ЭКГ с беспроводной передачей) – устройства закрепляются на коже, как правило, передней поверхности грудной клетки с помощью встроенных электродов, расположенных рядом друг с другом. В некоторых устройствах предусмотрено наличие кнопки для пациента, нажатие которой позволяет зарегистрировать момент развития приступа нарушений сердечного ритма.

3. Петлевые регистраторы (мониторы для прерывистой записи, активируемые пациентом или активирующиеся автоматически при развитии приступа), – обеспечивают прерывистую запись одного биполярного отведения, могут быть как наружные, так и имплантируемые. При обнаружении события ЭКГ хранятся в памяти начиная с предварительно установленного момента до развития события (петлевая память) в течение определенного времени после активации записи.

4. Наружный регистратор событий (наружный регистратор, активируемый пациентом или автоматически активирующийся после события) – пациенты не носят постоянно, во время или после возникновения события пациент прикладывает пальцы к электродам (встроенным в чехол смартфона или в пластину) для регистрации ЭКГ в течение непродолжительного времени и его отправки врачу или лаборанту.

5. Мобильная кардиотелеметрия (система наружного кардиотелемониторинга в режиме реального времени) – объединяет преимущества АЭКГ-регистраторов, наружных петлевых регистраторов и петлевых регистраторов событий. Способны при постоянном ношении передавать ЭКГ по беспроводной связи в режиме реального времени.

Рынок индивидуальных приборов для АЭКГ в настоящее время представлен достаточно широко и по мере технического развития и усовершенствования стремительно растет [13], а разработка новых и усовершенствование существующих устройств является одной из актуальнейших задач представителей медицинской промышленности [12].

В случае выявления значимых нарушений сердечного ритма и проводимости таких военнослужащих целесообразно относить к категории высокого риска развития ВСС.

Третьим направлением и этапом в первичной профилактике ВСС является проведение генетического

анализа для поиска генов, ответственных за возможность развития ВСС. Актуальность данного направления исследований обусловлена тем, что большинство случаев развития ВСС у пациентов старше 40 лет является результатом вовремя не диагностированной патологии системы кровообращения, а именно различных проявлений ИБС [8, 14], в то время как у лиц младше 35 лет причинами чаще являются различные виды фатальных аритмий без структурной патологии системы кровообращения, которые обусловлены наследуемыми генетическими заболеваниями [9]. К таким заболеваниям относятся кардиомиопатии, наследственные первичные аритмии (болезни ионных каналов, каналопатии), синдром ранней реполяризации желудочков и синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта. В последние годы технологический прогресс в сфере генетики облегчил изучение большого количества генов, что позволило сопоставить несколько ключевых генов с причинами развития ВСС [11].

Данное направление в настоящее время активно развивается, и значительное число новых генетических аномалий связывают с возможностью развития ВСС. Однако стоит отметить, что большинство этих исследований проводятся на зарубежной популяции, а генетические «особенности» жителей российской популяции в настоящее время практически не изучены.

25 июня 2018 г. указом Президента РФ № 364 «О создании Военного инновационного технополиса «ЭРА» МО РФ» [5] создан Технополис, в котором в настоящее время проводится комплексная работа по развитию стратегии первичной профилактики ВСС и снижению уровня заболеваемости болезнями системы кровообращения среди военнослужащих МО РФ. Для этого в Технополисе созданы и функционируют «Исследовательская лаборатория мониторинга жизненно важных функций организма военнослужащих и предупреждения (профилактики) патологических состояний» (лаборатория мониторинга) и «Исследовательская лаборатория молекулярно-генетических исследований» (лаборатория генетики). Подробнее остановимся на результатах работы каждой из лабораторий.

Основными задачами лаборатории мониторинга являются поиск и изучение прорывных технологий по дистанционному мониторингу показателей жизненно важных функций организма, их экспериментальная апробация, доработка программного и технического обеспечения по подготовке их внедрения в интересах МО РФ. Помимо этого, лаборатория мониторинга занимается комплексным решением вопроса профилактики ВСС среди военнослужащих МО РФ.

Работа в лаборатории мониторинга в настоящее время проводится по всем трем направлениям профилактики ВСС. Так, в рамках первого направления в лаборатории запущен пилотный проект, в рамках которого несколько воинских частей и высших военных учебных заведений оснащены современными электрокардиографами с возможностью передачи данных. ЭКГ, регистрируемые в воинских частях как в

плановом порядке, так и при неотложных состояниях, направляются в Центр обработки и сбора информации, созданный на базе Технополиса, оцениваются операторами и врачами-специалистами и хранятся в течение всего периода службы военнослужащего с возможностью их использования в дальнейшем для сравнения в динамике, в том числе и при неотложных состояниях.

В рамках второго направления в лаборатории мониторинга оценивается работа существующих индивидуальных носимых устройств. Так, в период с 20 по 25 мая 2019 г. на базе Технополиса проходил Всеармейский конкурс «Центр управления-2019», в котором участвовало более 120 офицеров. На конкурсантах проведено исследование жизненно важных функций организма с помощью кардиомонитора «Ritmer». Регистрация показателей осуществлялась у операторов старшего офицерского состава во время выполнения ими конкурсных задач с максимальным приближением к реалиям возможных кризисных ситуаций. Измерения производились до начала выполнения задачи, через 20 мин (во время решения задач), через 40–60 мин (составление справки-доклада по боевой задаче), через 60–75 мин (доклад экзаменационной комиссии) и через 15 мин после завершения выполнения задачи (состояние покоя). Во время регистрации ЭКГ в некоторых случаях были зафиксированы нестандартные сигналы активности сердечной деятельности, что можно было объяснить двигательной активностью. Также большому сомнению подвергаются расчеты результатов таких показателей, как уровень стресса, запас сил, скорость восстановления сил и «резервный источник энергии».

В ходе апробации индивидуальных носимых приборов в рамках пилотного проекта и во время проведения Всеармейского конкурса удалось выявить ряд их недостатков: необходимость использования открытого варианта облака для хранения архива и открытых каналов связи; низкое качество регистрируемого сигнала при выполнении военнослужащими задач по предназначению; зависимость их от внешних устройств (смартфонов, персональных компьютеров, облачных сервисов) для обработки полученных данных. В случае отсутствия доступа к сети Интернет эти приборы дают только базовые заключения, зачастую требующие дальнейшей верификации специалистом. Также в ходе проводимой апробации разрабатывается ряд технических и программных решений для усовершенствования индивидуальных носимых устройств. К таким предложениям по их модернизации относятся миниатюризация аппаратуры для удобства ношения и возможности его использования в повседневной деятельности; повышение частоты дискретизации входного сигнала; повышение полосы пропускания по переменному току; увеличение степени защиты (от пыли и влаги): IP68 (пыленепроницаемость, водонепроницаемость при погружении на глубину более 1 м на период более 30 минут); увеличение степени защиты от ударов:

IK07 (энергия удара 2 Дж); повышение температурного диапазона работы: от –40 до +40°C; увеличение времени работы на одной зарядке аккумулятора до 5 суток; наличие встроенного искусственного интеллекта для возможности расшифровки ЭКГ в случае отсутствия связи с облачным сервисом; обеспечение возможности использования прибора в виде пэтч-монитора и холтеровского монитора ЭКГ; наличие сигнализации как для пациента, так и для врача о возникновении жизнеугрожающих аритмий (в варианте светофора – зеленый, желтый, красный, вибросигнализации и звуковой сигнализации); интеграция в один индивидуальный носимый прибор нескольких биологических датчиков, позволяющих мониторить помимо ЭКГ такие показатели, как частота дыхания, насыщение периферических тканей кислородом, физическая активность, температура кожи, уровень артериального давления, уровень гемоглобина; обеспечение интеграции индивидуального носимого прибора в «умную одежду»; использование «сухих» электродов для улучшения качества записи ЭКГ и уменьшения местных кожных реакций; увеличение радиуса действия.

В рамках третьего направления в лаборатории генетики совместно с клинической базой Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) проводится изучение генетических основ возникновения ВСС, в том числе выявляются основные генетические особенности среди жителей РФ. В ближайшее время на базе Технополиса будет окончательно введена в строй лаборатория генетики, в которой планируется продолжение исследований, выполняемых в настоящее время в ВМА, по выявлению генетических аномалий, ответственных за возможность возникновения ВСС среди военнослужащих МО РФ, в том числе с составлением их генетического паспорта.

Заключение. В настоящее время разработаны действенные и понятные стандарты и принципы профилактики и лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний. Это нашло выражение в изменении структуры летальных исходов среди военнослужащих МО РФ в виде их уменьшения по причине ИБС, кардиомиопатий, миокардитов и т. д., а также в виде увеличения количества летальных исходов у молодых лиц по причине развития ВСС. Данная тенденция указывает на необходимость разработки простого и понятного алгоритма стратификации риска развития ВСС у лиц молодого и среднего возраста. В связи с достаточно большой численностью личного состава ВС РФ данный алгоритм должен содержать в себе ступенчатый подход к постепенной стратификации риска развития ВСС. Нами предложен такой алгоритм, который начинается с доступного и экономически не затратного анкетирования и заканчивается достаточно сложным и дорогостоящим генетическим типированием. Однако в современных реалиях и на современном этапе развития отечественной медицинской науки каждый из этапов предложенного алгоритма требует опре-

деленной доработки и апробации в российской популяции. Создание Военного инновационного технополиса «ЭРА» при совместной его работе с ведущими специалистами ВМА, представителями российской промышленности и передовыми научными организациями позволит разработать комплексный подход к ранней диагностике и профилактике развития ВСС.

Литература

1. Бойцов, С.А. Эпидемиология внезапной сердечной смерти: что мы знаем сегодня? / С.А. Бойцов [и др.] // Клини. практ. – 2014. – № 4. – С. 13–18.
2. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи // Вестник аритмологии. – 2017. – Т. 89. – С. 1–104.
3. Кучмин, А.Н. Внезапная смерть военнослужащих, проходящих службу по контракту: проблемы и пути их решения / А.Н. Кучмин, В.В. Резван, Д.В. Гаврюченков // Воен.-мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 24–33.
4. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10). – Женева, 2003. – Т. 1, ч. 1. – 697 с.
5. Указ Президента РФ от 25 июня 2018 г. № 364 «О создании Военного инновационного технополиса «Эра» Министерства обороны Российской Федерации» // Росс. газета. – 2018. – 26 июня.
6. Якушин, С.С. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) / С.С. Якушин [и др.] // Росс. кардиол. журн. – 2011. – № 2. – С. 59–64.
7. Ackermans, P.A. A user-friendly integrated monitor-adhesive patch for long-term ambulatory electrocardiogram monitoring / P.A. Ackermans [et al.] // Journal Electrocardiology. – 2012. – Vol. 45. – P. 148–153.
8. Arzamendi, D. Increase in sudden death from coronary artery disease in young adults / D. Arzamendi [et al.] // Am. Heart J. – 2011. – № 161. – P. 574–580.
9. Boczek, N.J. The molecular autopsy: An indispensable step following sudden cardiac death in the young? / N.J. Boczek [et al.] // Herzschrittmacherther. Elektrophysiol. – 2012. – № 23. – P. 167–173.
10. Brignole, M., Vardas P., Hoffman E., Huikuri H., et al. Indications for the use of diagnostic implantable and external ECG loop recorders / M. Brignole [et al.] // Europace. – 2009. – Vol. 11. – P. 671–687.
11. Campuzano, O. Negative autopsy and sudden cardiac death / O. Campuzano // Int. J. Leg. Med. – 2014. – № 128. – P. 599–606.
12. Fung, E. Electrocardiographic patch devices and contemporary wireless cardiac monitoring / E. Fung [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2015. – № 6. Article 149. – P. 1–10.
13. Lobodzinski, S.S. Laks M.M. New devices for very long-term ECG monitoring / S.S. Lobodzinski, M.M. Laks // Cardiology Journal. – 2012. – Vol. 19. – P. 210–214.
14. Myerburg, R.J. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. / R.J. Myerburg, M.J. Junttila // Circulation. – 2012. – № 125. – P. 1043–1052.
15. Rosenberg, M.A. Use of a noninvasive continuous monitoring device in the management of atrial fibrillation: a pilot study / M.A. Rosenberg [et al.] // Pacing Clinical Electrophysiology. – 2013. – Vol. 36. – P. 328–333.
16. Steinberg, S. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry / S. Steinberg [et al.] // Heart Rhythm. – 2017. – № 14 (7). – P. 55–96.

V.A. Kachnov, V.V. Tyrenko, I.V. Rudchenko, A.V. Koltsov, A.Ya. Fisun

An integrated approach to the prevention of sudden cardiac death, developed in the laboratory of biotechnical systems and technologies in military innovative technopolis «Era»

Abstract. A comprehensive approach to the prevention of sudden cardiac death, developed in the laboratory of «Biotechnical systems and technologies» of the Military innovative technopolis «Era», is considered in order to further reduce the level of mortality from diseases of the circulatory system among servicemen of the Ministry of defense of the Russian Federation. The paper presents strategies to reduce sudden cardiac death and the main directions of its primary prevention in the military of the Ministry of defense of the Russian Federation – questionnaires, ambulatory electrocardiography and genetic typing. It was found that in the case of identifying risk factors for sudden cardiac death according to the questionnaire or deviation of electrocardiogram, it is advisable to classify such soldiers as a moderate risk of its development and perform the second stage of the survey – long-term ambulatory electrocardiography using individual wearable devices, but most of them are not without drawbacks. The activity of research laboratories of the Military innovative Technopolis «Era», in particular laboratory of monitoring of vital functions of an organism of the military personnel and prevention of pathological condition on approbation of the individual wearable devices allowing to register the electrocardiogram for the purpose of their completion and introduction in daily activity, and also laboratory of molecular genetic researches on identification of the main genetic anomalies responsible for possibility of emergence of sudden cardiac death is analyzed. It is revealed that the work of laboratories is based on the development of all three areas of prevention of sudden cardiac death. A pilot project was launched to assess the effectiveness of the questionnaire and perform standard electrocardiography with further transfer of information to a center for its processing. Testing of existing individual wearable devices for outpatient electrocardiography and the study of the genetic basis of sudden cardiac death is carried out. Further work of the laboratories will lead to the development and implementation of a simple and understandable algorithm for stratifying the risk of sudden cardiac death, starting with an affordable and cost-effective questionnaire and ending with a fairly complex and expensive genetic typing.

Key words: sudden cardiac death, prevention, military innovative technopolis «Era», individual wearable devices, vital body functions, ambulatory electrocardiography, stratification of the risk of sudden death.

Контактный телефон: +7-911-094-99-96; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Е.С. Орлова, В.Н. Болехан,
И.М. Улюкин, С.Г. Кузьмин

Программное обеспечение для обработки результатов микробиологических лабораторных исследований в военно-медицинских организациях Министерства обороны России

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. В соответствии с существующими руководящими документами осуществление эпидемиологического надзора за исходами хирургических вмешательств по материалам историй болезни является сложным и трудоемким процессом, требующим больших человеческих и временных ресурсов. Одним из инструментов получения оперативной информации по состоянию эпидемического процесса внутрибольничных инфекций в военно-медицинских организациях является внедрение в практику электронной медицинской карты стационарного больного, представляющей собой совокупность электронных персональных микробиологических медицинских данных, которые относятся к пациенту, собираются и используются в медицинской организации. Рассматривается подход к разработке медико-технических требований по созданию ведомственной автоматизированной информационной системы для обработки результатов микробиологических исследований в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации в современных условиях. Разработка и внедрение автоматизированной системы микробиологического мониторинга позволит осуществлять постоянное слежение за микробным пейзажем и чувствительностью выделяемой микрофлоры как в стационаре в целом, так и в каждом медицинском отделении в частности. С ее помощью можно будет получать сведения о ведущей микрофлоре в зависимости от вида патологии и даже от конкретных диагнозов. Знания о ведущей микрофлоре и об уровне антибиотикочувствительности ориентируют врачей на проведение адекватной антибиотикопрофилактики и рациональной терапии тяжелых больных до получения антибиотикограммы и являются базой для разработки алгоритмов рациональной антибиотикотерапии конкретных нозологических групп заболеваний для каждого стационара. Многокомпонентная база данных программы позволит прогнозировать возможные вспышки внутрибольничной заболеваемости в конкретном отделении в отношении того или иного возбудителя. Кроме того, эта информация может быть использована при планировании закупок наиболее эффективных антибактериальных препаратов для конкретных стационаров и регионов.

Ключевые слова: медицинский регистр, Вооруженные силы, информационные системы в медицине, электронная медицинская карта стационарного больного, персональный учет, автоматизированная система микробиологического мониторинга, микробиологические исследования, антибиотикочувствительность, рациональная антибиотикотерапия, совершенствование нормативно-правовой базы.

Введение. Информационные технологии способствуют решению множества задач, стоящих перед современным здравоохранением. Внедрение автоматизированных информационных систем (АИС) в военную медицину является перспективным направлением совершенствования медицинского обеспечения войск (сил) [2]. Их внедрение диктуется необходимостью получения и передачи своевременной достоверной и полной информации о деятельности военно-медицинских организаций (ВМО), частей и подразделений в мирное время и в боевой обстановке; увеличением объема поступающей информации, циркулирующей в системе управления медицинской службой; потребностью в статистической обработке больших массивов данных. Официальное определение понятия «информационная система» дано в Федеральном законе «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» от 27.07.2006 г. № 149-ФЗ [12]. К разрабатываемым АИС военно-медицинской службы и программному обеспечению этих систем

выдвигаются следующие основные требования: стандартизация, модульность, обеспечение защиты информации (разграничение доступа к информации, защита от несанкционированных действий персонала и других лиц), высокая живучесть при работе в различных условиях, высокое качество обработки данных, большая скорость передачи данных. Характерной особенностью медицинской информации является её конфиденциальность. Архитектура функциональных подсистем должна обеспечивать возможность создания горизонтальных и вертикальных коммуникаций как внутри информационных систем, так и со специализированными сегментами внешних информационных систем [1, 8–10]. Внедрение электронных средств учета, регистрации и анализа данных позволит также повысить качество работы госпитального эпидемиолога и своевременно принимать управленческие решения. Создание унифицированной формы электронной медицинской карты (ЭМК) стационарного больного, обоснование структурно-функционального

содержимого эпидемиологического компонента с последующим его включением в ЭМК пациента имеют важное значение для практического здравоохранения. При создании АИС следует анализировать не только начальные затраты, но и тщательно изучить затраты на поддержание и эксплуатацию системы в будущем, стоимость ее сопровождения и обновления со стороны разработчиков [3].

Цель исследования. Разработать медико-технические требования по созданию ведомственной АИС, предназначенной для обработки результатов микробиологических исследований в военно-медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ) в современных условиях.

Материалы и методы. Использованы методы исторического и системного анализа. Материалом для исследования послужили нормативные документы по информационно-статистической деятельности медицинской службы МО РФ и Министерства здравоохранения (МЗ) РФ, собственные данные и разработки.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с существующими руководящими документами осуществление эпидемиологического надзора за исходами хирургических вмешательств по материалам историй болезни является сложным и трудоемким процессом, требующим больших человеческих и временных ресурсов. Одним из инструментов получения оперативной информации по состоянию эпидемиологического процесса внутрибольничных инфекций (ВБИ) в ВМО является внедрение в практику ЭМК стационарного больного, представляющей собой совокупность электронных персональных медицинских записей, которые относятся к пациенту, собираются и используются в медицинской организации.

Основными задачами такого программного обеспечения являются повышение возможности использования лабораторных данных на местах как в интересах клинических специалистов (лечащих врачей и клинических фармакологов), так и эпидемиологической службы, а также представление оперативной информации в органы военного управления посредством обмена данными.

Разработка и внедрение АИС для учета и оценки результатов микробиологического мониторинга (МБМ) позволит осуществлять постоянный мониторинг микробного пейзажа и чувствительности выделенной микрофлоры как в стационаре в целом, так и в каждом отделении в частности. С ее помощью можно будет получить сведения о ведущей микрофлоре в зависимости от вида патологии и даже от конкретных диагнозов. Знания о ведущей микрофлоре и об уровне антибиотикочувствительности (АЧ) позволяют сориентировать врачей на проведение адекватной антибиотикопрофилактики и рациональной терапии тяжелых больных до получения антибиотикограммы и являются базой для разработки алгоритмов рациональной антибиотикотерапии конкретных нозологиче-

ских групп заболеваний для каждого стационара [13]. Система позволяет проводить анализ эпидемиологической ситуации в стационарах вплоть до выявления госпитальных штаммов, представляющих большую угрозу в развитии внутрибольничных инфекций.

Многокомпонентная база данных программы позволит прогнозировать возможные вспышки внутрибольничной заболеваемости в конкретном отделении в отношении того или иного возбудителя. Кроме того, эта информация может быть использована при планировании закупок наиболее эффективных антибактериальных препаратов для конкретных стационаров и регионов.

Архитектура АИС МБМ должна позволять провести настройку на конкретную структуру медицинской организации, так как пользователь должен иметь возможность определять состав отделений. Перечень диагнозов составляется по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ) [4], список антибактериальных препаратов составлен по международной классификации, перечень таксонов – по последнему изданию «Определитель бактерий Берджи» (1997 г.) [7]. Архитектура системы должна быть открытая, так как в рамках имеющейся классификаций диагнозов, антибактериальных препаратов, микроорганизмов, дезинфектантов, биоматериалов, эпидемиологически значимых объектов пользователь должен иметь возможность внести необходимые ему дополнения.

АИС МБМ должна содержать в своем составе встроенную экспертную систему, производящую оценку данных, полученных в результате проведения исследований по идентификации микроорганизмов и определения антибиотикочувствительности *in vitro*, и коррекцию их на основании сведений о природной устойчивости или чувствительности отдельных микроорганизмов или их групп, о распространении среди них приобретенной резистентности, а также сведений о клинической эффективности антибактериальных препаратов.

Система должна работать в любой клинико-диагностической, санитарно-гигиенической или научно-исследовательской лаборатории и быть совместима с используемым лабораторным оборудованием. В рамках «Автоматизированного рабочего места микробиолога, химиотерапевта, эпидемиолога» на базе автоматизированных бактериологических анализаторов результаты идентификации микроорганизмов и определения их АЧ автоматически должны переноситься в АИС МБМ.

Информация, внесенная в систему по каждому больному, образует базу данных, обработка которой позволит решать следующие задачи: 1) проведение эпидемиологического анализа путем постоянного мониторинга микрофлоры, вызывающей воспалительные и гнойно-септические заболевания и осложнения, слежения за уровнем антибиотикорезистентности

выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, а также выявления штаммов, подозрительных на госпитальные, изучения их чувствительности к дезинфицирующим препаратам; 2) получение готового бланка анализа; 3) осуществление поиска анализов в базе данных по заранее заложенным параметрам; 4) составление статистического отчета.

Обзор результатов антимикробного тестирования позволит определить как механизмы развития резистентности, так и эпидемиологию резистентных штаммов.

Применительно к МБМ функции лабораторной информационной системы (ЛИС) должны заключаться в следующем: 1) интеграция с госпитальными медицинскими информационными системами в плане автоматизированного получения заказов на исследования с рабочих мест лечащих врачей; 2) регистрация материала, поступающего в лабораторию; 3) распределение материалов (заказов) по рабочим местам, формирование рабочей документации (заданий) для лаборантов; 4) автоматический ввод (или автоматическое получение от анализаторов) результатов исследований; 5) контроль выполнения процессов лабораторной диагностики; 6) внутрилабораторный контроль качества, участие во внешних системах контроля качества; 7) аналитическая обработка полученных данных; 8) передача ответов в госпитальные информационные системы либо экспорт данных в различных электронных форматах, подготовка результатов для распечатки или экспорт данных в различных электронных форматах; 9) формирование отчетов.

Важнейшая особенность ЛИС — сопряжение с автоматическими лабораторными анализаторами, что позволяет в автоматическом режиме передавать заказы на автоматические анализаторы и получать от них результаты исследований без ручной работы с материалами и сортировки ответов.

С учётом вышесказанного нами выдвинуто следующее предложение: для целей организации АИС МБМ в медицинской организации МО РФ целесообразно применить и адаптировать разработанную в составе Информационно-аналитической системы (ИАС) МЗ РФ подсистему мониторинга, которая была создана в рамках государственного задания по реализации требований приказа Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФФ ОМС) от 07.04.2011 г. № 79 «Об утверждении общих принципов построения и функционирования информационных систем и порядка информационного взаимодействия в сфере ОМС» [11] (далее – Система).

Подсистема мониторинга реализации государственного задания по порядку информационного взаимодействия в сфере ОМС является функциональной компонентой комплексной медицинской информационной системы медицинской организации «ИАС МЗ РФ».

Система разрабатывалась на основе приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2012 № 348 «Об утверждении концепции создания единой го-

сударственной информационной системы в сфере здравоохранения» [9] и приказа МЗ РФ от 31.12.2013 г. № 1159н «Об утверждении Порядка ведения персонализированного учета при осуществлении медицинской деятельности лиц, участвующих в оказании медицинских услуг» [8].

Отчетность, формируемая в Системе, составлена в соответствии с формами учетной и отчетной медицинской документации, утвержденными Федеральными клиническими рекомендациями «Принципы организации мониторинга устойчивости ведущих возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к антимикробным препаратам в лечебно-профилактических медицинских организациях здравоохранения» [13], что максимально отвечает требованиям к клиническим системам: базируется на единстве терминологий (медицинских классификаторов); качественный сбор и хранение данных позволяет организовать ретроспективное наблюдение за пациентами; в Системе организовано формирование и ведение единой системы документации (медицинской отчетности).

Примером таких систем являются используемые в медицинских организациях г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области система обработки результатов микробиологических лабораторных исследований «WHONET 5» (это программное обеспечение базы данных микробиологической лаборатории, авторское право на которое принадлежит ВОЗ и Центру по сотрудничеству с ВОЗ по контролю за резистентностью к антимикробным препаратам (г. Бостон, Соединенные Штаты Америки – США) и система МБМ «Микроб-2» (разработчиком которой является общество с ограниченной ответственностью «МедПроект-3», г. Санкт-Петербург, Россия). Однако программное обеспечение «WHONET 5» не имеет соответствия российским криптографическим стандартам, а программа «Микроб-2» разработана для персональных компьютеров с установленной операционной системой «Windows 2000/XP/Vista/7» (фирма «Microsoft», США), хотя на сегодняшний день «Микроб-2» является единственной отечественной тиражируемой программой (однако в ней не предусмотрена подсистема анализа оценки эффективности дезинфектантов и кожных антисептиков, мониторинг эффективности которых предусмотрено нормативными документами МЗ РФ [6, 14]).

Полагаем, что специализированная медицинская информационная система (СМИС) для автоматизации МБМ с целью обеспечения диагностического блока системы эпидемиологического надзора, связанной с диагностикой, лечением и профилактикой инфекционных заболеваний бактериальной этиологии в многопрофильной ВМО МО РФ, и реализации государственного задания по порядку информационного взаимодействия в сфере ОМС должна обеспечивать решение следующих задач: 1) анализ эпидемиологической ситуации и эффективности противоэпидемических мероприятий; 2) идентификация вспышек

внутрибольничной инфекции; 3) определение сигналов тревоги для клинических специалистов; 4) обоснование назначения эмпирической антибактериальной терапии в профилактических и лечебных целях; 5) подбор антимикробных препаратов; 6) определение механизмов развития резистентности и эпидемиологии резистентных штаммов; 7) определение проблем контроля качества при лабораторных исследованиях; 8) внешний и внутренний контроль качества лабораторной диагностики; 9) сбор и анализ ежеквартальных отчетов лабораторий по диагностике в рамках исполнения федеральных клинических рекомендаций «Принципы организации мониторинга устойчивости ведущих возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к антимикробным препаратам в лечебно-профилактических медицинских организациях здравоохранения» [13], представление сводных отчетов в Главное военно-медицинское управление (ГВМУ) МО РФ и 736-й Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора МО РФ; 10) подготовка и представление в адрес ГВМУ заявок на антибактериальные препараты и диагностические тесты, необходимые для диагностики и лечения инфекций бактериальной этиологии; 11) комплексирование АИС МБМ с другими информационно-мониторинговыми системами для эффективного использования информации и обеспечения приоритетов охраны здоровья пациентов, санитарно-эпидемиологического благополучия населения и развития приоритетных научных направлений в области синтеза новых антибактериальных препаратов.

Назначением СМИС МБМ является: 1) создание и ведение в режиме реального времени базы медико-статистических данных по МБМ на территории заказчика программы; 2) хранение всех медицинских данных в единой базе данных (БД) и управление базой с помощью одного программного решения; 3) обеспечение возможности одновременного доступа неограниченного количества пользователей с персонализированными правами доступа к базе данных и параллельной обработки данных кругом лиц, имеющих доступ в систему (всех заинтересованных подразделений ВМО) с возможностью доступа с клиентского рабочего места к БД системы как из локальной сети организации, так и из внешней сети с использованием защищенного канала связи; 4) повышение эффективности деятельности медицинского персонала; 5) уменьшение количества ошибок, являющихся следствием воздействия человеческого фактора; 6) оперативное предоставление по команде информации врачами-специалистами МО РФ по проблеме МБМ; 7) оперативный контроль и анализ ситуации по МБМ на территории заказчика.

Для автоматизации МБМ в разрабатываемой СМИС предполагается установить следующую модули: 1) сбор и хранение данных; 2) медицинская помощь пациенту; 3) эпидемиологические данные; 4) данные лаборатории клинической микробиологии; 5) данные лаборатории санитарной микробиологии; 6) гене-

тические детерминанты, масс-спектрографические профили; 7) антибактериальные препараты; 8) фаги; 9) дезинфицирующие и стерилизующие средства и кожные антисептики; 10) редактор отчетов; 11) редактор справочников; 12) экспорт данных для органов военного управления (ГВМУ МО РФ); 13) администратор системы.

Поиск в БД должен предоставлять возможность нахождения пациентов по паспортным данным (возможность нахождения как по точному совпадению фамилии, имени или отчества, дате и месту рождения, полу, так и по созвучным написаниям, по округу, гарнизону, войсковой части, сведениям о документе, удостоверяющем личность (паспорт, военный билет), по адресу регистрации и адресу фактического проживания), по номеру истории болезни, медицинской карты, по лечебно-диагностическим отделениям ВМО, по диагнозам основного заболевания, сопутствующих заболеваний, осложнений, виду оперативного вмешательства, его дате и времени, по дате и учреждению, откуда был переведен пациент, по виду биологического материала, дате и времени забора, дате и времени поступления материала в лабораторию, по времени выдачи результатов исследования, по данным о назначенной антибиотикотерапии, по данным о факторах риска (нахождение на искусственной вентиляции легких, катетеризация венозная/артериальная, установка мочевого катетера), по виду микроорганизма (как единичного, так и ассоциаций), антибиотикам, фагам, генетическим маркерам, по номеру анализа, дате, времени обследуемого объекта внешней среды ВМО, по виду материала при проведении санитарно-бактериологических исследований. Должна быть обеспечена возможность проведения поиска как по одному, так и по нескольким или всем перечисленным выше параметрам.

СМИС МБМ должна обеспечивать возможность распечатки готового бланка анализа формы 240/У и 239/У согласно Приказу МЗ Союза Советских Социалистических Республик № 1030 от 04.10.1980, включающего паспортную часть (номер анализа, дату поступления и выдачи, фамилию, имя, отчество больного, номер истории болезни, название отделения, основной и сопутствующий диагнозы, наименование биоматериала), результаты идентификации выделенных микроорганизмов и результаты определения их чувствительности к антибактериальным препаратам, фагам, генетическим маркерам антибиотикорезистентности. В СМИС МБМ должно быть реализовано штрих-кодирование бланков направлений, медицинских карт, анализов (чашек, пробирок, стекол и т. д.).

Должны формироваться также следующие отчетные формы: протокол определения чувствительности к антимикробным препаратам, фагам, генетическим маркерам выделенного штамма; количество выполненных анализов и обследованных больных; количество исследованных биоматериалов; количество положительных высевов; перечень и количество выделенных микроорганизмов, групп или подгрупп;

количество монокультур; количество ассоциаций.

Необходимо обеспечить возможность получения статистического отчета за любой промежуток времени по всем или любым отделениям, биоматериалам, диагнозам, выделенным микроорганизмам и антибиотикам, фагам, генетическим маркерам, масс-спектрографическим профилям с динамикой изменения данных показателей по месяцам, годам (в табличном варианте и в варианте гистограмм). Должен выводиться построчный перечень культур и результаты антибиотикорезистентности в динамике за определенный временной промежуток, доля (%) резистентных (R), чувствительных (S) и слабочувствительных (I) микроорганизмов и гистограммы в динамике за определенный временной промежуток, мультифайл доли (%) к отдельным антибактериальным препаратам и распределение результатов за определенный временной промежуток, профили резистентности каждой культуры согласно определенным антибиотикам при определении конфигурации, сигналы опасности при выявлении необычных профилей резистентности.

Печатные формы (результаты обследований, журналы, списки, статистические отчеты должны обеспечивать получение полной информации о результатах обследований пациентов и работе врачей-лаборантов. Создание дополнительных отчетных форм, не входящих в состав базового набора СМИС МБМ, должно поддерживаться модулем «Редактор отчетов», который должен предоставлять возможность системному администратору СМИС конструировать произвольные отчетные формы на основании данных, хранящихся в системе управления базами данных «Microsoft SQL Server 2005/2008». Создание новых отчетных форм не должно требовать перекомпиляции и обновления системы СМИС МБМ. Допускается перекомпиляция и обновление системы СМИС МБМ при необходимости встраивания элементов вызова отчетных форм (кнопок и пунктов меню) в области пользовательского интерфейса, ранее не предназначенных для размещения кнопок вызова отчетов. Модуль «Редактор справочников» должен обеспечивать возможность добавления записей, редактирования и удаления неиспользуемых значений всех внутрисистемных справочников СМИС МБМ системным администратором в режиме реального времени без остановки работы других пользователей. Модуль «Экспорт данных для органов военного управления» обеспечивает передачу данных в органы военного управления с помощью файлов в формате «DBF/Visual Fox Pro», помещенных в zip-архив. Модуль «Администратор системы» должен предоставлять возможность регистрации новых пользователей, назначения и изменения прав доступа существующих пользователей к различным модулям системы, активации и деактивации пользователей, смену пароля пользователя. Должна быть предусмотрена возможность доступа к редактору шаблонов протоколов осмотра врачей-специалистов. Этот модуль должен обеспечивать возможность создания резервной копии базы данных в ручном режиме. Мо-

дуль «Администратор системы» должен предоставлять возможность регистрации новых пользователей, назначения и изменения прав доступа существующих пользователей к различным модулям системы, активации и деактивации пользователей, смену пароля пользователя. Должна быть предусмотрена возможность доступа к редактору шаблонов протоколов осмотра врачей-специалистов. Модуль должен обеспечивать возможность создания резервной копии базы данных в ручном режиме.

СМИС МБМ должна удовлетворять требованиям по защите от несанкционированного доступа, предъявляемым к многопользовательским автоматизированным системам, в которых одновременно обрабатывается и хранится информация разных уровней конфиденциальности по классу не ниже «1Г». Защита передаваемых данных осуществляется через защищенную сеть VPN, реализованную с помощью сертифицированных программных средств.

Заключение. Создание программного обеспечения для обработки результатов микробиологических лабораторных исследований в военно-медицинских организациях МО РФ позволит осуществлять постоянный мониторинг микробного пейзажа и чувствительности выделенной микрофлоры как в стационаре в целом, так и в каждом отделении в частности. Знания о ведущей микрофлоре и об уровне АЧ должны ориентировать врачей на проведение адекватной антибиотикопрофилактики и рациональной терапии тяжелых больных до получения антибиотикограммы и являются базой для разработки алгоритмов рациональной антибиотикотерапии конкретных нозологических групп заболеваний для каждого стационара, что имеет важное военно-медицинское значение.

Литература

1. Агапитов, А.А. Типовая информационная система военно-медицинских организаций / А.А. Агапитов, С.Г. Григорьев, В.Д. Парфенов // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2014. – № 2 (46). – С. 192–194.
2. Горичный, В.А. Подходы к обоснованию задач регистра инфекционной патологии и инфицированных вирусом иммунодефицита человека военнослужащих / В.А. Горичный [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 2 (58). – С. 171–174.
3. Гулиев, А.Я. Лабораторные информационные системы и задачи интеграции с медицинским оборудованием / А.Я. Гулиев // Программные системы: теория и приложения. – 2010. – № 4 (4). – С. 33–44.
4. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр. – М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – 698 с.
5. Методические рекомендации по обеспечению функциональных возможностей медицинской информационной системы медицинской организации (МИС МО). – М., 2016. – 82 с.
6. Методические указания «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях»: МУК 4.2.2942-11. – М., 2011. – 8 с.
7. Определитель бактерий Берджи / ред. Д. Хоулт [и др.] – М.: Мир, 1997. – Т. 1–2. – 800 с.
8. Приказ МЗ России от 31.12.2013 г. № 1159н «Об утверждении Порядка ведения персонифицированного учета при осу-

- ществлении медицинской деятельности лиц, участвующих в оказании медицинских услуг» // Росс. газета. – Федеральный выпуск № 6373 (101). – 2014. – 07 мая.
9. Приказ МЗ СР России от 12.04.2012 г. № 348 «Об утверждении концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». – М., 2012. – 9 с.
 10. Приказ ФСТЭК России от 11.02.2013 г. № 17 «Об утверждении Требований о защите информации, не составляющей государственную тайну, содержащейся в государственных информационных системах». – М., 2013. – 15 с.
 11. Приказ ФФОМС от 07.04.2011 г. № 79 «Об утверждении общих принципов построения и функционирования информационных систем и порядка информационного взаимодействия в сфере ОМС». – М., 2011. – 12 с.
 12. Федеральный закон «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» от 27.07.2006 г. № 149-ФЗ. – М., 2006. – 20 с.
 13. Федеральные клинические рекомендации «Принципы организации мониторинга устойчивости ведущих возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к антимикробным препаратам в лечебно-профилактических медицинских организациях здравоохранения». – М., 2014. – 37 с.
 14. Федеральные клинические рекомендации «Способ определения чувствительности бактерий к дезинфицирующим средствам при мониторинге устойчивости к антимикробным препаратам в медицинских организациях». – М., 2015. – 27 с.

E.S. Orlova, V.N. Bolekhan, I.M. Uliukin, S.G. Kuzmin

Software for handling the results of microbiological laboratory researches in the military medical institutions of the Ministry of Defense of Russia

Abstract. *In accordance with the existing guidelines, the implementation of epidemiological surveillance of the outcomes of surgical interventions is a complex and time-consuming process, requiring large human and time resources. One of the tools for obtaining operational information on the state of the epidemic process of nosocomial infections in military medical organizations is the introduction into practice of an electronic medical record of an inpatient patient, which is a collection of electronic personal microbiological medical data relating to a patient that is collected and used in a medical organization. An approach to the development of medical and technical requirements for the creation of an automated information system for processing the results of microbiological research in the military medical organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation in modern conditions is considered. The development and implementation of an automated microbiological monitoring system will allow for continuous monitoring of the microbial landscape and the sensitivity of the selected microflora both in a hospital as a whole and in each department separately. With its help, we can get information about the leading microflora, depending on the type of pathology and even on specific diagnoses. Knowledge of the leading microflora and of an antibiotic sensitivity level directs doctors to conduct adequate antibiotic prophylaxis and rational therapy of severe patients before receiving an antibiogram, and this is the basis for developing algorithms for rational antibiotic therapy of specific nosological groups of diseases for each hospital. Multicomponent database program will allow predicting the possible outbreak of nosocomial incidence in a particular compartment in respect of a particular pathogen. In addition, this information can be used in planning the procurement of the most effective antibacterial drugs for specific hospitals and regions.*

Key words: *medical register, Armed forces, information systems in medicine, personal accounting, electronic hospital record, automated microbiological monitoring system, antibiotic sensitivity, rational antibiotic therapy, improvement of legislation.*

Контактный телефон: +7-921-926-16-21; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.С. Белоусов¹, Р.Н. Лемешкин¹, В.А. Блинов¹,
В.Д. Бигунец¹, Н.М. Пильник¹,
А.Г. Климзов², А.В. Синкевич³

Совершенствование информационной поддержки системы медицинского обеспечения лиц, имеющих законодательное право на получение бесплатной медицинской помощи в медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Военная академия связи им. Маршала Советского Союза С.М. Буденного, Санкт-Петербург

³Главное управление научно-исследовательской деятельности и технологического сопровождения передовых технологий (инновационных исследований), Москва

Резюме. Современную систему медицинского обеспечения лиц, имеющих законодательное право на получение бесплатной медицинской помощи в медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации, невозможно представить без её информационной поддержки и технологий. Показано, что эффективность управления системы здравоохранения на разных уровнях (федеральном, региональном, муниципальном, локальном) в целом определяется степенью и уровнем их насыщенности современными компьютерными технологиями. При этом отмечается рост ранее не отмеченных проблемных вопросов сопровождения медицинских информационных ресурсов и технологий. Произведен научный поиск проблемных вопросов информационной поддержки медицинского обеспечения. Определены надсистемные (проблемные вопросы системы здравоохранения в масштабах государства) и системные (проблемные вопросы в рамках медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации) вопросы. Надсистемные проблемные вопросы были оценены на основе мнения экспертов и доступных литературных источников. Инструментом анализа системных проблемных вопросов был выбран экспертный метод и квалиметрия. Выявлено, что для системы медицинского обеспечения лиц, имеющих законодательное право на получение бесплатной медицинской помощи в медицинских организациях Министерства обороны Российской Федерации, характерны разноплановые проблемные вопросы. По мнению экспертов, с помощью методики квалиметрии была получена средневзвешенная оценка каждого проблемного вопроса. Наиболее важными проблемами стали вопросы межведомственного взаимодействия в едином информационном пространстве, слабая техническая инфраструктура военно-медицинских организаций, обмен медицинскими данными и нормативная правовая поддержка. Все проблемные вопросы с учетом полученной средневзвешенной оценки были разделены на кластеры: «нормативное правовое регулирование» (82%); «защита персональных данных пациента» (17%); «хранение и доступ к банку данных медицинской информации» (1%). Для повышения эффективности применения медицинских информационных ресурсов и технологий предложены соответствующие направления совершенствования.

Ключевые слова: информационное пространство, медицинская служба, военно-медицинские организации, проблемные вопросы информационной поддержки, квалиметрия, нормативное правовое сопровождение, защита персональных данных пациента.

Введение. Современные информационные технологии активно проникают во все отрасли экономики, в том числе и здравоохранение. Это происходит при активной поддержке государства. В своем послании Федеральному собранию (2019) президент Российской Федерации (РФ) В.В. Путин отметил важность развития этого направления, подчеркнув, что на повышение доступности медицинской помощи должна работать информатизация здравоохранения. В России сейчас формируется колоссальный гарантированный спрос на промышленную и высокотехнологичную продукцию. В рамках национальных проектов планируются закупки медицинского, строительного оборудования, приборов, средств телекоммуникаций,

систем для жилищно-коммунального хозяйства и транспорта объемом порядка 6 триллионов рублей. Необходимо принять генеральную схему развития инфраструктуры цифровой экономики, включая сети телекоммуникаций, мощности по хранению и обработке данных, организовать повсеместный доступ к высокоскоростному интернету пятого поколения. В течение трёх лет планируется отладить электронное взаимодействие между медицинскими организациями, аптеками, врачами и пациентами. Обязательно необходимо включить в общую цифровую сеть и организацию медико-социальной экспертизы, тем самым избавить наконец пожилых людей, инвалидов, семьи с детьми от очередей и сбора бессмысленных справок [15, 22].

Все медицинские организации страны должны быть соединены в единый «медицинский цифровой контур» с поэтапным развитием доступа в интернет и внедрения Единой государственной информационной системы здравоохранения (ЕГИСЗ) с целью обеспечения эффективного информационно-телекоммуникационного взаимодействия.

Еще одним важным шагом по развитию цифровой медицины стало принятие закона о телемедицине, который обеспечил законодательную основу для развития необходимых сервисов, в том числе дистанционного консультирования как врачей, так и пациентов. В настоящее время активно прорабатывается также вопрос внесения направления цифровой медицины в масштабную госпрограмму «Цифровая экономика».

В связи с этим весьма актуален вопрос формирования и развития единого информационного пространства медицинской службы Вооруженных сил (ВС) РФ с обязательным включением информационных систем военкоматов, военно-медицинских организаций с филиалами и структурными подразделениями, медицинских воинских частей и подразделений.

Цель исследования. Провести оценку результатов опроса военно-медицинских специалистов по актуальным проблемным вопросам информационной поддержки системы медицинского обеспечения лиц, имеющих законодательное право на получение бесплатной медицинской помощи в медицинских организациях Министерства обороны (МО) РФ.

Материалы и методы. Для уточнения весовых коэффициентов методом последовательного приближения исследуемых системных факторов применена экспертная методика [13, 16, 20].

Экспертная оценка осуществлена по принципу формирования шкалы порядка: экспертами решался вопрос сравнения по формуле «лучше – хуже», «больше – меньше» двойным попарным сопоставлением объектов с последующим последовательным приближением [17–19, 21, 23]. Первоначальные результаты рассматриваются в этом случае как первое приближение $G_j(1)$. Во втором приближении они используются как весовые коэффициенты $G_j(2)$ суждений экспертов. Полученные с учетом этих весовых коэффициентов новые результаты в третьем приближении рассматриваются опять как весовые коэффициенты $G_j(3)$ тех же мнений экспертов и т. д.

Согласно теореме Перрона – Фробениуса, при определенных условиях, которые на практике выполняются, этот процесс сходится, т. е. нормированные результаты измерений g_j или весовые коэффициенты стремятся к некоторым постоянным значениям, строго отражающим соотношения между объектами экспертизы при установленных экспертами исходных данных. Уточнение весовых коэффициентов основано на определении весовых коэффициентов в каждом

приближении как среднего арифметического взвешенного [18, 19, 21, 23].

Для формулировки и ранжирования существующей проблематики в области информационной поддержки системы медицинского обеспечения военнослужащих, членов их семей, военных пенсионеров было привлечено 37 экспертов, чей практический опыт работы на организационных должностях составлял более 5 лет. Среди экспертов 92% специалистов имели высшую квалификационную категорию, 8% – первую. Ученая степень кандидата медицинских наук была у 12, доктора медицинских наук – у 4 экспертов. Двое из них имели ученое звание «профессор». Все эксперты опубликовали не менее 30 печатных трудов, в том числе более 4 работ по рассматриваемой теме.

Каждому эксперту было предложено заполнить специально разработанную нами карту, в которую помимо закрытых вопросов, предусматривающих конкретные варианты ответов, были включены вопросы, предполагающие изложение своей точки зрения в свободной форме (открытые вопросы).

Экспертами была осуществлена генерация перечня проблемных вопросов системного характера, характерных для системы информационной поддержки медицинского обеспечения МО РФ.

Результаты и их обсуждение. Одним из главных направлений развития информационного общества является развитие новых информационных технологий в здравоохранении [2, 4, 5, 7]. Осуществляется оценка возможности внедрения в медицинскую сферу IT-индустрии и искусственного интеллекта (AI), технологий блокчейна, микроэлектроники и нейроинтерфейсов. Возможности современных информационных технологий предельно широки – они представляют возможности медицинского обслуживания, финансовых расчетов, развития электронных информационных образовательных систем (ЭИОС) – электронных образовательных ресурсов, средств информационно-коммуникационных технологий и автоматизированных систем, необходимых для обеспечения освоения обучающимися образовательных программ в полном объеме независимо от их местонахождения, создание и поддержка электронного портфолио (ЭП) для системного представления информации об обучаемых, соискателях и работниках на всех этапах их жизненного цикла, выполнения дистанционных работ, что обеспечивает качественно новый уровень функционирования медицинских организаций и специалистов [8, 9, 10, 12].

Информационные технологии получили развитие в связи с активным внедрением в последние годы локальных (Intranet) и глобальных (Internet) компьютерных сетей: телемедицина, электронные истории болезни, экспертные системы на базе технологий искусственного интеллекта стали реалиями сегодняшнего дня.

Система здравоохранения является классической системой управления с входными, выходными цепями и цепью обратной связи. Ее функционирование определяется общими принципами управления. При этом управленческая деятельность на разных уровнях – федеральном, региональном, муниципальном и даже локальном – определяется свойствами составляющих ее структурных элементов и межэлементных связей, носящих информационный характер. Свойства структурных элементов с позиций информатизации определяются степенью и уровнем их насыщенности современными компьютерными технологиями, а свойства информационных связей – эффективностью организации и реализации процессов информационного взаимодействия элементов системы.

Существующая информационная нагрузка в здравоохранении постоянно возрастает и зачастую превышает способности человека по переработке информации – по поиску, сбору, обработке, накоплению, хранению, анализу, распространению и потреблению информации.

Для облегчения труда медицинских специалистов в обработке информации создаются медицинские информационные системы. Под медицинской информационной системой (МИС) понимается программное обеспечение, предназначенное для автоматизации деятельности стационарных, поликлинических, вспомогательных (лабораторные, диагностические и т. п.) и иных подразделений медицинской организации, в том числе обеспечивающее ведение персонализированного учета оказанных медицинских услуг пациенту на основе единой электронной медицинской карты.

При этом, по мнению И.М. Акулина [1], основными общими проблемными вопросами нормативного правового сопровождения медицинских информационных ресурсов и технологий вне зависимости от ведомства, их использующего, являются:

- защита персональных данных пациента (безопасность и конфиденциальность врачебной тайны);
- использование квалифицированной электронной подписи;
- обмен медицинскими данными между медицинскими (и иными) организациями разного уровня (отсутствие единого стандарта документооборота и технические сложности);
- обмен медицинской информацией между федеральными министерствами, ведомствами, агентствами и службами без согласия пациента в необходимых на то случаях, для принятия адекватного медицинского решения;
- доступность медицинской информации для третьих лиц (работодатель, наследники и т. п.);
- порядок предоставления медицинской информации по требованию и в необходимых на то случаях правоохранительным органам;
- отсутствие подзаконных актов Министерства здравоохранения РФ, Федерального фонда обяза-

тельного медицинского страхования, Фонда социального страхования и других, связанных с документооборотом в сфере здравоохранения;

- отказ пациента по различным причинам от участия в системе цифрового документооборота;
- внесение дополнений в образовательные и профессиональные стандарты подготовки медицинских специалистов в сфере здравоохранения и медицинских наук, связанных с цифровым документооборотом в медицинских информационных системах.

На основе литературных данных [2–7, 14, 24] и мнений экспертов был сформирован пул проблемных вопросов информационной поддержки медицинского обеспечения МО РФ надсистемного характера, типичных для состояния системы здравоохранения в масштабах государства на настоящий момент в исследуемой области:

- своевременного получения данных об объемах и оказании медицинской помощи в медицинских организациях;
- планирования обоснованных затрат на оказание гарантированных объемов медицинской помощи в соответствии со стандартами качества;
- контроля над расходованием бюджетных средств на медицинское и лекарственное обслуживание населения, а также контроля за оборотом лекарственных средств и изделий медицинского назначения;
- оптимизации распределения и загрузки людских и материальных ресурсов в здравоохранении с учетом потребностей отрасли;
- профилактики и раннего диагностирования заболеваний, своевременного оказания медицинской помощи пациентам различных групп риска, лицам с социально значимыми заболеваниями, работникам особо вредных и опасных условий труда, а также лицам, лечение которых организовано с использованием стационарозамещающих технологий;
- максимально эффективного использования имеющихся ресурсов в здравоохранении, включая оборудование, предназначенное для оказания высокотехнологичной медицинской помощи, дорогостоящие лекарственные средства, донорские материалы и препараты на их основе;
- справочно-информационной поддержки принятия врачебных решений, в том числе посредством предоставления оперативного доступа к полной и достоверной информации о здоровье пациента, внедрения автоматизированных процедур проверки соответствия выбранного лечения стандартам оказания медицинской помощи, проверки соответствия назначенных лекарственных средств имеющимся противопоказаниям;
- получения врачебных консультаций лицами, не имеющими возможности посещения медицинских организаций;
- проблематики получения качественного образования, непрерывного обучения и аккредитации, проведения эффективных научных исследований, а также активного профессионального взаимодей-

ствия медицинских и фармацевтических специалистов;

- интеграции используемого медицинского оборудования с медицинскими информационными системами и внедрения цифровых систем для получения, диагностики и архивирования медицинских изображений и данных;

- высокой стоимости ИТ-услуг;

- сопротивления профессиональной медицинской среды внедрению новых технологических решений;

- разобщенности профессионального ИТ-сообщества;

- существующего недоверия пациентов к новому формату получения медицинской помощи.

Проблематика данной группы в рамках настоящего исследования не ранжировалась, перспективные подходы к решению данных проблем не формулировались. Напротив, экспертами (из числа специалистов, работающих в военном здравоохранении) были выделены следующие проблемы (P) системного характера, типичные для состояния системы медицинского обеспечения ВС РФ на настоящий момент в исследуемой области:

- отсутствие ведомственного документа, регламентирующего применение телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи (P₁);

- отсутствие системы межведомственного взаимодействия сегмента единого информационного пространства МО РФ с единой государственной информационной системой здравоохранения (P₂);

- слабая техническая инфраструктура военно-медицинских организаций (P₃);

- обмен медицинскими данными между медицинскими (и иными) организациями разного уровня (отсутствие единого стандарта документооборота и технические сложности) (P₄);

- организация надежной идентификации пациента (P₅);

- организация персонифицированного учета пациентов военно-медицинских организаций (P₆);

- организация защиты персональных данных (безопасность, конфиденциальность, врачебная тайна, доступность пациенту) (P₇);

- получение, использование квалифицированной электронной подписи в ходе электронного документооборота между военно-медицинскими организациями (P₈);

- электронная фиксация добровольного согласия на дистанционное обслуживание и всего того, что может быть связано с данным аспектом (P₉);

- наличие нормативных правовых документов, позволяющих разграничить уровни доступа к информации конфиденциального уровня (командование, правоохранительные органы и следствие, родственники и др. лица) (P₁₀);

- организация шифрования обмена данными (P₁₁);

- трудности в реализации новых технологических решений в военно-медицинских организациях военного округа (P₁₂).

С помощью методики квалиметрии [16, 18, 23] была получена средневзвешенная оценка каждого проблемного вопроса (табл.).

Установлено, что ранжированный ряд проблемных вопросов выглядит следующим образом:

$$(P_2) > (P_3) > (P_4) > P_1 > (P_5) > (P_9) > (P_7) > (P_{11}) > (P_8) > (P_{10}) > (P_6) > (P_{12}).$$

Полученный результат свидетельствует о существовании наиболее важных проблем в вопросах межведомственного взаимодействия в едином информационном пространстве, слабой технической инфраструктуры военно-медицинских организаций, обмена медицинскими данными, нормативной правовой поддержки. Данные проблемные вопросы выделены экспертами как наиболее значимые и необходимые для скорейшего решения. Остальные проблемные вопросы также внесли существенный вклад в формирование новых подходов и решений имеющихся

Таблица

Результат средневзвешенной оценки попарного сопоставления результатов опроса военно-медицинских специалистов (экспертов) по проблемным вопросам

Проблемный вопрос	Gj (1)	gj (1)	Gj (2)	gj (2)	Gj (3)	gj (3)
P1	17	0,12	145	0,13	1054	0,15
P2	23	0,16	265	0,23	2047	0,29
P3	21	0,15	221	0,2	1516	0,21
P4	19	0,13	181	0,16	1159	0,17
P5	15	0,1	113	0,1	575	0,07
P6	1	0,01	1	0,001	2	0,002
P7	11	0,08	61	0,05	230	0,03
P8	7	0,05	25	0,02	63	0,004
P9	13	0,09	85	0,065	377	0,05
P10	5	0,03	13	0,01	25	0,003
P11	9	0,06	41	0,03	129	0,02
P12	3	0,02	5	0,004	7	0,001
Σ	144	1	1156	1	7184	1



Рис. Кластеры проблемных вопросов информационной поддержки лиц, имеющих законодательное право на получение бесплатной медицинской помощи в медицинских организациях МО РФ

проблем. Для удобства все проблемные вопросы с учетом полученной средневзвешенной оценки были разделены на кластеры (рис.):

I кластер объединяет проблемные вопросы по направлению «нормативное правовое регулирование»;

II кластер содержит проблемные вопросы по направлению «защита персональных данных пациента»;

III кластер включает проблемные вопросы по направлению «хранение и доступ к банку данных медицинской информации».

В целом нормативное правовое регулирование представляет собой многоуровневый и многофункциональный процесс, который нуждается в постоянном обновлении с развитием информационно-телекоммуникационных технологий и введения электронных форм документов в сфере здравоохранения, хотя в настоящее время и поддерживается реализация прав граждан на охрану здоровья и медицинскую помощь. При этом защита персональных данных пациента, хранение и доступ к банку данных медицинской информации напрямую зависят от нормативно-правового регулирования и могут создавать в этой связи правовые риски по отношению как к пациентам, так и медицинским специалистам.

Для снижения уровня указанных рисков и повышения эффективности применения медицинских информационных ресурсов и технологий предлагаем следующие направления совершенствования:

– развитие ИТ-технологий на базе единого информационного пространства медицинской службы ВС РФ с обязательным включением информационных систем военкоматов, военно-медицинских организаций с филиалами и структурными подразделениями, медицинских воинских частей и подразделений;

– введение реестра нормативно-справочной информации, словарей медицинских терминов и реестра электронных документов;

– снижение дополнительных затрат на лечение несвоевременно диагностированных заболеваний, а также затрат, связанных с низким уровнем оперативности предоставления медицинской помощи по причине отсутствия необходимой информации;

– мониторинг и анализ соответствия стандартам оказания медицинской помощи и прогнозирование состояния здоровья пациента;

– снижение затрат времени медицинского персонала на поиск и доступ к необходимой информации о пациенте, работу с трудночитаемыми бумажными медицинскими документами, подготовку учетных и отчетных документов;

– снижение затрат за счет внедрения лучших практик, стандартизации, централизации и сокращения дублирования компонентов вычислительной и телекоммуникационной инфраструктуры в рамках единого информационного пространства в сфере здравоохранения;

– защищенное подключение медицинских организаций при работе в сетях общего доступа.

Заключение. Результаты опроса военно-медицинских специалистов по актуальным проблемным вопросам информационной поддержки системы медицинского обеспечения лиц, имеющих законодательное право на получение бесплатной медицинской помощи в медицинских организациях МО РФ, позволили выделить проблемы системного характера, типичные для состояния системы медицинского обеспечения ВС РФ на настоящий момент в исследуемой области, осуществить их ранжирова-

ние и структурировать с учетом средневзвешенной оценки, а также предложить основные направления по совершенствованию информационной поддержки вышеуказанной системы.

В частности, в законодательстве имеется ряд проблем, связанных с развитием информационно-телекоммуникационных технологий и введением электронных форм документов в сфере здравоохранения, а также правовых рисков как пациентов, так и медицинских работников. Кроме того, наиболее важными проблемами стали вопросы межведомственного взаимодействия в едином информационном пространстве, слабая техническая инфраструктура военно-медицинских организаций, обмен медицинскими данными и нормативная правовая поддержка. Следовательно, необходимы дополнительные усилия по увеличению информационно-правовых, образовательных и научно-исследовательских ресурсов в развитии электронных сервисов, принятию законов новой единой правовой среды информационных цифровых технологий, которые помогут развитию передовых перспективных и приоритетных направлений в сфере здравоохранения.

Таким образом, представленные направления по совершенствованию информационной поддержки являются важнейшими практическими шагами для достижения высокого качества обслуживания лиц, имеющих законодательное право на получение бесплатной медицинской помощи в медицинских организациях МО РФ.

Литература

- Акулин, И.М. Правовые риски реализации закона в вопросах применения информационно-телекоммуникационных технологий и введения электронных форм документов в сфере здравоохранения в деятельности медицинских организаций / И.М. Акулин // Реформы здравоохранения Российской Федерации. Современное состояние, перспективы развития: тез. IV ежегодной конф. с междунар. участием, посвящ. памяти д.м.н. проф. акад. МАНЭБ з.д.н. РФ И.В. Полякова, Санкт-Петербург, 15–16 сентября 2017 г. – СПб.: СПбГУ, 2017. – С. 9.
- Борисов, Д.Н. Методология использования электронных сведений о здоровье в системе охраны здоровья граждан и военнослужащих / Д.Н. Борисов // Наука, образование и инновации: сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. (3 мая 2016 г., г. Саратов). В 4 ч. Ч. 4. – Уфа: МЦИИ ОМЕГА САЙНС, 2016. – С. 75–76.
- Борисов, Д.Н. Методология формирования интегрированной электронной медицинской карты в системе охраны здоровья военнослужащих / Д.Н. Борисов // Влияние науки на инновационное развитие: сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. – СПб., 2016. – С. 130–132.
- Борисов, Д.Н. Основные закономерности состояния здоровья военнослужащих в многолетней динамике и совершенствование подходов к ведению информационно-статистической деятельности в Вооруженных силах Российской Федерации / Д.Н. Борисов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3 (55). – С. 3–7.
- Борисов, Д.Н. Основные направления и опыт использования телемедицинских технологий в военно-медицинской службе / Д.Н. Борисов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2014. – № 11. – С. 16–21.
- Борисов, Д.Н. Основы разработки и опыт эксплуатации типовой медицинской информационной системы военной медицинской службы / Д.Н. Борисов, И.А. Абрамова, А.А. Корнилова // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1 (53). – С. 96–98.
- Борисов, Д.Н. Современные подходы к информатизации медицинского учета и отчетности в войсковом звене медицинской службы ВС РФ / Д.Н. Борисов, Ф.А. Сыроежкин, А.А. Ефремов // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопроф. леч. учреждении: мат. XII Всеросс. науч.-практ. конф. (20–21 апр. 2016 г., г. Санкт-Петербург). – СПб.: ВМА, 2016. – С. 62–63.
- ГОСТ Р 57720-2017. Информационно-телекоммуникационные технологии в образовании. Структура информации электронного портфолио базовая. – Введ. 2017-09-28. – М.: Стандартинформ, 2017. – 20 с.
- Днов, К.В. Применение многомерного скрининга психического здоровья военнослужащих в условиях похода / К.В. Днов [и др.] // Экстремальная деятельность человека. – 2017. – № 2 (43). – С. 43–46.
- Иванов, В.В. Актуальные вопросы использования информационных технологий в медицинском обеспечении войск / В.В. Иванов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2013. – № 6. – С. 8–13.
- Калачёв, О.В. Проблемные вопросы и перспективы развития информационно-телекоммуникационных технологий в медицинской службе Вооруженных сил / О.В. Калачёв [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2014. – № 12. – С. 4–10.
- Карайланов, М.Г. Методические основы организации стационарозамещающих технологий / М.Г. Карайланов [и др.] // Извест. Росс. воен.-мед. акад. – СПб., 2016. – Т. 35, № 4. – С. 12–18.
- Кузнецов, В.В. Системный анализ: учебник и практикум для академического бакалавриата / В.В. Кузнецов [и др.]. – М.: Юрайт, 2018. – 270 с.
- Лемешкин, Р.Н. Проблемные вопросы организации взаимодействия медицинских сил и средств различных министерств и ведомств в Единой государственной системе предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций / Р.Н. Лемешкин [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1 (53). – С. 176–183.
- Мауйлова, А.А. Демографический призыв / А.А. Мауйлова // Коммерсант Review «Инфраструктура и финансы». – 2019. – № 34. – 26 февр.
- Райхман, В.Г. Экспертные методы оценки / В.Г. Райхман, Г.Г. Азгальдов. – М.: Экономика, 1974. – 151 с.
- Ступаков, И. Н. Стратегическое планирование и реформы в здравоохранении: экспертная оценка и системный анализ / И.Н. Ступаков, И.В. Самородская, Н.А. Закачкина // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2003. – № 7 – С. 3–9.
- Субетто, А.И. Квалиметрия / А.И. Субетто. – СПб.: Астероин, 2002. – 288 с.
- Традиционные и компьютерные методы анализа документов в со-циологии: учеб. пособие. – Нижний Новгород: ННГУ, 2010. – 37 с.
- Федюкин, В.К. Квалиметрия. Измерение качества промышленной продукции: учеб. пособие для студентов вузов, обучающихся по специальности 080502 Экономика и упр. на предприятии (по отраслям) / В.К. Федюкин. – М.: КНОРУС, 2009. – 320 с.
- Фомин, В.Н. Квалиметрия. Управление качеством. Сертификация: учеб. пособие для студентов вузов, обучающихся по направлению подгот. дипломиров. специалистов «Стандартизация, сертификация и метрология» / В.Н. Фомин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Ось-89, 2008. – 384 с.
- Что в проектах. Кому и сколько полагается в рублях, метрах и сотках // Росс. газета. – 2019. – № 45 (7803). – 27 февр.
- Шапошников, В.А. Квалиметрия: курс лекций / В.А. Шапошников. – Екатеринбург: УГТУ – УПИ, 2008. – 86 с.

24. Шелепов, А.М. Определение показателей лечебно-эвакуационной характеристики и оценка их влияния на организацию оказания медицинской помощи раненым (больным)

хирургического профиля в военной полевой медицинской организации / А.М. Шелепов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 1 (49). – С. 173–177.

V.S. Belousov, R.N. Lemeshkin, V.A. Blinov, V.D. Bigunets, Pilnik N.M., A.G. Klimzov, A.V. Sinkiewicz

Improvement of information support of a system of medical support of the persons having the legislative right for receiving free medical care in the medical organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation

***Abstract.** The modern system of medical support of the persons having the legislative right to free medical care in the medical organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation cannot be presented without its information support and technologies. It is shown that the management efficiency of a health care system at the different levels (federal, regional, municipal, local) in general is defined by degree and level of their saturation modern computer technologies. At the same time growth of earlier not noted problematic issues of maintenance of medical information resources and technologies is noted. The scientific search of problematic issues of information support of medical support is run. Are defined over the system (health care system problematic issues in scales of the state) and system (problematic issues within the health service of the Armed Forces of the Russian Federation). Over system, problematic issues were evaluated on the basis of an opinion of experts and available references. The tool of the analysis of system problematic issues selected an expert method and qualimetry. It is revealed that versatile problematic issues are characteristic of the system of medical support of the persons having the legislative right to free medical care in the medical organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation. By means of a technique of qualimetry the weighted average assessment of each problematic issue, according to experts was received. Issues of interdepartmental interaction in uniform information space, the weak technical infrastructure of the military-medical organizations, exchange of medical data and normative legal support became the most important problems. All problematic issues, taking into account the received weighted average assessment, were divided into clusters: «normative legal regulation» (82%); «protection of personal data of the patient» (17%); «storage and access to a databank of medical information» (1%). For increase in efficiency of application of medical information resources and technologies, the corresponding directions of improvement are offered.*

***Key words:** information space, medical service, military-medical organizations, problem issues of information support, qualimetry, standard legal support, patient data protection.*

Контактный телефон: 8 (812) 292-34-47; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.А. Кирсанова¹, Д.В. Ковлен², С.В. Долгих¹

Персонализированный подход к организации медицинской реабилитации военнослужащих в санаторно-курортных организациях Министерства обороны Российской Федерации

¹Главное военно-медицинское управление, Москва²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Научно обосновывается целесообразность внедрения персонализированного подхода к организации медицинской реабилитации военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации в санаторно-курортных организациях Министерства обороны Российской Федерации. Установлено, что среди всех силовых ведомств Министерство обороны Российской Федерации располагает наиболее развитой сетью санаторно-курортных организаций. Последняя включает 40 санаториев, 11 домов и баз отдыха, санаторно-курортное лечение в которых ежегодно проходит свыше 200 тысяч военнослужащих, пенсионеров Министерства обороны Российской Федерации и членов их семей, а также лиц гражданского персонала Министерства обороны Российской Федерации. Выявлено, что в структуре пациентов, проходивших медицинскую реабилитацию в военных санаториях в 2018 г., военнослужащие, проходящие военную службу по контракту, и члены их семей составляли 51%, военнослужащие по призыву – 34%, пенсионеры Министерства обороны Российской Федерации и члены их семей – 15%. В группе пациентов, организация и проведение медицинской реабилитации которых осуществлялись с применением персонализированных подходов, медицинская реабилитация была высокоэффективна в 46,2%, умеренно эффективна в 50,9% и низкоэффективна в 2,9% случаев. Указанное распределение достоверно ($p < 0,05$) отличалось от группы сравнения (37,5; 57,3 и 5,2% соответственно). В целом необходимо дальнейшее совершенствование организационных подходов к проведению медицинской реабилитации военнослужащих, пенсионеров Министерства обороны Российской Федерации и членов их семей после лечения в стационарных условиях. Внедрение единых методологических подходов с применением персонализированных технологий организации и проведения медицинской реабилитации позволит существенно повысить эффективность и качество реабилитационных мероприятий, рационально использовать аппаратное оснащение и кадровый потенциал санаторно-курортных организаций в соответствии с профилем заболевания пациента, а также доступность данного вида медицинской помощи для всех категорий пациентов.

Ключевые слова: организация медицинской реабилитации, персонализированная медицина, оценка эффективности реабилитации, военнослужащие Вооруженных сил Российской Федерации, курортология, санаторно-курортное лечение, военные санаторно-курортные организации, физическая и реабилитационная медицина.

Введение. Поддержание и укрепление здоровья военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ), пенсионеров Министерства обороны (МО) РФ и членов их семей является важнейшей задачей системы медицинского обеспечения ВС. Согласно п.1 ст. 16 Федерального закона от 27 мая 1998 г. № 76-ФЗ «О статусе военнослужащих» [7], охрана здоровья военнослужащих обеспечивается созданием благоприятных условий военной службы, быта и системой мер по ограничению опасных факторов военной службы, проводимой командирами во взаимодействии с органами государственной власти.

Важная роль в профилактике последствий опасных факторов военной службы отводится социально ориентированным направлениям военной медицины, в том числе санаторно-курортному лечению и организованному отдыху в ведомственных здравницах. В случае развития заболевания, потребовавшего лечения в стационарных условиях военных госпиталей, возвращение военнослужащего к исполнению

служебных задач в кратчайшие сроки является приоритетной задачей реабилитационной медицины.

Наиболее эффективно восстановление как физического, так и психического здоровья проходит в условиях специализированных санаторно-курортных организаций, в которых применяются не только традиционные природные лечебные факторы, но и сами учреждения оснащены современным высокотехнологическим медицинским оборудованием, а лечение проводят высококлассные специалисты, прошедшие обучение в ведущих клиниках страны.

Медицинская реабилитация (МР) представляет собой комплекс мероприятий, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и/или утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных

нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество [1, 6].

Для санаторно-курортных организаций МО РФ установлен профиль заболеваний, с которыми принимаются больные на МР [5]. Отдельным категориям граждан в соответствии с законодательством МР проводится на безвозмездной основе. Направление больных на МР осуществляется с учетом требований приказа министра обороны РФ от 15 марта 2011 г. № 333 «О порядке санаторно-курортного обеспечения в ВС РФ» [4] и приказа Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации» [3]. Путевки для МР после лечения в стационарных условиях выделяются санаторно-курортными организациями по заявкам, направляемым военно-медицинскими организациями, вместе с которыми также направляются выписка из истории болезни и заключение военно-врачебной комиссии.

Несмотря на эффективно работающую систему МР военнослужащих и иных контингентов МО РФ, актуальным является поиск новых организационных подходов, позволяющих оптимально использовать возможности военных здравниц. Среди наиболее перспективных подходов следует выделить применение персонализированных технологий организации и проведения МР.

Ключевые организационные решения по направлению на МР и ее проведению были приняты в 2013–2018 гг. (упрощение системы направления на МР (из госпиталя сразу в санаторий), минуя этап согласования с Главным военно-медицинским управлением МО РФ, оснащение здравниц необходимым оборудованием, обучение медицинского персонала, получение соответствующих лицензий на осуществление медицинской деятельности и экспертизу временной нетрудоспособности и др.), что привело к значительному увеличению доступности МР в санаториях МО РФ для пациентов.

Вместе с тем система организации МР в ВС РФ не является статичной и планомерно развивается как с учетом меняющейся потребности со стороны военных госпиталей (увеличение объемов), так и с учетом внедрения современных информационных технологий в части оперативного обмена информацией между военно-медицинскими организациями.

В целях реализации персонализированного подхода к организации медицинской реабилитации военнослужащих на базе санаторно-курортного комплекса «Подмосковье» МО РФ по решению Министра обороны РФ создан Центр туризма и отдыха. Основными задачами данного подразделения являются ведение учета курортного фонда, обеспечение функционирования единой персонализированной базы данных пациентов, прием и рассмотрение обращений граждан о предоставлении путевок в санаторно-курортные

организации МО РФ, оказание консультативных услуг по вопросам обеспечения санаторно-курортным лечением. Для развития реабилитационного направления как одного из наиболее востребованных в Центре туризма и отдыха создано подразделение, курирующее вопросы оперативного направления больных после лечения в стационарных условиях в ведомственные здравницы. В режиме реального времени осуществляются консультации и координация врачебного и административного персонала госпиталей по вопросам организации медицинской реабилитации в санаториях с учетом их профиля. Данное решение позволяет снизить нагрузку на административный персонал санаториев в части консультирования по вопросам наличия свободных мест, сроков заездов, уровня оснащения здравниц, используемых восстановительных технологий. Профессиональные же вопросы в части определения тактики ведения больного медицинским персоналом госпиталей и ведомственных здравниц решаются оперативно и напрямую. Таким образом, формируется персонализированный подход при организации МР, что позволяет как сократить сроки направления в ведомственные санатории, так и повысить доступность стационарного лечения за счет четко выстроенной системы координации движения больного из стационара в ведомственную здравницу.

Цель исследования. Научно обосновать целесообразность внедрения персонализированного подхода к организации медицинской реабилитации военнослужащих ВС РФ в санаторно-курортных организациях МО РФ.

Материалы и методы. Обследованы 957 пациентов (552 пациента группы наблюдения и 405 пациентов группы сравнения), проходивших МР (3 этап) в санаторно-курортных организациях МО РФ непосредственно после стационарного лечения в военно-медицинских организациях в 2017–2019 гг.

Пациентам группы наблюдения направление на медицинскую реабилитацию выполняли с применением описанных выше персонализированных организационных технологий, а непосредственно проведение МР осуществляли с использованием индивидуально разработанных персонализированных реабилитационных программ, построенных на основе технологий физической и реабилитационной медицины, включенных в клинические рекомендации [2] и обладающих доказанной эффективностью. Пациентам группы сравнения МР проводилась без применения персонализированных организационных технологий, при этом использовались стандартные программы реабилитации. Продолжительность курса реабилитации в группах достоверно не отличалась и составила $21,1 \pm 1,2$ дня в группе наблюдения и $20,9 \pm 1,4$ дня в группе сравнения. Группы наблюдения и сравнения были сопоставимы по половозрастным характеристикам, тяжести основного заболевания и характеру распределения по группам заболеваний.

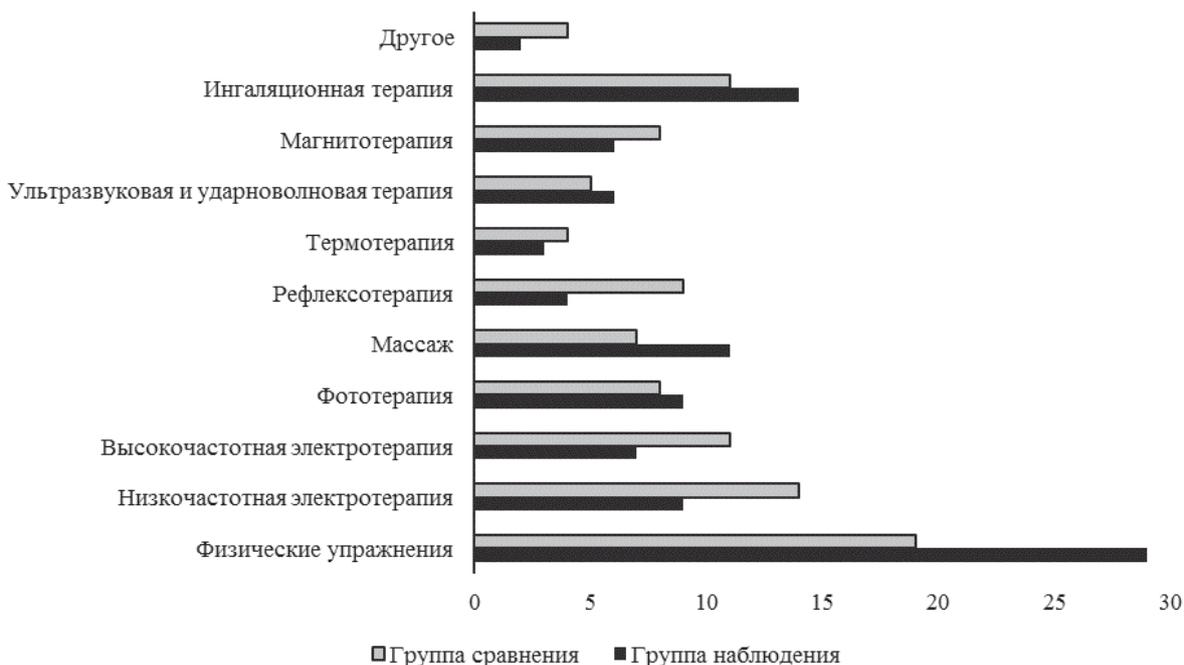


Рис. Структура программ медицинской реабилитации

Оценку эффективности медицинской реабилитации проводили с применением трехкатегориальной шкалы (высокая эффективность, умеренная эффективность, низкая эффективность). Отнесение пациента в соответствующую категорию выполняли на основе применения специальной балльной шкалы, разработанной для каждой нозологической формы и включавшей оценку основных клинических, функциональных и лабораторных показателей, характеризующих течение конкретного заболевания.

Оценку достоверности различий распределения пациентов по категориям эффективности медицинской реабилитации в исследуемых группах осуществляли с использованием многопольных таблиц сопряженности и непараметрического критерия Пирсона χ^2 .

Результаты и их обсуждение. Среди всех силовых ведомств МО РФ располагает наиболее развитой сетью санаторно-курортных организаций. Последняя включает 40 санаториев, 11 домов и баз отдыха, санаторно-курортное лечение в которых ежегодно проходит свыше 200 тыс. военнослужащих, пенсионеров МО РФ и членов их семей, а также лиц гражданского персонала МО РФ.

В последние годы значительно увеличилась востребованность МР. Если в 2012 г. в санаториях МО РФ МР прошли всего 267 пациентов, то в 2018 г. – уже 9,3 тыс. пациентов. Ожидается, что в 2019 г. указанные восстановительные мероприятия пройдут около 10 тыс. пациентов.

За последние 5 лет структура заболеваний у пациентов, проходивших МР в санаториях, претерпела изменения. Так, в 2014 г. на первом месте была патология системы кровообращения (75%), на втором – временные функциональные расстройства костно-

мышечной системы (12%), на третьем – патология органов дыхания (6%).

В последние годы наиболее активно МР проводилась пациентам, страдающим болезнями органов дыхания (2017 г. – 43%, 2018 г. – 33%), на второе место вышли временные функциональные расстройства костно-мышечной системы (2017 г. – 29%, 2018 г. – 28%), на третьем месте оказалась патология системы кровообращения (2017 г. – 13%, 2018 г. – 16%). При этом претерпела изменения и структура контингентов, прошедших МР в санаториях. Так, если в 2014 г. военнослужащие, проходящие военную службу по контракту, и члены их семей составляли 33%, военнослужащие по призыву – 6%, пенсионеры МО РФ и члены их семей – 61%, то в 2018 г. военнослужащие, проходящие военную службу по контракту, и члены их семей составляли уже 51%, военнослужащие по призыву – 34%, а пенсионеры МО РФ и члены их семей – лишь 15%.

Анализ программ медицинской реабилитации показал, что в структуре программ группы наблюдения доля таких технологий физической и реабилитационной медицины, как физические упражнения, массаж, фототерапия и ингаляционная терапия, была выше, чем в группе сравнения. Это является следствием использования в группе наблюдения персонализированных технологий, содержащихся в клинических рекомендациях, обладающих доказанной эффективностью и соответствующих профилю основного заболевания (рис.).

Установлено, что если в группе сравнения МР была высокоэффективна лишь в 37,5% и умеренно эффективна в 57,3% случаев, то в группе наблюдения у 46,2% пациентов отмечена высокая эффективность

проводимых реабилитационных мероприятий, в то время как низкая эффективность МР верифицирована лишь у 2,9% пациентов данной группы, что почти в 2 раза ниже, чем в группе сравнения (табл.).

Указанные различия в распределении пациентов исследуемых групп по категориям эффективности МР достоверны: число степеней свободы равно 2, значение критерия χ^2 составляет 9,056, критическое значение χ^2 при уровне значимости $p=0,05$ составляет 5,991, связь между факторным и результирующим признаками статистически значима ($p<0,05$).

Выводы

1. Необходимо дальнейшее совершенствование организационных подходов к проведению медицинской реабилитации военнослужащих, пенсионеров МО РФ и членов их семей после лечения в стационарных условиях.

2. Внедрение единых методологических подходов с применением персонализированных технологий организации и проведения МР позволит существенно повысить эффективность и качество реабилитационных мероприятий, рационально использовать аппаратное оснащение и кадровый потенциал санаторно-курортных организаций в соответствии с профилем забо-

левания пациента, а также доступность данного вида медицинской помощи для всех категорий пациентов.

Литература

1. Иванова, Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития / Г.Е. Иванова // Consilium Medicum. – 2016. – № 13. – С. 9–13.
2. Пономаренко, Г.Н. Физическая и реабилитационная медицина: клинические рекомендации, основанные на доказательствах / Г.Н. Пономаренко, Д.В. Ковлен. – СПб., 2018. – 48 с.
3. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О Порядке организации медицинской реабилитации» // Росс. газета. Спецвыпуск № 6066 (0). – 2013. – 25 апр.
4. Приказ министра обороны Российской Федерации от 15 марта 2011 г. № 333 «О порядке санаторно-курортного обеспечения в Вооруженных Силах Российской Федерации» // Росс. газета. Федеральный выпуск № 5511 (135). – 2011. – 24 июн.
5. Указания начальника Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации от 17 ноября 2017 г. № 161/1/3/11676нс «О совершенствовании организации медицинской реабилитации». – М.: ГВМУ, 2017. – 38 с.
6. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Росс. газета. Федеральный выпуск № 5639 (263). – 2011. – 23 нояб.
7. Федеральный закон от 27 мая 1998 г. № 76-ФЗ «О статусе военнослужащих» // Росс. газета. – 1998. – 2 июн.

A.A. Kirsanova, D.V. Kovlen, S.V. Dolgikh

Personalized approach to the organization of medical rehabilitation of military personnel in medical resort organizations of the Ministry of defense of the Russian Federation

Abstract. The expediency of introducing of personalized approach to the organization of medical rehabilitation for military personnel of the Armed Forces of the Russian Federation in medical resort organizations of the Ministry of Defense of the Russian Federation was scientifically justified. It has been established that among all security agencies the Ministry of Defense of the Russian Federation has the most developed network of sanatorium-resort organizations. The latter includes 40 sanatoriums, 11 houses and recreation centers, sanatorium-resort treatment in which annually passes over 200 thousand military personnel, pensioners of the Ministry of Defense of the Russian Federation and members of their families, as well as persons of civilian personnel of the Ministry of Defense of the Russian Federation. It was established that in the structure of patients who underwent medical rehabilitation in military sanatoriums in 2018, contract servicemen and members of their families accounted for 51%, conscription soldiers – 34%, pensioners and members of their families – 15%. In the group of patients whose organization and conduct of medical rehabilitation was carried out using personalized approaches, medical rehabilitation was highly effective in 46,2%, moderately effective in 50,9% and low effective in 2,9% of cases. The indicated distribution was significantly ($p<0,05$) different from the comparison group (37,5; 57,3 and 5,2%, respectively). In general, it is necessary to further improve organizational approaches to the medical rehabilitation of servicemen, pensioners of the Ministry of Defense of the Russian Federation and their family members after inpatient treatment. The introduction of common methodological approaches with the use of personalized technologies for organizing and implementation of medical rehabilitation will significantly improve the efficiency and quality of rehabilitation measures, make rational use of hardware and personnel of military medical resort organizations in accordance with the patient's disease profile, and the availability of this type of medical care for all categories patients.

Key words: organization of medical rehabilitation, personalized medicine, assessment of the effectiveness of rehabilitation, military personnel of the Armed Forces of the Russian Federation, balneology, sanatorium-resort treatment, military medical resort organizations, physical and rehabilitation medicine.

Контактный телефон: +7-977-943-15-57; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

С.А. Свистунов, А.А. Кузин, Т.Н. Суборова,
Е.С. Орлова, П.В. Куликов

Особенности и направления профилактики инфекций на этапе оказания специализированной медицинской помощи

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Микробная контаминация раны на этапах медицинской эвакуации является неизбежной даже при соблюдении всех правил асептики и антисептики. Развитие инфекционных осложнений у раненых и пострадавших хирургического профиля повышает риск развития неблагоприятных исходов лечения. Инфекционные осложнения ранений и травм преобладают на этапе оказания специализированной медицинской помощи и являются одной из причин летальных исходов в позднем периоде осложнений травм. Из общего числа погибших от сочетанных и множественных травм 20% умирают от тяжелых повреждений, осложнившихся развитием инфекции. При госпитализации в многопрофильный стационар у пациентов хирургического профиля происходит смена раневой микрофлоры. Профилактика и лечение инфекционных осложнений при боевой хирургической травме являются важнейшими задачами военной медицины. Решение этих задач требует разработки современных подходов к профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в системе этапного лечения раненых и пострадавших. Исследованы 2292 пробы клинического материала, полученные от 640 пациентов с хирургической патологией, находящихся на лечении в многопрофильном стационаре. Установлено, что в 2016–2017 гг. в общем спектре выделенных микроорганизмов преобладали возбудители *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *A. baumannii* и *S. aureus*, значимость которых в развитии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, варьировала в динамике. Полученные данные свидетельствуют об изменчивости этиологической структуры инфекционных осложнений у хирургических пациентов многопрофильного стационара. Выделение микроорганизмов из отдельных биотопов и видов исследуемого клинического материала позволяет прогнозировать формирование устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, специализированная медицинская помощь, инфекционные осложнения, возбудители инфекций, этапы медицинской эвакуации, эпидемиология, микробиологический мониторинг, пациенты.

Введение. Лечебно-эвакуационное обеспечение (ЛЭО) является одним из важнейших видов медицинского обеспечения, основу которого составляет система этапного лечения раненых и пострадавших с эвакуацией их по назначению. Сущность ЛЭО заключается в последовательном и преемственном проведении раненым и пострадавшим необходимых лечебных мероприятий на этапах медицинской эвакуации (ЭМЭ) и в районах чрезвычайных ситуаций в сочетании с дальнейшей эвакуацией в специализированные медицинские организации. Одной из задач ЭМЭ является предупреждение развития осложнений, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Известно, что при госпитализации в многопрофильный стационар у пациентов с развившейся хирургической патологией происходит смена раневой микрофлоры. Так, на догоспитальном этапе в ране преобладает «первичная» микрофлора (клостридии, стафило-, стрепто- и энтерококки, спорообразующие бациллы, коринебактерии и отдельные представители энтеробактерий), а начиная со 2-х

суток, характерным становится доминирование в ране «проблемных» возбудителей, отличающихся высокой резистентностью (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. aureus*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus spp.*, *K. pneumoniae* и др.). Штаммы этих возбудителей адаптированы к госпитальной среде и обладают повышенной вирулентностью [1]. На этапе оказания специализированной медицинской помощи немаловажная роль должна отводиться проведению микробиологического исследования в целях своевременного осуществления комплекса профилактических мероприятий. В связи с этим возникает необходимость разработки и внедрения новых методик ранней диагностики инфекционных осложнений с определением объема микробиологических исследований в каждом конкретном случае. Разрабатываемые методики должны быть несложными в выполнении, высокоспецифичными и чувствительными. Примерами таких методик могут быть создание и использование на практике портативной экспресс-лаборатории или устройства прямой визуализации бактериального

загрязнения раны в режиме реального времени. Проблему профилактики инфекционных осложнений у раненых и пострадавших нельзя сводить только к этиологической расшифровке возбудителей ИСМП. Профилактика должна быть направлена на поиск оптимальных схем применения антибиотиков и исходить из учета факторов риска возможности развития ИСМП, включая мероприятия общего характера, такие как строгое соблюдение асептики и антисептики, совершенствование техники проводимых вмешательств и т. д. [2–5].

Цель исследования. Выявить особенности этиологической структуры инфекционных осложнений у пациентов с тяжелыми ранениями и травмами, определить направления их профилактики на этапе оказания специализированной медицинской помощи.

Материалы и методы. Изучение включало бактериологическое исследование клинического материала, полученного от пациентов хирургического профиля (раненые и пострадавшие) на этапе оказания специализированной медицинской помощи (многопрофильный стационар). Количество обследованных пациентов составило в 2016 г. 379 человек, в 2017 г. – 261. Количество проб клинического материала (кровь, моча, раневое отделяемое, бронхоальвеолярный лаваж и др.) составило в 2016 г. 1226, в 2017 г. – 1026. Кратность исследования клинического материала в среднем составила около 4-х исследований на одного пациента и зависела от профиля отделения. Все манипуляции по отбору материала на исследование производили в стерильные транспортные среды или стерильную посуду с соблюдением правил антисептики, исключающей контаминацию посторонней микрофлорой. Доставка проб в лабораторию и посев осуществлялись в течение 2 часов с момента отбора. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью анализатора «Vitek-2» фирмы «BioMerieux» (Франция).

Результаты и их обсуждение. За 2016–2017 гг. было исследовано 2252 проб клинического материала (1266 – в 2016 г. и 1026 – в 2017 г.) и выделено 2165 микроорганизмов (1183 – в 2016 г. и 983 – в 2017 г.). Анализ результатов бактериологического исследования показал, что в 2016 г. из раневого отделяемого было выделено 38 штаммов микроорганизмов, из мокроты и аспирата трахеобронхиального дерева – 32, из мочи – 26, из крови – 4. В 2017 г. на фоне снижения количества выделенных штаммов микроорганизмов из мочи (n=23) отмечается увеличение количества выделенных штаммов из раневого отделяемого (n=40) и из мокроты и аспирата трахеобронхиального дерева (n=34). Количество выделенных штаммов из крови осталось неизменным (n=4). При этом в общем спектре выде-

ленных микроорганизмов средняя частота обнаружения грамотрицательных бактерий в клиническом материале составила 62%, грамположительных возбудителей – 31%, грибов – 7%. В спектре выделенных микроорганизмов во все годы наблюдения доминировали пять ведущих возбудителей – это микроорганизмы так называемой группы ESKAPE, включающей в себя *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. При сравнении спектра выделенных микроорганизмов отмечался рост *K. pneumoniae* (с 16% в 2016 г. до 26% в 2017 г.), *Acinetobacter baumannii* (с 11% в 2016 г. до 13% в 2017 г.) на фоне снижения *P. aeruginosa* (от 14% в 2016 г. до 13% в 2017 г.), *Enterococcus spp.* (с 13% в 2016 г. до 8% в 2017 г.) и *S. aureus* (с 10% в 2016 г. до 6% в 2017 г.). Заметим, что существует определенная зависимость частоты выделения основных возбудителей от времени пребывания раненого/пострадавшего в стационаре. Изучение микробного пейзажа в 2016–2017 гг. показало, что в первые трое суток преобладали *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* На 4–5-е сутки отмечался рост частоты выделения *K. pneumoniae* при относительном снижении *S. aureus*. В более поздние сроки обследования (13–21-е сутки) лидирующие позиции занимали *Acinetobacter spp.* и *K. pneumoniae*.

В клинической практике выделяют местные, висцеральные и генерализованные формы инфекционных осложнений. Среди висцеральных форм инфекционных осложнений у обследованных пациентов преобладали инфекции дыхательных путей (ИДП) (38%). Инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) составили 24,3%, инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) – 21,8%, бактериемия – 15,9%. Выявлено, что в этиологической структуре возбудителей ИОХВ в 2016 г. преобладали *S. aureus* (21,4%), *P. aeruginosa* (13,3%) и *K. pneumoniae* (10,7%). В 2017 г. отмечается повышение *S. aureus* до 32,6% на фоне относительно стабильного выделения

Таблица 1

Этиологическая структура изолятов, выделенных у пациентов из раневого отделяемого в 2016–2017 гг., %

Микроорганизм	2016 г.	2017 г.
<i>Staphylococcus aureus</i>	21,4	32,6
<i>Enterococcus faecalis</i>	12,5	18,3
<i>Escherichia coli</i>	7,8	14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10,7	10,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,3	7,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	5,2
<i>Proteus mirabilis</i>	1,8	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13,6	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1,1	2
<i>Enterococcus faecium</i>	4,6	1,5
Прочие	3,2	3,3

K. pneumoniae (10,4%) и снижения *P. aeruginosae* (7,7%). В указанном периоде наблюдения произошел рост доли *Enterococcus faecalis* с 12,5% до 18,3% (таблица).

Ведущим висцеральным поражением у раненых и пострадавших были инфекции дыхательных путей. В спектре возбудителей ИДП в 2016 г. преобладали *K. pneumoniae* (20%), *Acinetobacter baumannii* (18%) и *P. aeruginosa* (16%). В 2017 г. произошло увеличение частоты выделения *K. pneumoniae*, значение которого в общем спектре микроорганизмов достигло 31%. В этиологической структуре инфекционных осложнений мочевыводящих путей в 2016 г. преобладало выделение *Enterococcus spp.* (26%), грибов рода *Candida spp.* (18%) и *K. pneumoniae* (16%). В 2017 г. отмечалось увеличение *K. pneumoniae* до 27% и грибов рода *Candida spp.* до 20% на фоне снижения *Enterococcus spp.* до 16%. Установлено, что в этио-логической структуре возбудителей бактериемии у обследованных пациентов в 2016 г. преобладали бактерии вида *Staphylococcus spp.*, среди которых наиболее часто выделялся *S. epidermidis* (28%) и *S. aureus* (18%). В 2017 г. *S. aureus* не выделялся, на фоне чего произошло более чем трехкратное увеличение выделение *K. pneumoniae* (от 16% в 2016 г. до 38% в 2017 г.), грибов рода *Candida spp.* (с 2% в 2016 г. до 11% в 2017 г.) и других энтеробактерий (с 3% в 2016 г. до 27% в 2017 г.). С целью изучения изменений в этиологической структуре ИДП проведен сравнительный анализ частоты выделения основных возбудителей в зависимости от сроков исследования (1–3-е и 5–10-е сутки соответственно). В первом периоде (1–3-е сутки) в этиологии ИДП у обследованных пациентов преобладали *Acinetobacter spp.* и *K. pneumoniae*, а во втором (5–10-е сутки) это соотношение изменилось в сторону увеличения количества выделенных штаммов *P. aeruginosae* и *S. aureus*.

Полученные данные, заключающиеся в динамической изменчивости этиологической структуры ИСМП, свидетельствуют о необходимости проведения систематической этиологической диагностики инфекционных осложнений у пациентов, страдающих хирургической патологией, с целью предотвращения генерализации инфекции и своевременной корректировки антибактериальной терапии. Микробиологический мониторинг инфекционных осложнений у пациентов, страдающих хирургической патологией, является одним из наиболее эффективных инструментов клинико-эпидемиологической диагностики. Он позволяет оценить динамику течения патологического процесса инфекционными осложнениями.

Проведенное исследование наглядно демонстрирует, что профилактика ИСМП на этапе оказания специализированной медицинской помощи является актуальной проблемой. Для её решения

целесообразно оснащать как штатные, так и нештатные лаборатории современным оборудованием для этиологической расшифровки инфекционных осложнений в кратчайшие сроки. Примером нештатных формирований могут быть подвижные санитарно-эпидемиологические группы, создаваемые силами и средствами центров государственного санитарно-эпидемиологического надзора военного округа. Такие группы способны на ранних этапах медицинской эвакуации в кратчайшие сроки выполнить комплекс санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, включая проведение микробиологического мониторинга возбудителей ИСМП.

Заключение. Микробиологический мониторинг инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи у раненых и пострадавших, является одним из наиболее эффективных инструментов клинико-эпидемиологической диагностики. Раненые и пострадавшие должны как можно раньше включаться в микробиологический мониторинг, что позволит активно выявлять первые признаки развития инфекционных осложнений, оценивать этиологическую структуру возбудителей и назначать необходимые антибактериальные препараты с целью своевременной коррекции лечебных мероприятий. При этом на основе изучения динамики частоты выделения возбудителей ИСМП создается возможность для улучшения качества и эффективности эпидемиологического надзора за ИСМП и прогнозирования развития инфекционных осложнений на дальнейших ЭМЭ.

С учетом специфики профилактического обеспечения ЭМЭ целесообразно рассмотреть вопрос о введении в состав этапов медицинской эвакуации специалистов медико-профилактического профиля, оснащенных современным диагностическим оборудованием для проведения микробиологического мониторинга ИСМП, в том числе в полевых условиях.

Литература

1. Асланов, Б.И. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике: федеральные клинические (методические) рекомендации // Б.И. Асланов [и др.]. – М., 2014. – 25 с.
2. Кузин, А.А. Этиологическая структура и пути улучшения профилактики инфекционных осложнений у пациентов с политравмой / А.А. Кузин [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 39–43.
3. Принципы организации мониторинга устойчивости ведущих возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к антимикробным препаратам в лечебно-профилактических медицинских организациях здравоохранения: федеральные клинические рекомендации. – М.: 2014. – 37 с.
4. Семенов, Т.А. Актуальные проблемы ИСМП в многопрофильном стационаре / Т.А. Семенов [и др.] // Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: материалы конгресса. – М., 2017. – С. 38.

5. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: евразийские

клинические рекомендации / под ред. С.В Яковлева [и др.]. – М., 2016. – 144 с.

S.A. Svistunov, A.A. Kuzin, T.N. Suborova, E.S. Orlova, P.V. Kulikov

Features and directions for the prevention of health care-associated infections at the stage of specialized medical care

***Abstract.** Microbial contamination of the wound at the stages of medical evacuation is inevitable even if all the rules of asepsis and antiseptics are observed. The development of infectious complications in the wounded and affected surgical profile increases the risk of adverse treatment outcomes. Infectious complications of wounds and injuries prevail at the stage of specialized medical care and are one of the causes of deaths in the late period of complications of injuries. Of the total number of deaths from combined and multiple injuries, 20% die from severe injuries complicated by the development of infection. At hospitalization in a multidisciplinary hospital in patients with surgical profile is a change of wound microflora. Prevention and treatment of infectious complications in combat surgical trauma are the most important tasks of military medicine. The solution of these problems requires the development of modern approaches to the prevention of infections associated with the provision of medical care in the system of stage treatment of the wounded and injured. 2292 samples of clinical material obtained from 640 patients with surgical pathology who were treated in a multidisciplinary hospital were investigated. In the course of the study it was found that in 2016–2017. *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp* prevailed in the General spectrum of the isolated microorganisms. *A. baumannii* and *S. aureus*), whose significance in the development of infections associated with medical care varied in dynamics. The data obtained indicate the variability of the etiological structure of infectious complications in surgical patients of a multidisciplinary hospital. Isolation of microorganisms from individual biotopes and types of clinical material under study makes it possible to predict the formation of microbial resistance to antibacterial drugs.*

Key words: Health care-associated infections, specialized medical care, infectious complications, pathogens infections, stages of medical evacuation, epidemiology, microbiological monitoring, patients.

Контактный телефон: 8-961-801-57-17; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Эпидемиологическая значимость болезней органов дыхания для военной образовательной организации

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проведен анализ общей заболеваемости в военной образовательной организации за период с 2013 по 2018 г. Оценены уровень, динамика и структура общей заболеваемости военнослужащих по призыву и по контракту военной образовательной организации. Установлено, что наиболее актуальными для военной образовательной организации являются заболевания X класса «Болезни органов дыхания» согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. Выявлено, что в структуре болезней органов дыхания по распространенности преобладает острый синусит, острый тонзиллит и другие болезни, входящие в блок «Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00–J06)» (острый фарингит, острый назофарингит, острый ларингит и трахеит и др.). При этом динамика заболеваемости болезнями органов дыхания военнослужащих по призыву имеет тенденцию к увеличению, а военнослужащих по контракту – к уменьшению. Полагаем, что большая распространенность этих заболеваний в организованных воинских коллективах связана с воздействием комплекса различных факторов, таких как бытовые условия, специфический характер военно-профессиональной деятельности и др. Для улучшения здоровья военнослужащих в военной образовательной организации необходимо уделять равное внимание мероприятиям, направленным как на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные физические и умственные нагрузки) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания, так и на предупреждение возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (вакцинопрофилактика, рационализация режимов труда, отдыха, питания и физической активности). Проведенные исследования создают предпосылки для дальнейшей целенаправленной оптимизации системы эпидемиологического надзора за болезнями органов дыхания и совершенствования профилактических мероприятий.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, здоровье военнослужащих, заболеваемость военнослужащих, военная образовательная организация, эпидемиологический анализ, эпидемиологическая обстановка, структура и динамика заболеваемости, военно-эпидемическая значимость, острые респираторные инфекции.

Введение. Согласно официальным статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ), за последние несколько лет наблюдается устойчивая тенденция к росту общей и первичной заболеваемости по всем категориям болезней органов дыхания (БОД) [5, 6, 9]. Так, за период с 2000 по 2016 г. в РФ зарегистрировано около 800 тыс. новых случаев подобной патологии [6, 9]. В течение последних 5 лет общая и первичная заболеваемость БОД возросла в среднем на 5% и в 2017 г. составила 40357,2 и 35356,6 на 100 тыс. населения соответственно [5–7]. Доля заболеваний органов дыхания в структуре общей заболеваемости населения достигает 25%, а уровень заболеваемости существенно превосходит аналогичные показатели для других классов болезней [6, 9]. В структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности БОД также занимают лидирующую позицию и составляют 40,3%, или 7871646 из 19531542 случаев согласно статистическим данным на 2016 г. [6, 9]. Среди всей регистрируемой патологии военнослужащих заболеваемость БОД занимает первое место, что подтверждает актуальность данной проблемы и

для медицинской службы Вооруженных сил (ВС) РФ [1, 3, 4, 8].

Доля БОД в структуре общей заболеваемости военнослужащих по призыву и по контракту по РФ составляет 60% и 49% соответственно [1]. Среднегодовой показатель уровня общей заболеваемости по классу X военнослужащих по призыву и по контракту за период с 2003 по 2016 г. находился на уровне 889,1‰ и 435,7‰ соответственно. Кроме того, БОД у военнослужащих по призыву и по контракту имеют высокие показатели медицинской значимости (уровень динамического диспансерного наблюдения – 64,5‰ и 20,1‰ соответственно) и социально-экономического ущерба в структуре общей заболеваемости (уровень госпитализации – 537,1‰ и 97,5‰, уровень трудопотерь – 5242‰ и 1477‰ соответственно) [4].

В связи с этим все большую актуальность приобретают научные исследования, направленные на изучение клинико-эпидемиологических и этиологических особенностей различных заболеваний, в том числе органов дыхания, а также оптимизация и целенаправленное совершенствование системы эпидемиологического надзора в ВС РФ [2].

Цель исследования. Провести эпидемиологический анализ заболеваемости болезнями органов дыхания военнослужащих по призыву и по контракту военной образовательной организации.

Материалы и методы. Для исследования заболеваемости проанализированы сведения из годовых медицинских отчетов о состоянии здоровья военнослужащих и деятельности медицинской службы военной образовательной организации (ВОО) по форме 3/МЕД за период с 2013 по 2018 г. При анализе результатов учитывалась общая заболеваемость, общая заболеваемость по классу X «Болезни органов дыхания» в соответствии с Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10). В ходе исследования изучались и анализировались структура и многолетняя динамика общей заболеваемости БОД наблюдаемой группы военнослужащих ВОО за период с 2013 по 2018 г. В результате проведенного анализа выявлена военно-эпидемиологическая значимость БОД для ВОО за исследуемый период.

Для анализа и статистической обработки полученной информации использованы современные информационные системы и компьютерные программы. Для прогнозирования динамики изучаемых параметров, в частности для осуществления методов прогнозного моделирования эпидемиологической ситуации, использовали метод линейной регрессии с графическим описанием линии тренда.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что за период с 2013 по 2018 г. общая заболеваемость X класса «Болезни органов дыхания» военнослужащих по призыву и контракту ВОО по среднемноголетним данным занимает первое ранговое место. Среднемноголетний уровень (СМУ) общей заболеваемости БОД у военнослужащих по призыву составляет 2183,8‰, а у военнослужащих по контракту – 639,8‰ (доля от всей заболеваемости составляет 60,8% и 33,5% соответственно). На втором месте – XIII класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани»: 386,7‰ у военнослужащих по призыву и 326,1‰ у военнослужащих по контракту (доля от всей заболеваемости – 10,8% и 17,1% соответственно). Третье место у военнослужащих по призыву занимает XII класс «Болезни кожи и подкожной клетчатки» – 343,2‰, а у военнослужащих по контракту – IX класс «Болезни системы кровообращения»: 206,1‰ (доля от всей заболеваемости – 9,5 и 10,8% соответственно), рисунки 1, 2.

При оценке показателей общей заболеваемости БОД наибольший СМУ как у военнослужащих по призыву, так и у военнослужащих по контракту ВОО наблюдается для блока «Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00–J06)». Он составляет 1933,9‰ у военнослужащих по призыву и 533,7‰ у военнослужащих по контракту (доля от всей заболеваемости БОД – 88,6% и 83,6% соот-

ветственно). На втором месте по уровню общей заболеваемости у военнослужащих по призыву – блок «Грипп и пневмония (J10–J18)» – 136,1‰ (доля от всей заболеваемости БОД – 6,2%), а у военнослужащих по контракту – блок «Другие болезни верхних дыхательных путей (J30–J39)» – 62,7‰ (доля от всей заболеваемости БОД – 9,8%). Третью позицию у военнослужащих по призыву занимает блок «Другие болезни верхних дыхательных путей (J30–J39)» – 91,3‰ (доля от всей заболеваемости БОД – 4,2%), а у военнослужащих по контракту – блока «Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей (J20–J22)» – 19,6‰ (доля от всей заболеваемости БОД – 3,1%), рисунок 3.

При анализе многолетней динамики общей заболеваемости БОД военнослужащих по призыву ВОО имеется среднемноголетний темп прироста +5,9%, прогноз заболеваемости на следующий год составляет 2149,3‰. У военнослужащих по контракту ВОО среднемноголетний темп снижения составляет –8,8%, прогноз на следующий год – 451,0‰ (рис. 4).

Наибольший вклад в общую заболеваемость БОД как у военнослужащих по призыву, так и по контракту вносит блок «Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00–J06)», а именно острый синусит, острый тонзиллит и другие болезни, входящие в этот блок (острый фарингит, острый назофарингит, острый ларингит и трахеит и др.). У военнослужащих по призыву и по контракту они в среднем составляют 94,2% от всех заболеваний БОД. Доля заболеваемости гриппом в среднем составляет менее 1%. Доля заболеваемости пневмонией у военнослужащих по призыву и по контракту в среднем составляет 5,7% (рис. 5).

Заключение. Выявлено, что наиболее актуальными для ВОО являются заболевания X класса «Болезни органов дыхания». В структуре БОД по распространенности преобладает острый синусит, острый тонзиллит и другие болезни, входящие в блок J00–J06 класса X (острый фарингит, острый назофарингит, острый ларингит и трахеит и др.). Динамика общей заболеваемости БОД военнослужащих по призыву имеет тенденцию к увеличению, а военнослужащих по контракту – к уменьшению. Полагаем, что большая распространенность этих заболеваний в организованных воинских коллективах связана с воздействием комплекса различных факторов, таких как бытовые условия, специфический характер военно-профессиональной деятельности и др.

Для улучшения здоровья военнослужащих ВОО необходимо уделять равное внимание мероприятиям, направленным как на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные физические и умственные нагрузки) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания, так и на предупреждение возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (вакцинопро-

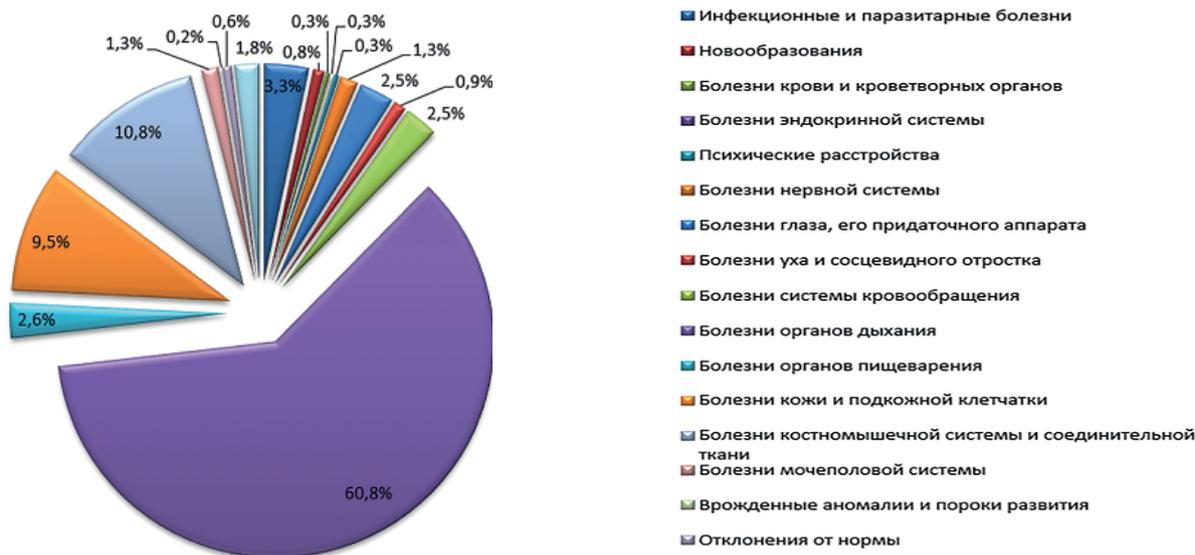


Рис. 1. Структура общей заболеваемости по классам болезней военнослужащих по призыву ВОО по среднемуголетним данным за период с 2013 по 2018 г.

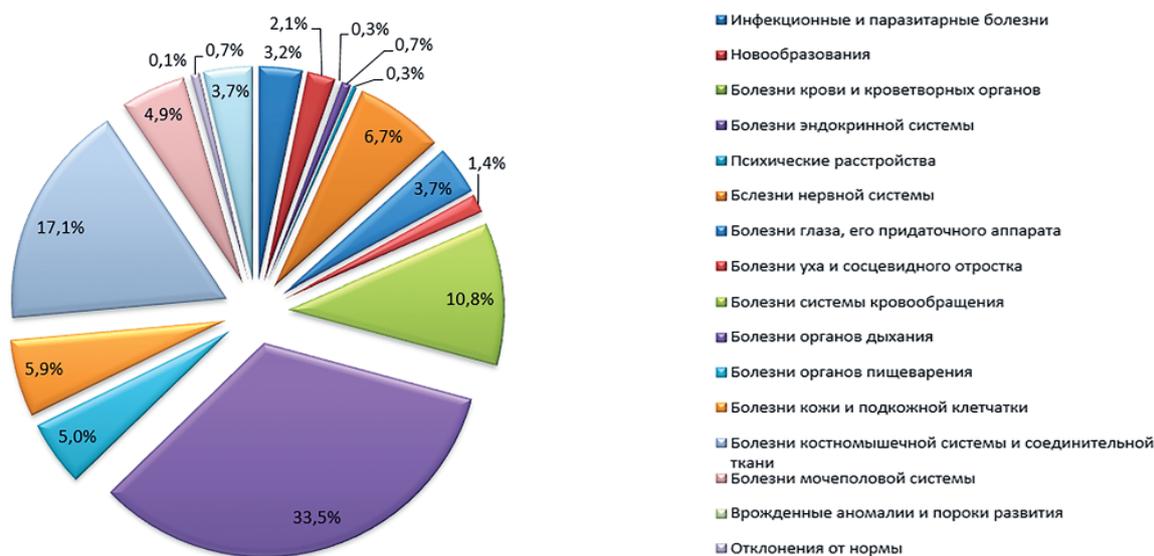


Рис. 2. Структура общей заболеваемости по классам болезней военнослужащих по контракту ВОО по среднемуголетним показателям за период с 2013 по 2018 г.

филактика, рационализация режимов труда, отдыха, питания и физической активности).

Литература

1. Азаров, И.И. Санитарно-эпидемиологическая обстановка в Вооружённых силах Российской Федерации / И.И. Азаров, Б.И. Бутаков, Б.И. Жолус // Вестн. Росс. воен. мед. акад. – 2017. – № 1. – С. 147–155.
2. Акимкин, В.Г. Научно-организационные и эпидемиологические аспекты обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия военнослужащих в современных условиях / В.Г. Акимкин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – Вып. 6. – С. 10–17.
3. Гладинец, И.В. О влиянии показателей обеспеченности медицинской службы внутренних войск Министерства внутренних дел России на заболеваемость военнослужа-

щих болезнями органов дыхания / И.В. Гладинец [и др.] // Курский научн.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – 2016. – № 2. – С. 11–14.

4. Григорьев, С.Г. Медико-статистические показатели состояния здоровья военнослужащих Вооружённых сил Российской Федерации (2003–2016 гг.): монография / С.Г. Григорьев, В.И. Евдокимов, П.П. Сивашенко. – СПб.: Политехника-сервис, 2017. – 119 с.
5. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Ч. II / А.В. Поликарпов [и др.]. – М., 2018. – С. 91–92.
6. Здравоохранение в России. 2017: статистический сборник / под ред. Н.С. Бугаковой [и др.]. – М.: Статистика России, 2017. – 170 с.
7. Муравицкая, М.Н. Анализ структуры болезней органов дыхания на амбулаторно-поликлиническом этапе / М.Н.

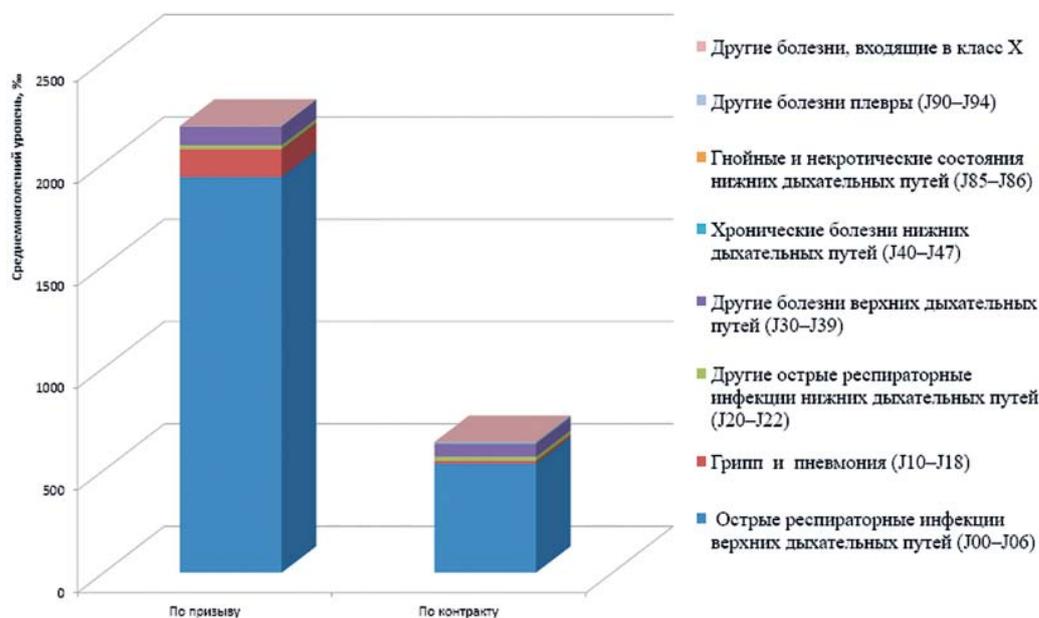


Рис. 3. Структура общей заболеваемости БД военнослужащих по призыву и по контракту ВОО за период с 2013 по 2018 г.

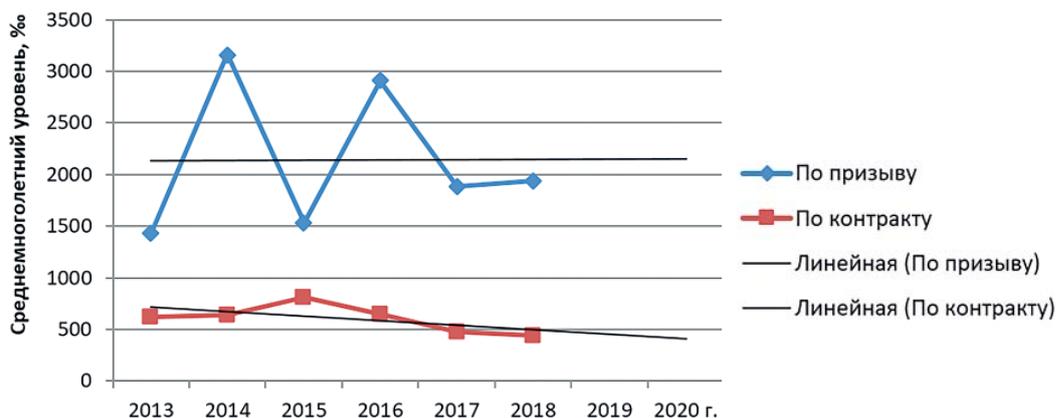


Рис. 4. Многолетняя динамика общей заболеваемости БД военнослужащих по призыву и по контракту ВОО за период с 2013 по 2018 г. (на 1000 чел.)

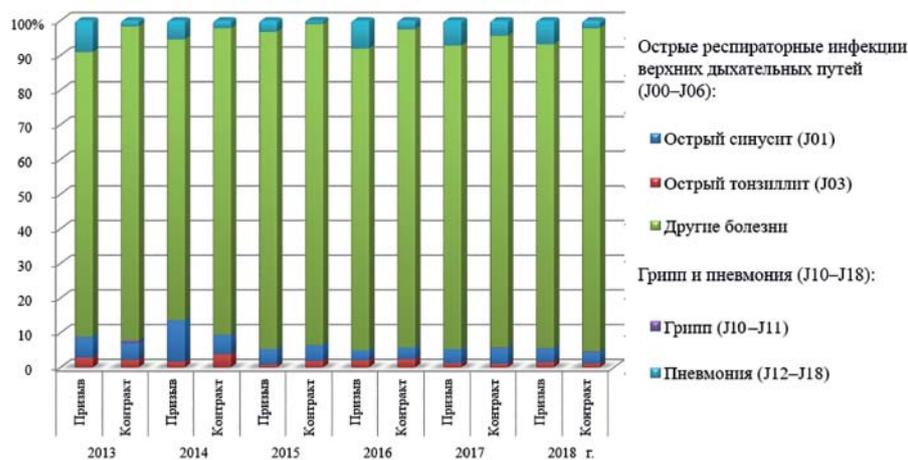


Рис. 5. Структура заболеваемости блоков J00–J06 и J10–J18 БД военнослужащих по призыву и контракту ВОО за период с 2013 по 2018 г.

Муравицкая [и др.] // Научн.-практ. журн. – 2018. – № 74. – С. 40–43.

8. Николенко, Е.Е. Внебольничные пневмонии у военнослужащих: проблемы и пути их решения / Е.Е. Николенко //

Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – Вып. 59, № 1. – С. 66–69.

9. Россия в цифрах. 2018: краткий статистический сборник / под ред. А.Е. Суринова [и др.]. – М.: Статистика России, 2018. – 522 с.

V.N. Emelyanov, A.A. Kuzin, D.V. Tovpeko

Epidemiological significance of respiratory diseases for military educational organization

Abstract. *The analysis of the general morbidity in the military educational organization for the period from 2013 to 2018 has been carried out. The level, structure and dynamics of the general morbidity of conscripts and under the contract of the military educational organization have been evaluated. It has been established that the most relevant for the military educational organization are diseases of the chapter X «Diseases of the respiratory system» according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision. It was revealed that acute sinusitis, acute tonsillitis and other diseases belonging to block «Acute upper respiratory infections (J00–J06)» (acute pharyngitis, acute nasopharyngitis, acute laryngitis and tracheitis, etc.) prevail in the structure of respiratory diseases. At the same time, the dynamics of the incidence of diseases of the respiratory organs of conscript servicemen tends to increase, and contracted servicemen tend to decrease. We believe that the high prevalence of these diseases in organized military squad is associated with the impact of a complex of various factors, such as living conditions, the specific nature of military professional activities, etc. To improve the health of military personnel in a military educational organization, it is necessary to pay equal attention to measures aimed at eliminating severe risk factors that under certain conditions (stress, weakened immunity, excessive physical and mental stress) can cause, aggravate, and recurrence of the disease, and to prevent the occurrence and risk factors influence the development of disease (vaccinal, rationalization of labor conditions, leisure, nutrition and physical activity). The conducted studies create prerequisites for further targeted optimization of the system of epidemiological surveillance of respiratory diseases and the improvement of preventive measures.*

Key words: *respiratory system diseases, health of military personnel, incidence of military personnel, military educational organization, epidemiological analysis, epidemiological situation, structure, dynamics of disease, the military significance of the epidemic, acute respiratory infections*

Контактный телефон: +7-981-940-65-75; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.В. Цоколов¹, А.А. Благинин², А.Я. Фисун²

Авиамедицинская эвакуация пациентов, страдающих патологией систем кровообращения и дыхания

¹1409-й Военно-морской клинический госпиталь, Калининград²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Система медицинского обеспечения полетов государственной авиации, сложившаяся за 110 лет авиационной медицины, обеспечивает прежде всего сохранение профессиональной работоспособности летного состава. В настоящий момент система включает три обязательных этапа: ежегодное медицинское освидетельствование, динамический врачебный контроль в межкомиссионный период и предполетный медицинский осмотр. Строгое соблюдение всех медицинских правил позволяет исключить случаи нарушения профессиональной работоспособности, а также развития патологических состояний у летчиков в процессе летной работы. Вместе с тем самолеты и вертолеты государственной авиации все чаще используются не только для перевозки личного состава, но и для эвакуации людей из зоны стихийных бедствий, при террористической угрозе и в иных неотложных ситуациях. В этом случае решение об эвакуации пациентов, страдающих патологией систем кровообращения и дыхания, принимает врач, осуществляющий медицинское обеспечение полетов. Однако бывают ситуации, при которых авиамедицинская эвакуация пациентов осуществляется без сопровождения медицинским персоналом. Существующие заболевания систем кровообращения и дыхания достаточно разнообразны и встречаются у большого количества пассажиров авиационного транспорта, в особенности у лиц пожилого возраста. Рост популярности погружений под воду как одного из видов досуга также требует внимательного отношения к вопросам безопасного перелета таких лиц в ближайшем временном промежутке после выполнения погружений. Мировой опыт авиаперевозки лиц, страдающих различной патологией, заключается в наличии рекомендаций для таких пациентов от всевозможных врачебных сообществ, однако нет единого взгляда на эти вопросы. Исходя из этого следует выработать определенные стандарты медицинского обеспечения авиамедицинской эвакуации.

Ключевые слова: медицинское обеспечение полетов, авиамедицинская эвакуация, патология систем кровообращения и дыхания, кислородное обеспечение, классическая гипоксическая проба, гипоксическая высотная проба, высотная декомпрессионная болезнь, рекомпрессия.

В мире каждый год до 1 миллиарда человек пользуются авиационным транспортом, имеющим неоспоримые преимущества перед другими видами транспорта. Общее увеличение числа пассажиров, наряду с общемировой тенденцией увеличения доли людей старшего возраста в популяции, уже сейчас привело к значительному увеличению количества пожилых авиапассажиров, многие из которых имеют хронические заболевания. При этом пациенты часто задают вопросы (адресованы эти вопросы, как правило, к их лечащим врачам) о возможности совершения авиаперелетов и о том, чего конкретно им следует опасаться и избегать. На эти, казалось бы, простые вопросы нет простого и лаконичного ответа, часто они оказываются вне сферы общеврачебных компетенций, и для ответа на них требуются специальные знания, в ряде случаев они остаются нерешенными в должной мере.

В доступной отечественной литературе такой информации найти не удалось. Наиболее полно данные о возможности совершения перелетов приводятся лишь в нескольких зарубежных источниках [6, 7], в том числе в рекомендациях Medical Information Form For Air Travel и Medical Information Form (медицинские информационные формы для авиапутешественников) [19]. Анализ публикаций в открытой печати позволил выделить наиболее важные в практическом плане аспекты, которые следует знать и принимать во внимание в случае возникновения необходимости

совершать авиаперелеты пациентам, страдающим различной патологией систем кровообращения и дыхания.

Прежде чем начинать обсуждение конкретных патологических состояний, следует обратить внимание на важный момент. Заболевание или даже смерть, зарегистрированные в полете, необязательно являются следствием полета или перенесенной стрессовой ситуации на необходимость совершения авиаперелета. Врачи должны учитывать, что при таком большом количестве путешествующих людей и таком большом количестве «налета часов», медицинские случаи в большинстве своем могут рассматриваться, скорее всего, как случайные, а не истинно спровоцированные перелетом.

В практическом смысле наибольшие усилия по профилактике развития патологических состояний во время и после выполнения авиаперелета, способных оказать негативное влияние на жизнь и здоровье человека, следует сконцентрировать на следующих видах патологий: патология системы кровообращения и патология органов дыхания.

Обе группы патологических состояний чаще связаны с недостаточным насыщением крови кислородом и, как следствие, с кислородным голоданием органов и тканей. В этой связи предлагаемые способы борьбы с кислородным голоданием ограничиваются либо запретом на авиаперелет, либо проведением

медицинской оксигенации во время всего полета. С целью объективной оценки необходимости проведения медицинской оксигенации в полете существует гипоксическая проба (ГП).

Классическая ГП является «золотым стандартом» для изучения потенциально возможной гипоксемии у взрослых за рубежом в настоящее время [9]. Данная проба [18] включает в себя вдыхание 14–15% кислорода и влияет на сатурацию крови, оцениваемую при пульсоксиметрии (SpO_2) на протяжении 20-минутного периода [16–18]. Если SpO_2 остается больше 85%, пациент рассматривается как «пригодный для полета», тогда как с сатурацией менее 85% он является «непригодным», и ему рекомендовано дополнительное кислородное обеспечение во время полета.

В первоначальных рекомендациях предполагалось, что при падении SpO_2 до уровня менее 85% во время проведения пробы терапия кислородом во время полета является обязательной. Однако в последнее время в соответствии с рекомендациями British Thoracic Society (BTS) [10] предполагается поддержка кислородом во время полета при снижении SpO_2 менее 90% во время проведения ГП. В качестве технической основы для проведения ГП могут быть использованы гипоксикаторы, аппараты, позволяющие получать дыхательные газовые смеси с заданным содержанием кислорода [11].

Одним из наиболее простых способов, позволяющих определить ожидаемую потребность в дополнительном использовании кислорода в полете, является оценка уровня насыщения гемоглобина кислородом в артериальной крови (SaO_2) – сатурации крови кислородом (таблица).

Патология системы кровообращения. Гипобарическая гипоксия (т. е. гипоксия вследствие снижения парциального давления кислорода (PaO_2) на высоте) является серьезной проблемой для лиц с патологией системы кровообращения. В герметичной кабине самолета поддерживается давление, эквивалентное высоте 8000 футов (2438 м), PaO_2 – 108 мм рт. ст. (на высоте уровня моря $PaO_2 = 159$ мм рт. ст.). Это коррелирует с PaO_2 в артериальной крови, равным 50–60 мм рт. ст. у людей с нормальным исходным показателем PaO_2 .

Таблица

Показания к дополнительному обеспечению кислородом в полете в зависимости от уровня SaO_2

Состояние пациента на земле (на уровне моря)	Рекомендации по использованию ингаляции медицинским кислородом во время полета*
$SaO_2 > 93\%$ Может пройти 50 м без одышки	Не потребуются
$SaO_2 = 89–92\%$	Может потребоваться
$SaO_2 < 88\%$	Обязательно потребуются

Примечание: * – в баллоне объемом 3,2 л (при давлении 15 МПа) расчетный объем кислорода достигает 480 л; при кислородном потоке порядка 2 л/мин одного баллона будет достаточно для авиаперелета продолжительностью 240 мин (4 ч).

Пациенты с заболеваниями системы кровообращения до определенного момента способны компенсировать степень гипоксии на высоте полета за счет повышения минутного объема дыхания, в основном за счет повышения объема вдоха. Первичным ответом сердца на гипоксию обычно является легкая тахикардия, что приводит к увеличению потребления O_2 миокардом [16]. У пациентов с ограниченным кардиальным резервом на высоте уменьшается доставка кислорода к тканям, возникающая тахикардия может приводить к появлению симптомов сердечной недостаточности и декомпенсации адаптационных возможностей организма человека. В ряде случаев таким пациентам может потребоваться оксигенация медицинским кислородом.

Показаниями к проведению медицинской оксигенации во время авиаперелетов при сердечно-сосудистой патологии являются:

- исходное использование кислорода на земле;
- сердечная недостаточность по New York Heart Association класс III–IV либо уровень PaO_2 менее 70 мм рт. ст. [12];
- стенокардия III–IV функционального класса по классификации Canadian Cardiovascular Society [13];
- цианотические врожденные пороки сердца;
- первичная легочная гипертензия;
- другие сердечно-сосудистые заболевания, связанные с гипоксемией в состоянии покоя.

Большинство пациентов, у которых диагностирована стенокардия напряжения, могут безопасно совершать перелет настолько долго, насколько они способны соблюдать рекомендации по амбулаторному лечению, несмотря на физиологические изменения при подъеме на высоту. Лечащий врач должен напомнить таким пациентам, что волнение и стресс от перелета могут ускорять появление у них симптомов заболевания ввиду ограниченного резерва организма. При этом необходимо помнить, что нестабильная стенокардия является абсолютным противопоказанием к авиаперелету.

Противопоказаниями к авиаперелетам при сердечно-сосудистой патологии являются:

- неосложненный инфаркт миокарда давностью до 2–3 недель;
- осложненный инфаркт миокарда давностью до 6 недель;
- врожденные пороки сердца, тяжелые, декомпенсированные;
- не поддающаяся коррекции артериальная гипертензия;
- аортокоронарное шунтирование (АКШ) активностью до 10–14 дней;
- цереброваскулярные эпизоды давностью до 2 недель;
- не поддающаяся коррекции желудочковая и наджелудочковая тахикардия;
- синдром Эйзенмейгера;
- клапанная патология сердца с тяжелыми клиническими проявлениями.

Однако даже пациенты, допущенные к перелету, должны соблюдать ряд специфических рекомендаций:

1. Быть обеспечены достаточным количеством кардиологических препаратов на время всего перелета, включая нитроглицерин для сублингвального приема; все необходимые препараты должны храниться в ручной клади в салоне самолета.

2. Иметь при себе отдельно список лекарственных препаратов с указанием периодичности их приема, дозировок на тот случай, если лекарства будут утеряны.

3. Отрегулировать интервал приема лекарств для того, чтобы сохранялась поддерживающая доза препарата при пересечении временных поясов.

4. Иметь при себе копию последней электрокардиограммы (ЭКГ).

5. Иметь при себе документы на кардиостимулятор, если таковой установлен у пациента; ЭКГ должна быть сделана с воздействием или без воздействия магнита.

6. Сообщить все, что касается индивидуальных/особых потребностей, таких как диета, медицинский кислород, кресло-каталка и др., и рассматривать вопрос о специальных требованиях к посадочному месту, таких как место ближе к выходу или близость к туалетной комнате.

7. Быть ограничены в ненужных перемещениях, особенно в полете.

8. Иметь выбор удобного времени между стыковочными рейсами.

9. Иметь возможность обсуждения применения медицинского кислорода в полете, в случае если у пациента установлен II–IV класс стенокардии либо исходно в состоянии покоя регистрируется гипоксемия [22].

Ниже приводится перечень основных нозологических форм заболеваний системы кровообращения с обоснованием возможности совершения полета либо противопоказаний к таковому:

1. Стенокардия – если нет стенокардии в состоянии покоя, и пациент может пройти 50 м со средней скоростью без одышки или без болей в грудной клетке, симптомы заболевания хорошо контролируются лекарственными препаратами, можно осуществлять перелет без кислородной поддержки. В противном случае во время полета рекомендуется использовать O_2 (2 л/мин). При нестабильной или тяжелой стенокардии (когда пациент не способен выполнять никакую нагрузку без ощущения дискомфорта или у него диагностирована стенокардия в покое) пациенты должны путешествовать только в случае крайней необходимости с кислородной поддержкой и на инвалидном кресле. Во всех случаях пациенты должны иметь при себе в ручной клади необходимые лекарственные препараты.

2. Инфаркт миокарда (ИМ) – все пациенты подразделяются на группы низкого, среднего и высокого риска, в соответствии с рекомендациями BTS.

Высокий риск – фракция выброса (ФВ) <40% с симптомами и признаками сердечной недостаточности, требующими дальнейшего обследования/реваску-

ляризации или плановой терапии. У таких пациентов перелет не может быть одобрен до тех пор, пока их состояние не стабилизируется.

Умеренный риск – отсутствуют признаки сердечной недостаточности или провоцируемой ишемии, а также аритмия, ФВ >40%: перелет откладывается на 10 дней.

Низкий риск – первый сердечный приступ, возраст <65 лет, успешно проведенная реперфузия, ФВ >45%, отсутствуют осложнения, и не требуется дальнейшее обследование или интервенционное вмешательство: перелет возможен через 3 дня. Вместе с тем пациенты не должны быть допущены к полету при ИМ сроком <3 дней, если нет сопровождающего медицинского работника, если нет кислородной поддержки и не устранены препятствия для выполнения неотложных медицинских мероприятий.

3. Сердечная недостаточность – могут путешествовать в случае поддающейся контролю и стабильной хронической сердечной недостаточности. Оценка адекватности контроля – могут проходить 50 м и подниматься на 1 лестничный пролет без одышки или болей в грудной клетке на высоте уровня моря. Пограничные случаи могут потребовать использования O_2 во время полета и/или медицинского сопровождения. Пациенты с одышкой/болями в грудной клетке в покое или неспособные выполнять любые физические нагрузки без дискомфорта или появления клинических симптомов летать не должны. В таких случаях разумно перенести полет на 6 недель с момента регистрации эпизода острой сердечной недостаточности.

4. Тромбоз глубоких вен – ≥ 5 дней, если показатели свертываемости крови стабильные.

5. Тромбоэмболия – ≥ 5 дней, если показатели свертываемости стабильные, общее состояние адекватное, а сатурация крови кислородом на «уровне моря» в норме.

6. Установленный кардиостимулятор или имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы – ≥ 2 дней, если нет осложнений, нет пневмоторакса.

7. Ангиография – ≥ 24 ч, если нет осложнений и общее состояние стабильное.

8. Ангиопластика с/без стентирования – ≥ 2 дней, если нет осложнений.

9. Большие кардиологические операции, например АКШ, оперативные вмешательства на клапанах сердца, транспозиция, исправление дефектов межпредсердной перегородки/дефекта межжелудочковой перегородки – ≥ 10 дней, если нет симптомов, нет осложнений в период выздоровления и по данным рентгенографии грудной клетки исключен пневмоторакс. После АКШ уровень гемоглобина ≥ 90 г/л.

10. Цианотические врожденные пороки сердца – если имеются симптомы в покое или при любом уровне физической активности, перелет возможен только в случае крайней необходимости – с кислородной поддержкой со скоростью 2 л/мин.

11. Артериальная гипертензия – не должны летать, если гипертония тяжелая и не поддается медикаментозному контролю.

Патология системы дыхания. Предварительная консультация пациентов пульмонологического профиля, нуждающихся в авиамедицинской эвакуации, зависит от:

- типа, обратимости, функциональной тяжести легочного расстройства;
- оценки толерантности к высоте и безопасности для пациента;
- ожидаемой высоты полета и его продолжительности.

У пациентов со значительными кардиопульмональными заболеваниями даже небольшая степень гипоксии может приводить к состояниям, требующим коррекции путем оксигенации медицинским кислородом. Основной проблемой при авиамедицинской эвакуации будет определение тех пациентов, кому кислородное обеспечение потребуется в обязательном порядке.

Нарушенная функция легких (жизненная емкость легких, скорость выдыхаемого потока воздуха и диффузионная способность менее 50% прогнозируемой) указывает на то, что легочные резервы снижены и таким пациентам показано дальнейшее обследование. Определение газового состава артериальной крови является единственным наиболее информативным тестом, поскольку PaO_2 считается наилучшим предиктором высотного PaO_2 и переносимости самого авиаперелета. Стабильный показатель PaO_2 на высоте уровня моря более чем 70 мм рт. ст. считается адекватным в большинстве случаев [13, 14, 17], но и меньшие значения PaO_2 могут эффективно корректироваться путем применения во время полета медицинского кислорода [9, 17, 24]. Повышение уровня артериального PaO_2 (гиперкапния) указывает на плохой легочной резерв и повышенный риск на высоте даже в условиях кислородотерапии.

За рубежом применяется простая в практическом отношении проба «фитнес-полет», позволяющая врачу понять, способен ли пациент пройти 50 ярдов (457,7 м) в нормальном темпе или подняться на один этаж по лестнице без появления одышки. Однако окончательное решение должно быть основано также и на таких показателях, как высота над уровнем моря аэропорта вылета, продолжительность маршрута, расстояние, анамнез предыдущих авиаперелетов.

Более сложной пробой для оценки возможностей выполнения авиамедицинской эвакуации является гипоксическая высотная проба – *Nuroxia altitude simulation test*. Она позволяет оценить у пациентов уровень PaO_2 при вдыхании смеси газов, имитирующих показатели воздуха в кабине самолета на высоте (85% N_2 и 15% O_2). Если PaO_2 оказывается низким (<55 мм рт. ст.), эвакуация должна проводиться с обязательной ингаляцией медицинским кислородом.

Большинство лиц, которым требуется дополнительное кислородообеспечение во время авиамедицинской эвакуации, являются пациентами, страдающими хроническими легочными заболеваниями, такими как бронхит, эмфизема, бронхоэктазы,

хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и легочная гипертензия.

При вынесении заключения о возможности использования авиационного транспорта для эвакуации пациентов с патологией органов дыхания целесообразно учитывать следующие положения:

1. Пневмония – пациенты не должны перевозиться авиационным транспортом до тех пор, пока пневмония полностью не разрешится (нет спонтанной одышки, отсутствие кашля или кашель минимально выраженный).

2. ХОБЛ, эмфизема, легочной фиброз, плеврит, гемоторакс – пациенты не должны перевозиться авиационным транспортом, если до настоящего момента не разрешилось полностью недавнее обострение, присутствует цианоз на высоте уровня моря (на земле), несмотря на поддержку O_2 или при $PaO_2 < 55$ мм рт. ст. Поддержка кислородом в объеме 2 л/мин оказывается достаточной для большинства пациентов. Если общее состояние адекватно и пациенты могут совершать самостоятельные прогулки на расстояние порядка 50 м на уровне моря без спонтанной одышки, скорее всего, они не будут нуждаться в поддержке O_2 во время полета.

3. Бронхиальная астма (БА) – лица, имеющие данный статус, могут быть перевезены авиационным транспортом, если БА легкой или умеренной степени тяжести, а в настоящее время бессимптомная, путешествие возможно при наличии необходимых лекарственных препаратов в ручной клади. В случае тяжелой БА возможность перелета обсуждается с медработниками. Большинство приступов БА происходит на борту самолета, однако пациенты, как правило, не имеют с собой ингалятор в ручной клади.

4. Пневмоторакс (спонтанный/травматический) – противопоказанием для эвакуации авиационным транспортом является не полностью расправленное легкое. Путешествие возможно только через 14 дней после разрешения состояния. Более ранние перелеты возможны только после консилиума врачей. Требуется рентгенографическое обследование после перемещения дренажных трубок с целью полного разрешения пневмоторакса.

5. Хирургические вмешательства (лобэктомия/плеврэктомия/открытая биопсия легкого) – пациенты могут быть перевезены авиационным транспортом, начиная с 11 дня после оперативного вмешательства, даже если пациент не полностью выздоровел, но у него отсутствует пневмоторакс.

6. Опухоль легкого – больные не могут быть перевезены авиационным транспортом, если стабильность клинического состояния остается под вопросом, требуется коррекция признаков тяжелой или симптоматической анемии, выраженных электролитных нарушений. Если заболевание прогрессирует или осложняется, возможность перелета должна быть обсуждена с медработниками авиакомпании.

7. Массивные кровохарканья – противопоказана эвакуация авиационным транспортом до того момен-

та, пока не стабилизируется клиническая картина. Рекомендуются указывать уровень гемоглобина.

Определенный риск развития патологических состояний в процессе перелета возникает у специалистов, выполнявших водолазные спуски. Необходимо учитывать время между последним погружением под воду и началом полета на авиационном транспорте.

Необходимо оценивать риск развития высотной декомпрессионной болезни в случае, если транспортировка специалистов планируется вскоре после погружения. Декомпрессионная болезнь (ДБ) вызывается воздействием азота, выходящего из жидкости в форме микропузырьков в различных тканях. Этот процесс связан с воздействием низкого атмосферного (барометрического) давления во время полета вскоре после воздействия высокого барометрического давления (во время погружения на глубину) и может приводить к декомпрессионной болезни (суставные/мышечные боли) или более серьезным последствиям, таким как отек легких, неврологические нарушения, нейроциркуляторный коллапс (падение давления).

В действительности, ДБ может иметь место у любого человека, выполнявшего водолазные спуски (даже не совершающего авиаперелет после погружения), особенно если не соблюдаются рекомендации по этапам декомпрессии.

Однозначного ответа, когда же безопасно совершать авиаперелет после погружения под воду, в настоящий момент нет, исследований по данной проблематике крайне мало [8, 11, 15, 23]. Однако можно выделить ряд рекомендаций:

1. Водолазы, совершившие единственное погружение в день, должны иметь минимальный временной интервал на суше порядка 12 ч перед вылетом. Оптимальный же временной интервал – более 24 ч после неосложненного погружения с аквалангом. Перелет должен быть перенесен, если было большое количество погружений менее чем за 3 дня до полета.

2. Те водолазы, которые имеют несколько погружений в день или несколько дней подряд, или водолазы, которым требовались обязательные декомпрессионные остановки, должны придерживаться специальных мер предосторожности и ждать более продолжительное время на суше – более 12 ч до момента полета. Более длительный временной интервал нахождения на суше показан в случае выполнения дополнительной десатурации и может уменьшить вероятность развития симптомов ДБ.

3. При уже развившейся ДБ возможность совершения авиаперелета обсуждается с лечащим врачом совместно со специалистом по гипербарической оксигенации. Как правило, полет возможен не ранее чем через 3–7 дней после проведенного лечения.

Эти рекомендации гарантируют, что у людей, выполнявших водолазные спуски, не будет никаких симптомов и признаков ДБ после погружения и перед авиаперелетом. Если ДБ все же развивается, перелет противопоказан до тех пор, пока не будет назначено

специфическое лечение (рекомпрессия) и пока такое лечение не будет доведено до конца.

Существующие в настоящее время руководящие документы, определяющие организацию медицинского обеспечения полетов государственной авиации, призваны решать задачи по поддержанию высокого уровня профессионального здоровья летного состава, других членов экипажа транспортных средств, а также лиц, участвующих в организации и проведении полетов и обеспечивающих безопасность производства полетов. К ним относятся «Руководство по медицинскому обеспечению полетов авиации Вооруженных сил СССР» (введено в действие Приказом главнокомандующего Военно-воздушными силами от 12 апреля 1991 г. № 99) [3], «Федеральные авиационные правила медицинского обеспечения полетов государственной авиации» (введены в действие Приказом Министра обороны Российской Федерации (РФ) от 27 апреля 2009 г. № 265) [5], «Федеральные авиационные правила производства полетов государственной авиации» (введены в действие Приказом Министра обороны РФ от 24 сентября 2004 г. № 275) [4].

Данные документы определяют порядок медицинского обеспечения полетов государственной авиации, в частности критерии допуска к полетам членов экипажей и лиц, участвующих в организации и проведении полетов, а также медицинского контроля за состоянием их здоровья во время производства полетов и послеполетный период.

Вопросы врачебно-летной экспертизы изложены в «Положении о медицинском освидетельствовании летного состава авиации Вооруженных сил РФ» (введено в действие Приказом Министра обороны РФ от 9 октября 1999 г. № 455) [2]. Данный документ определяет порядок проведения ежегодного медицинского освидетельствования и определения годности к летной работе летного состава, других членов летных экипажей, руководителей полетов и граждан, поступающих в летные военно-учебные заведения, а также определяет порядок динамического наблюдения за состоянием здоровья указанных категорий лиц в межкомиссионный период.

На сегодняшний день нормативных документов, регламентирующих транспортировку личного состава в зависимости от состояния его здоровья, нет. Показания и противопоказания для авиамедицинской эвакуации раненых, больных и пораженных определяются специалистами, осуществляющими медицинское сопровождение эвакуации, в зависимости от тяжести состояния, причин, ее обуславливающих, необходимости протезирования витальных функций в процессе эвакуации, прогноза и технических возможностей [1].

В целом практический опыт, накопленный за десятилетия развития авиационной медицины и формирования системы медицинского обеспечения полетов государственной авиации, позволяет использовать авиационный транспорт как средство авиамедицинской эвакуации пациентов, страдающих различной патологией. Однако отсутствие четко сформулирован-

ных рекомендаций по организации эвакуации таких пациентов требует внимания специалистов с целью интеграции всего полученного опыта по этому направлению деятельности в виде разработки соответствующих рекомендаций по авиамедицинской эвакуации пациентов, страдающих различной патологией.

Литература

1. Баранова, Н.Н. Медицинская эвакуация в системе ликвидации медико-санитарных последствий кризисных ситуаций / Н.Н. Баранова [и др.] // Медицина катастроф. – 2018. – № 1 (101). – С. 5–14.
2. Приказ Министра обороны Российской Федерации от 9 октября 1999 г. № 455 «Об Утверждении положения о медицинском освидетельствовании летного состава авиации Вооруженных сил Российской Федерации». – М.: ФГУП «12 Центральная типография МО РФ», 1999. – 128 с.
3. Приказ главнокомандующего Военно-воздушными силами от 12 апреля 1991 г. № 99 «Руководство по медицинскому обеспечению полетов авиации Вооруженных сил СССР». – М.: Воениздат, 1999. – 168 с.
4. Приказ Министра обороны Российской Федерации от 24 сентября 2004 г. № 275 «Об утверждении федеральных авиационных правил производства полетов государственной авиации». – М.: ФГУП «12 Центральная типография МО РФ», 2004. – 204 с.
5. Приказ Министра обороны Российской Федерации от 27 апреля 2009 г. № 265 «Об утверждении федеральных авиационных правил медицинского обеспечения полетов государственной авиации». – М.: ФГУП «12 Центральная типография МО РФ», 2009. – 92 с.
6. Alvarez, D.X. Medical Guidelines for Airline Travel 2nd ed. / D.X. Alvarez [et al.] // Aviation, Space and Environmental Medicine. – 2003. – Vol. 74, № 5. – P. 1–19.
7. AMA Commission on Emergency Medical Services. Medical aspects of transportation aboard commercial aircraft. JAMA. – 1982. – № 247. – P. 1007–1011.
8. Bennett, P.B. DAN resolution of flying after diving guidelines / P.B. Bennett // Alert Diver. – 1991. (Sept/Oct.). – P. 1.
9. Berg, B.E. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive pulmonary disease / B.E. Berg [et al.] // J. Chest. – 1992. – № 10. – P. 638–641.
10. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations // J. Thorax. – 2002. – № 57. – P. 289–304.
11. Buchdahl, R. Pre-flight hypoxic challenge in infants and young children with respiratory disease / R. Buchdahl [et al.] // J. Thorax. – 2004. – № 59. – P. 1000.
12. Campeau, L. Grading of angina pectoris / L. Campeau // Circulation. – 1975. – № 54. – P. 522.
13. Cottrell, J.J. Altitude exposures during aircraft flight. Flying higher / J.J. Cottrell // J. Chest. – 1988. – № 93. – P. 81–84.
14. Cottrell, J.J. Inflight arterial saturation: continuous monitoring by pulse oximetry / J.J. Cottrell [et al.] // Aviat. Space Environ. Med. – 1995. – № 66. – P. 126–130.
15. Gleason, B. SDM editorial. Flying after diving again. Skin Diver / B. Gleason. – 1991. – P. 13.
16. Gong, H.Jr. Air travel and oxygen therapy in cardiopulmonary patients / H.Jr. Gong // J. Chest. – 1992. – № 101. – P. 1104–1113.
17. Gong, H.Jr. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction / H.Jr. Gong [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1989. – № 130. – P. 980–986.
18. Gong, H.Jr. Preflight medical screening of patients. Analysis of health and flight characteristics / H.Jr. Gong, J.A.L. Mark, M.N. Cowan // J. Chest. – 1993. – № 104. – P. 788–794.
19. Hung, K.K. Medical volunteers in commercial flight medical diversions / K.K. Hung [et al.] // Aviat. Space Environ. Med. – 2013. – Vol. 84. – P. 491–497.
20. Martin, A.C. Definition of Cutoff Values for the Hypoxia Test Used for Preflight Testing in Young Children With Neonatal Chronic Lung Disease / A.C. Martin [et al.] // J. Chest. – 2008. – № 133. – P. 914–919.
21. Sharova, I.M. Adenosine and hypoxic tests in assessment of cerebral blood flow reserves in patients with carotid stenosis / I.M. Sharova [et al.] // 2-nd International Congress Advances in Brain Revascularization. – Jerusalem, Israel. – 1996. – № 124. – P. 9.
22. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed Little / Brown & Co; Boston, Mass. – 1994. – 334 p.
23. Vann, R.D. Flying after diving and decompression sickness / R.D. Vann [et al.] // Aviat. Space Environ. Med. – 1993. – № 64. – P. 801–807.
24. Vohra, K.P. Detection and correction of hypoxemia associated with air travel / K.P. Vohra, R.A. Klocke // Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – № 148. – P. 1215–1219.

A.V. Tsokolov, A.A. Blaginina, A.Ya. Fisun

Aviamedical evacuation of patients with pathology of the cardiovascular system and respiratory system

Abstract. The system of medical support for the flight of state aviation, which has developed over 110 years of aviation medicine, ensures, above all, the preservation of the professional performance of flight personnel. Currently, the system includes three mandatory phases: annual medical examination, dynamic medical monitoring during the intercommission period and pre-flight medical examination. Strict observance of all medical rules allows to exclude cases of violation of professional performance, as well as the development of pathological conditions in pilots during flight operations. At the same time, airplanes and helicopters of state aviation are increasingly used not only for transporting personnel, but also for evacuating people from natural disasters, in the event of a terrorist threat, and in other urgent situations. In this case, the decision to evacuate patients suffering from pathology of the circulatory and respiratory systems is taken by the physician who provides medical flight support. However, there are situations in which aviation medical evacuation of patients is carried out unaccompanied by medical personnel. Existing diseases of the circulatory and respiratory systems are quite diverse and are found in a large number of passengers of air transport, especially in the elderly. The growing popularity of diving under water, as one of the types of leisure, also requires careful attention to the issues of safe travel of such persons in the near period after diving. The world experience of air travel for people suffering from various pathologies consists in the availability of recommendations for such patients from various medical communities, but there is no single view on these issues. On this basis, it is necessary to develop certain standards for medical support of aeromedical evacuation.

Key words: medical support of flights, aviation medical evacuation, pathology of the circulatory and respiratory systems, oxygen supply, classical hypoxic test, hypoxic altitude test, altitude decompression sickness, recompression.

Контактный телефон: +7-911-451-28-62; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский,
А.В. Апчел, В.Н. Цыган

Семейство В-лимфоцитов и их функции

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлена характеристика известных в настоящее время субпопуляций В-лимфоцитов. Существуют как минимум четыре субпопуляции В-лимфоцитов, отличающихся по своему фенотипу, локализации, механизму дифференцировки и свойствам. Выделяют лимфоциты В-1 и В-2, лимфоциты маргинальной зоны селезенки и фолликулярные лимфоциты. В-2 (CD19⁺CD5⁻CD27⁻CD45⁺)-лимфоциты являются основной субпопуляцией, продуцирующей высокоспецифичные антитела, они отвечают на различные белковые антигены, распознаваемые ими через специфические поверхностные иммуноглобулиновые рецепторы. Они нуждаются в помощи Т-хелперов, распознающих антигенные пептиды в составе главного комплекса гистосовместимости II класса. Антитела, синтезируемые лимфоцитами В-2, как правило, моноспецифичны. Это основная форма развития адаптивного иммунного ответа. В-1 (CD19⁺CD5⁺CD27⁻CD45⁺)-лимфоциты и лимфоциты маргинальной зоны селезенки выполняют функции немедленной защиты от патогенов. Этому способствует локализация лимфоцитов В-1 в брюшной и плевральной полостях организма и в маргинальной зоне селезенки. Они совместно обеспечивают ранний иммунный ответ на Т-независимые антигены. Основным изотипом антител являются иммуноглобулины М, однако при вирусных инфекциях образуются и иммуноглобулины G, а в мукозальном слое кишечника – иммуноглобулины А. В-1-лимфоциты и лимфоциты маргинальной зоны селезенки относят к системе врожденного иммунитета. В ряде ситуаций активация В-1-клеток может способствовать образованию пула аутореактивных клеток, которые могут быть индукторами аутоиммунных процессов. CD5⁺ В-клетки играют существенную роль в образовании аутоантител. Фолликулярные В-клетки в отличие от других В-лимфоцитов способны к незначительной рециркуляции в лимфе, слабо обеспечивают развитие Т-независимого и Т-зависимого ответов, синтезируют преимущественно изотипы иммуноглобулинов G1, обладают слабой пролиферацией в ответ на стимуляцию липополисахаридами.

Ключевые слова: лимфоциты, иммуноглобулины, антигены, фенотип, антитела, иммунитет, рецептор, клетки, изотип, интерлейкин.

Длительное время приоритет в изучении популяций лимфоцитов отдавался Т-лимфоцитам. Это объяснялось достаточно просто. Т-лимфоцитам принадлежат регулирующие, направляющие, а также эффекторные функции, а В-лимфоцитам отводилась роль только секреции высокоспецифичных антител после получения сигналов от Т-лимфоцитов. До относительно недавнего времени В-лимфоциты считались однородной клеточной популяцией. Однако с установлением факта, что В-лимфоциты это неоднородная клеточная популяция с различными физиологическими эффектами, интерес к В-системе иммунитета значительно вырос. Важным аспектом понимания многообразия физиологических эффектов В-лимфоцитов в механизмах иммунитета является онтогенез В-системы. В отличие от Т-системы, первые признаки которой обнаруживаются уже у первично- и вторичноротых беспозвоночных и даже у некоторых видов простейших многоклеточных – губок и кишечноротовых (данные по аллотрансплантационному отторжению), В-система исторически развивалась, скорее всего, только в пределах подтипа позвоночных животных.

Анализ способности к антителопродукции в филогенетическом ряду ясно указывает на постепенное усиление этой иммунологической функции от менее организованных позвоночных животных к более со-

вершенным их формам. Так, антителопродуцирующая функция возрастает от минимальной у костных рыб, рептилий до выраженной у птиц и млекопитающих. Однако интересен тот факт, что только молекулы иммуноглобулина (Ig) G млекопитающих и птиц, а не других живых форм рассматриваются в современной иммунологии как полифункциональные адаптерные молекулы. С одной стороны, они взаимодействуют с антигеном с помощью специфических антигенсвязывающих центров, а с другой – запускают эффекторные функции, такие как активация системы комплемента и связывание с рядом Fcγ-рецепторов, приводящее к опсонизации чужеродных клеточных элементов. Антигенсвязывающий центр высокоспецифичных антител рассматривается как основной идиотоп (уникальный участок) антитела, который может взаимодействовать как с антигеном, так и со специфическими антиидиотипическими антителами [1, 6].

В-клетки и степень их зрелости идентифицируются по наличию на мембране иммуноглобулинов М и D, также рецепторов к Fc-фрагментам иммуноглобулинов, к комплементу (СR), и к поликлональным В-активаторам (липополисахариду, липопротеину и др.). На ранних стадиях онтогенеза первым на мембране В-лимфоцитов появляется IgM, далее его плотность уменьшается и начинают появляться IgD, затем

IgG, IgA, IgE. Человеческие эмбрионы уже на 15 неделе обнаруживают зрелый характер экспрессии IgG на В-клетках. Рецепторы Fc и CR (комплементарные) появляются несколько позднее. У млекопитающих В-лимфоциты созревают и развиваются из стволовых клеток (CD34) костного мозга, здесь же проходят первые этапы их дифференцировки. Согласно современным представлениям, развитие В-лимфоцитов проходит стадийно от стволовой клетки к ранним и поздним предшественникам (про-В-лимфоцит, пре-В-лимфоцит, незрелая В-клетка) и, наконец, к зрелой клетке и к В-клетке памяти (CD19⁺CD5⁺CD27⁺CD45⁻). Судя по экспрессии клеточных маркеров, в ходе дифференцировки происходит исчезновение одних, свойственных незрелым клеткам (CD34, CD43, B220, CD25), и появление других (CD20, CD21, CD22, CD54, CD79, CD80, CD86) на зрелых В-клетках. Фенотип зрелых В-лимфоцитов – CD3⁺CD19⁺HLA-DR⁺CD45⁺ [5, 7].

Для ранних предшественников характерным является появление на поверхности клеточной мембраны прообраза В-клеточного антигенного рецептора, который на этой стадии развития представляет собой совокупность μ -цепи IgM и легкой цепи неизвестного происхождения. Селекция В-лимфоцитов происходит на ранних этапах их дифференцировки. Незрелые В-клетки, начинающие распознавать собственный антиген в костном мозге, подвергаются гибели, тогда как не реагирующие В-клетки остаются жизнеспособными и в дальнейшем поступают в периферические лимфоидные органы. Способность отвечать и не отвечать на «свой» антиген зависит от репертуара В-клеточного рецептора, разнообразие которого возникает во время реаранжировки генов этого рецептора [5, 11].

Изучение онтогенеза В-системы привело к установлению различий в иммунном ответе на антигены разной природы и подразделению их на Т-зависимые (ТЗ) и Т-независимые (ТН) антигены 1-го и 2-го типов (ТН-1- и ТН-2-антигены соответственно) и тем самым поставило на повестку дня вопрос о различиях В-лимфоцитов. В результате вначале были обнаружены особенности ответа незрелых и зрелых В-клеток на ТН-2-антигены, а затем выявлена особая субпопуляция В-клеток, экспрессирующих CD5-антиген, которая получила название «субпопуляция В-1-клеток» (CD19⁺CD5⁺CD27⁻CD45⁺). CD5 – поверхностный клеточный трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 67 кДа; имеет цитоплазматический домен, участвующий в передаче сигнала. Он относится к семейству обогащённых цистеином рецепторов-«мусорщиков» SRCR (Scavenger Receptor Cysteine Rich; от англ. scavenger – мусорщик), его называют также «скэвнджер-рецептор». Он участвует в процессах адгезии Т- и В-лимфоцитов, физически связан с антигенраспознающими рецепторами Т- и В1-лимфоцитов. При формировании сигнального пути образует физическую связь между β -цепью Т-клеточного рецептора (TCR) и внутриклеточными протеинтирозинкиназами. Лигандами для CD5 служат

gp40–80, CD72, каркасная область молекул иммуноглобулинов, все зрелые Т-лимфоциты, отдельная субпопуляция В1-лимфоцитов (В-1а-клетки) [3, 9, 11].

В эмбриогенезе CD5⁺ В-лимфоциты появляются раньше «обычных» CD5⁻ В-2-клеток (отсюда и обозначение В-1). Прежде всего они обнаруживаются в желточном мешке и омментуме, затем – в эмбриональной печени (причем все первые появляющиеся в печени В-клетки экспрессируют CD5), а после рождения, в отличие от В-2-лимфоцитов, переходят не в костный мозг, а в брюшную полость. Предшественники CD5⁺ В-1-клеток во взрослом организме также содержатся в брюшной полости. В костном мозге были обнаружены предшественники клеток, по всем своим параметрам совпадающие с таковыми для CD5⁺ В-1-лимфоцитов, но не несущие CD5 маркер. Это привело к подразделению В-1-клеток на CD5⁺- и CD5⁻-субпопуляции, обозначенные, соответственно, В-1а и В-1б. В-1б-лимфоциты, по-видимому, функционально отличны от В-1а-клеток. Многие В-1б-клетки экспрессируют маркер адгезии моноцитов, макрофагов CD11b. Антигенный репертуар В-1б-клеток отличается от такового перитонеальных CD5⁺ В-1а-клеток. Таким образом, в настоящее время В-лимфоциты подразделяются на В-1а-, В-1б- и В-2-субпопуляции [3, 7].

С момента обнаружения В-1-клеток началось их интенсивное изучение. Исследуются происхождение, физиологическая активность и миграция этих клеток, локализация в организме, активация различными антигенами и их роль в развитии аутоиммунных и опухолевых заболеваний. Как уже говорилось, во взрослом организме В-1-лимфоциты сосредоточены в основном в брюшной полости (95% у мышей), незначительное количество их обнаруживается в плевральной полости и селезенке. Единичные В-1-лимфоциты с фенотипом CD5⁺, CD45⁺ и CR3⁺ найдены в тимусе. У человека 70% В-1-лимфоцитов также сосредоточено в брюшной полости, а около 30% CD5⁺ В-клеток обнаруживается в крови, миндалинах и лимфоузлах. В-1-клетки выявлены у крыс, кроликов и некоторых других животных. Существенную роль в обеспечении жизнеспособности В-1-лимфоцитов в брюшной полости играют стромальные перитонеальные клетки [6, 9].

Морфология В-1-лимфоцитов отличается от таковой В-2-клеток. Характерными особенностями В-1-лимфоцитов являются их способность к самоподдержанию, низкий иммунный ответ на экзогенные белковые антигены и конститутивная продукция полиреактивных антител, в основном – IgM изотипа. В-1-клетки брюшной полости секретируют также IgA. Часто конститутивно синтезируемые В-1-клетками антитела реагируют с одним или несколькими аутоантигенами – одноцепочной дезоксирибонуклеиновой кислоты, белками цитоскелета, фосфатидилхолином, входящим в состав всех клеточных мембран, а также с бактериальными липополисахаридами (ЛПС). В-1а-лимфоциты способны отвечать как на ТЗ-, так и на ТН-антигены [1, 3, 5].

Сравнительное изучение В-1- и В-2-лимфоцитов показало, что эти клетки различаются по целому ряду

параметров: пролиферации и дифференцировке, распределению в организме, поверхностным маркерам, ответу на различные стимулирующие и угнетающие факторы, чувствительности к апоптозу, способности к самоподдержанию, ответу на различные антигены, изотипу и аффинитету продуцируемых антител. Селекция и дифференцированное распределение В-1- и В-2-лимфоцитов в участках с разным микроокружением по крайней мере отчасти зависят от специфичности и плотности их иммуноглобулиновых рецепторов. На пропорции В-1а-, В-1б- и В-2-лимфоцитов влияет также Н-2-гаплотип животных и секреция лимфокинов, особенно – интерлейкинов (IL)-10 и IL-9. В поддержании жизнеспособности IgM⁺ перитонеальных В-лимфоцитов существенную роль играют стромальные элементы брюшной полости [5, 9].

Уникальные особенности В-1-клеток, представляющих отдельный компартмент внутри иммунной системы мыши и человека, поставили вопрос о происхождении и развитии этих клеток. Было показано, что дифференцировка В-1-клеток отличается от таковой «классических» В-2-лимфоцитов и что в соматической селекции В-1-клеток существенную роль играют ТН-2-ауто-антигены. Получены также убедительные данные о наличии не только негативной, но и позитивной селекции В-лимфоцитов в зависимости от специфичности их В-клеточного рецептора (BCR) [8, 11].

Обнаруженные многочисленные различия между В-1- и В-2- лимфоцитами привели к предположению о том, что это две независимые линии В-клеток. Затем, однако, появились данные, не укладывающиеся в эту схему. Возникла альтернативная гипотеза о происхождении В-1- и В-2-лимфоцитов от одного общего предшественника, т. е. о наличии одной линии В-клеток. Постулируется, что В-1-лимфоциты возникают из тех же стволовых клеток, что и В-2, и дифференцируются в В-1-лимфоциты уже после перестройки Ig-генов под влиянием активации их ТН-2-аутоантигенами и факторами специфического микроокружения. Однако, несмотря на накопленные в последние годы данные, свидетельствующие, скорее, в пользу принадлежности В-1- и В-2-лимфоцитов к одной линии, чем к разным, единого мнения об их происхождении до сих пор нет: слишком многочисленны и велики отличия между этими двумя субпопуляциями лимфоцитов. Специфические функции разных субпопуляций В-лимфоцитов, по-видимому, в значительной степени определяются микроокружением. Так, сосредоточенные в брюшной полости В-1-лимфоциты играют большую роль в мукозальном иммунном ответе [9, 11].

Мукозальная иммунная система представляет собой первую линию защиты от экзогенных антигенов, включая микробные и пищевые антигены. В норме мукозальная система поддерживает гомеостаз между организмом и окружающей средой. В ней сосуществуют два типа В-клеток, коммитированных к продукции IgA – В-1 (в lamina propria) и В-2 (в Пейеровых бляшках). Многие IgA-плазматические клетки происходят из перитонеальных В-1-лимфоцитов. Основную роль

в IgA-ответе, по-видимому, играют В-1б-клетки. Однако не установлено, что заставляет их мигрировать из перитонеальной полости в мукозальный слой, где они пролиферируют и дифференцируются в плазматические клетки. Окончательного ответа на эти вопросы пока нет. Известно лишь, что существенная роль в этом принадлежит активированным γ/δ Т-клеткам. В результате В-1-лимфоциты мигрируют из брюшной полости в лимфоузлы кишечника и дифференцируются там в плазматические клетки. Секретируемые В-1-клетками IgA содержат антитела, реагирующие с компонентами стенок бактерий. Это свидетельствует о том, что IgA являются не просто естественными (натуральными) антителами, но специфически индуцируются присутствующими в кишечнике бактериальными антигенами. Чрезвычайно интересно, что образование таких антител не требует Т-помощи. Это отличает его от механизма синтеза IgG- и IgA-антител по отношению к бактериальным антигенам, попадающим в системную циркуляцию и индуцирующим Т-зависимый ответ В-2-клеток. Таким образом, IgA-антитела, продуцируемые В-1-клетками, играют существенную роль в защите мукозальных поверхностей организма, препятствуя проникновению бактерий, для уничтожения которых Т-помощь и организация фолликулярных структур (Пейеровых бляшек и зародышевых центров) не являются необходимыми. Остается непонятным лишь вопрос, как В-1-клетки кишечника без помощи Т-лимфоцитов секретируют высокоспецифичные IgA-антитела. Видимо, наряду с Т-лимфокинами, участвующими в переключении изотипов Ig при ТЗ-ответах, существует и какой-то другой механизм, обеспечивающий этот процесс в В-1-клетках. Возможно, это факторы, секретируемые γ/δ Т-лимфоцитами [4, 8].

В последние годы все большее внимание привлекает еще одна линия защиты организма от инфекции, связанная с В-лимфоцитами маргинальной зоны селезенки. На основании данных о фенотипе, микроанатомической локализации и функциях В-клеток лимфоциты селезенки подразделяют на маргинальные (MZ) и фолликулярные (FO) В-клетки. Последние относятся к В-2-клеткам и участвуют в ответе на ТЗ-антигены. MZ-В-лимфоциты представляют собой обособленную В-популяцию, которая отличается как от В-1-, так и от В-2-клеток. Механизмы их селекции отличаются от селекции В-1-клеток. Вместе с тем В-1- и MZ-В-клетки обладают и весьма сходными свойствами. Так, MZ-В-клетки расположены в зоне, отделяющей белую пульпу селезенки от красной макрофагами, дендритными клетками и В-лимфоцитами. Вероятно, что они, как и В-1-клетки, выполняют функцию первой защиты организма от попадающих в кровь патогенов. Поскольку инкапсулированные бактерии быстро распространяются с кровью, создается угроза развития бактериемии или сепсиса. MZ-В-клетки благодаря своим уникальным биологическим эффектам способны быстро отвечать на огромное число инфекционных антигенов. Именно присутствием этих клеток объясняется специфическая роль селезенки в антибактериальном иммунном от-

вете, особенно на антигены, поступившие в организм парентеральным путем. В селекции и локализации MZ-B-лимфоцитов в селезенке, как и в случае с B-1-клетками, существенную роль играют BCR. Фенотип MZ-B-клеток отличается от такового других клеток селезенки, в частности, высокой экспрессией IgM и рецептора комплемента (CR2/CD21). Как и B-1-клетки брюшной полости, MZ-B-лимфоциты несут уникальный маркер CD9 (тетраспанин). CD9 – поверхностный трансмембранный антиген – существует в двух изоформах: с молекулярной массой 24 кДа и 36 кДа. Он участвует в адгезии клеток и в активации тромбоцитов, взаимодействует с интегринами и гликопротеином Psg17 из группы специфичных для беременности белков PSG (Pregnancy-Specific Glycoproteins) семейства раково-эмбриональных антигенов; необходим также для миграции и слияния клеток (например, при оплодотворении и в миогенезе). MZ-B-клетки также играют важную роль в ответе на TH-2-антигены. В последнем случае весьма существенен маркер CD21, обеспечивающий ассоциацию связавшего антиген BCR с CD19. Образование такого тройного комплекса во много раз снижает порог активации наивных B-лимфоцитов низкоаффинными антигенами (например, ЛПС) и позволяет клеткам активироваться в отсутствие Т-помощи. MZ-B-лимфоциты особенно богаты рецепторами CD21. В то же время наряду с клетками, отвечающими на TH-антигены, часть MZ-B-лимфоцитов нуждается в Т-В-контакте; не исключено поэтому, что существуют разные субпопуляции MZ-B-лимфоцитов [1, 9].

Существенную роль в трансдукции позитивного сигнала как при Т-зависимом, так и при Т-независимых ответах, по-видимому, играет В-лимфоцитарный стимулятор (BlyS), экспрессируемый макрофагами, моноцитами и, возможно, дендритными и Т-клетками. Рецептор BlyS конститутивно экспрессирован на всех В-лимфоцитах. Недавно выявлена роль Notch2, CD19 и IL-5 в трансдукции сигнала и генерации В-1- и MZ-B-клеток. Предполагается, в частности, что слабый ответ В-1-клеток при перекрестном связывании BCR экзогенными антигенами обуславливается нарушением фосфорилирования CD19 соответствующими тирозинкиназами. Отрицательные сигналы, препятствующие активации В-1- и MZ-B-клеток, возможно, обуславливаются CD22, Fcγ-рецептором и CD5, а также фактором PD-1 (Programmed cell death 1; CD279 – мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, играет роль в клеточной дифференцировке иммунных клеток) [7, 10]. Следовательно, и В-1-, и MZ-B-клетки участвуют в иммунном ответе на Т-независимые антигены.

Таким образом, можно выделить как минимум 4 субпопуляции В-лимфоцитов, отличающихся по своему фенотипу, локализации, механизму дифференцировки и свойствам. Основной функцией В-2-клеток является синтез высокоспецифичных антител. Причем В-2-лимфоциты преимущественно отвечают на различные белковые антигены, распознаваемые ими через специфические поверхностные Ig-рецепторы. Для успешного иммунного

ответа на эти антигены В-2-клетки нуждаются в помощи Т-хелперов, распознающих антигенные пептиды в составе антигенов гистосовместимости 2-го класса (MHC II). Наряду с Т3-антигенами В-2-клетки способны отвечать и на TH-антигены, причем не только на TH-1-антигены, являющиеся поликлональными активаторами, но и на TH-2-антигены. В ответе на последние участвуют, как правило, зрелые В-2-клетки. Основным изотипом антител в этом случае является IgM. Иммунный ответ на Т3-антигены тоже начинается с образования антител IgM-изотипа, сменяющихся впоследствии образованием антител других изотипов. Антитела, синтезируемые В-2-лимфоцитами, как правило, моноспецифичны. Именно эта форма иммунного ответа относится к адаптивному иммунитету. Для его развития требуется время на клональную экспансию (не менее 3–4 суток) и формирование во вторичных лимфоидных органах фолликулярных зародышевых центров. Соответственно, обеспечить немедленную защиту организма от инфекции такой иммунный ответ не может. Преимуществом его, однако, является формирование в процессе ответа В-клеток памяти, что позволяет организму при последующих контактах с тем же антигеном (патогеном) сокращать время максимального развития иммунного ответа и практически сразу начинать синтез IgG. Функция немедленной защиты от патогенов возложена на В-1- и MZ-B-клетки. Они совместно обеспечивают ранний иммунный ответ на Т-независимые антигены, при этом MZ-B-клетки обеспечивают основную защиту против капсулярных бактерий. Полиреактивность BCR многих В-1-лимфоцитов и наличие клеток с BCR-рецепторами, распознающими бактериальные поли- и липополисахариды и вирусные TH-2-антигены, позволяет им активизироваться к синтезу и секреции антител без участия Т-клеток, не «дожидаясь» формирования структур, необходимых для ответа на белковые антигены. Этому способствует и локализация В-1-лимфоцитов в брюшной и плевральной полостях организма, и скопление MZ-B-клеток в маргинальной зоне селезенки. Основным изотипом антител является IgM, но также имеет место образование IgG3 (особенно при вирусных инфекциях) и IgA (в мукозальном слое кишечника). В отсутствие Т-помощи не происходит переключения изотипов иммуноглобулинов и практически не образуются клетки памяти. Полиреактивные IgM-антитела, конститутивно продуцируемые В-1-клетками, в свою очередь, могут быть весьма полезными для опсонизации бактерий и привлечения к участию в их обезвреживании системы комплемента. Все это позволяет отнести В-1- и MZ-B-лимфоциты к системе врожденного иммунитета, обеспечивающего «первую линию защиты» [6, 10]. Таким образом, основной функцией В-1-, MZ-B- и В-2-лимфоцитов является продукция антител, но выполняют они ее со многими отличиями, но именно что обеспечивает эффективную защиту организма.

Активация В-1-клеток под действием патогенов может быть не только полезной, но и вредной. Она может способствовать расширению пула аутореактивных клеток, потенциально опасных для организма. Известно, что CD5⁺ В-клетки играют существенную роль в образовании аутоантител. Количество периферических CD5⁺ В-клеток возрастает при ряде аутоиммунных заболеваний: ревматоидном артрите, первичном синдроме Шегрена, аутоиммунном тиреоидите, множественном склерозе. Известно также, что более 95% хронических лимфоцитарных лейкозисов человека и многих мелкоклеточных неходжкинских лимфом обусловлены пролиферацией CD5⁺ В-клеток. Наличие CD5⁺-маркера на клетках при лимфопролиферативных заболеваниях служит диагностическим признаком хронического лимфолейкоза [2, 10].

Рассматривая способность В-лимфоцитов к образованию антител, нельзя не упомянуть о том, что самые разные антигены, как Т-зависимые, так и Т-независимые, индуцируют в организме не только синтез специфических антител, но и образование неспецифических иммуноглобулинов. Установлено, что при ответе на ТН-2-антигены основную роль в синтезе и антител, и неспецифических иммуноглобулинов играют CD5⁺ В-1-клетки. Это указывает на то, что как В-2-лимфоциты, так и клетки, осуществляющие первую линию защиты организма, стимулируются антигенами не только специфически, но и поликлонально, и ставит вопросы о наличии не только Т-В, но и В-В взаимодействий и о факторах, участвующих в поликлональной активации под влиянием ТН-2-антигенов [5, 9].

Презентация антигенов является весьма важной функцией В- лимфоцитов. Как известно, она может осуществляться рядом нелимфоидных клеток: тучными клетками, эозинофилами, гепатоцитами, клетками меланомы, хотя основными антигенпрезентирующими клетками (АПК) являются дендритные клетки и макрофаги. Оказалось, однако, что в ряде случаев существенно презентация антигена не этими клетками, а именно В- лимфоцитами. В-клетки экспрессируют случайным образом перестроенные поверхностные иммуноглобулины, которые вместе с дополнительными белками Igα и Ig β образуют мультипротеиновый рецепторный комплекс (BCR). Распознавание этим комплексом антигена приводит к его захвату, интернализации, протеолизу и презентации CD4⁺ Т-клеткам. В свою очередь, распознавание антигена CD4⁺-лимфоцитами играет решающую роль в селекции индивидуальных В-клеток, приводящей к секреции ими высокоаффинных циркулирующих антител [3, 11].

Существенно, что В-клетки могут связывать антигены и другим способом, не за счет BCR, но, например, за счет рецепторов, реагирующих с компонентами системы комплемента. К числу таких рецепторов относится, в частности, гликопротеид CR2 (CD21). Перекрестное связывание CD19, CD21 и

BCR многократно усиливает презентацию антигена В-лимфоцитами [8, 10].

Природа АПК влияет на профиль иммунного ответа. Эффекторный иммунный ответ зависит от того, активизируются ли антигеном/патогеном Т-хелперы 1 (Тх1) или Тх2-субпопуляция Т-лимфоцитов. Презентация антигена В- лимфоцитами сдвигает соотношение Тх1/Тх2 при иммунном ответе в сторону преимущественного образования Тх2-клеток. На презентацию антигена влияют физиологическое состояние клеток и эффективность процессирования. Так, хотя покоящиеся малые В-лимфоциты способны презентировать белковые антигены как *in vivo*, так и *in vitro*, презентация ими антигена часто индуцирует толерантность. Активация В-клеток ЛПС или посредством связывания с CD40-лигандом существенно повышает процессинг и презентацию белковых антигенов. Оба эти процесса усиливаются при взаимодействии антигена с BCR, особенно в тех случаях, когда в этом участвует С3d-компонент комплемента и перекрестное связывание С1/CR2-рецепторов с CD19 [6, 10].

Функция презентации антигенов в основном принадлежит В-2- лимфоцитам. Многократно было показано, что как нормальные, так и опухолевые В-2-клетки являются эффективными АПК. Относительно роли остальных В-субпопуляций в презентации антигенов известно немного [9, 11].

Известно, что МЗ-В-лимфоциты, роль которых в основном связана с Т-независимыми ответами, эффективно презентуют белковые антигены наивным CD4⁺-лимфоцитам, стимулируя в них синтез Тх1-подобных цитокинов. Предполагается, что В-клетки участвуют и в структурной организации лимфоидных органов [1, 11].

Таким образом, В-лимфоциты представляют собой огромное семейство клеток, состоящее из разных субпопуляций, обладающих собственными маркерами, локализацией, индивидуальными особенностями и функциями.

Литература

1. Москалев, А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков, А.С. Рудой. – М.: Гэотар-Медиа, 2015. – 351 с.
2. Москалев, А.В. Аутоиммунные заболевания. Диагностика и лечение / А.В. Москалев [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2017. – 218 с.
3. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов: учебник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Гэотар-Медиа, 2011. – 528 с.
4. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
5. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М., 2010. – 957 с.
6. Abbas, A.K. Cellular and Molecular Immunology. – 9-th edition / A.K. Abbas, A.H. Lichtman, S. Pillai. – Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 2018. – 565 p.
7. Janeway, C.A. Immunobiology (the immune system in health and disease) / C.A. Janeway. – 6th ed. – N. Y.; London: Taylor and Francis Group, 2005. – 823 p.
8. Mahon, C.R. Clinical laboratory immunology / C.R. Mahon, D. Tice // New Jersey: Upper Saddle River, 2006. – 325 p.
9. Olson, K. Contemporary clinical immunology and serology / K. Olson, E. De Nardin. – New Jersey: Upper Saddle River, 2013. – 439 p.

10. Rose N.R. The autoimmune diseases. – fifth edition / N.R. Rose, I.R. Mackay. – Philadelphia, 2018. – 1265 p.

11. Zabriskie, J.B. Essential clinical immunology / J.B. Zabriskie – N. Y., 2009. – 362 p.

A.V. Moskalev, B.Yu. Gumilevskiy, A.V. Apchel, V.N. Tsygan

B-lymphocytes family and their functions

Abstract. The characteristics of currently known subpopulations of B-lymphocytes are presented. There are at least four subpopulations of B-lymphocytes distinct in their phenotype, location, mechanism of differentiation, and properties: lymphocytes B-1 and B-2-lymphocytes of the marginal zone of the spleen, and follicular lymphocytes. The B-2-cells (CD19⁺CD5⁻CD27⁻CD45⁺) are the main subpopulation producing highly specific antibodies; they respond to various protein antigens recognized through specific surface immunoglobulin receptors. They need T-helpers for recognizing antigenic peptides in the composition of main histocompatibility complex class II. Antibodies synthesized by B-2-lymphocytes are usually monospecific. It is the main form of development of an adaptive immune response. The B-1 (CD19⁺CD5⁺CD27⁻CD45⁺) and the spleen cells serve as immediate protection against pathogens. This is facilitated by the localization of B-1-lymphocytes in the abdominal and pleural cavities of the body and in the marginal zone of the spleen. Together they provide an early immune response to T-independent antigens. The main isotype of antibodies is immunoglobulins M, but there is also the formation of immunoglobulins G3 (especially in viral infections) and immunoglobulins A in the mucosal layer of the intestine. The B-1-cells and the lymphocytes of the marginal zone of the spleen belong to the system of innate immunity. In some situations, the activation of B-1-cells may contribute to the formation of a pool of autoreactive cells, which may be inducers of autoimmune processes. CD5⁺ B-cells play a significant role in the formation of autoantibodies. The follicular B-cells, unlike other B-lymphocytes, are capable of minor lymph recirculation, weakly provide the development of T-independent and T-dependent responses, synthesize mainly G1 immunoglobulin isotypes, and have weak proliferation in response to stimulation by lipopolysaccharides.

Key words: lymphocytes, immunoglobulins, antigens, phenotype, antibodies, immunity, receptor, cells, isotype, interleukin.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

И.И. Жирков¹, А.В. Гордиенко¹, Д.Ю. Сердюков¹,
Г.Ю. Дорохов¹, А.В. Фомичев²

Стратегия диагностики неалкогольной жировой болезни печени

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Институт токсикологии, Санкт-Петербург

Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время рассматривается как самое распространенное заболевание печени и внутренних органов вообще. Доказана его тесная связь с такими заболеваниями, как сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, рак прямой кишки, поликистоз яичников, псориаз и др. Неалкогольная жировая болезнь печени включает в себя различные хронические клиничко-морфологические изменения паренхимы печени: стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. По данным масштабных эпидемиологических исследований, распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России в настоящее время составляет 37,1%. В стратегии диагностики данного заболевания необходимо исключить алкогольную болезнь печени, хронический вирусный гепатит, болезни обмена, аутоиммунные заболевания печени, прием лекарственных препаратов, действие алиментарного фактора и др. Подробно приведены методики, использующиеся для исключения алкогольного поражения печени с помощью международных валидизированных вопросников. Показаны наиболее характерные сдвиги в лабораторных показателях биохимического анализа крови, а также расчетные диагностические индексы, такие как индекс жировой печени, индекс неалкогольной жировой болезни печени, индекс стеатоза печени, стеатотест, индекс фиброза неалкогольной жировой болезни печени, фибромакс и др. Детально описаны инструментальные методики диагностики неалкогольной жировой болезни печени: ультразвуковое исследование, компьютерная томография, морфологическое исследование биоптатов печени, определение параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны в ткани печени при помощи фиброскана. С целью неинвазивного определения степени фиброза используются различные варианты эластографии: транзитная, акустическая импульсно-волновая, магнитно-резонансная. Наиболее чувствительными и специфичными методиками диагностики неалкогольной жировой болезни печени являются селективная магнитно-резонансная томография с количественным определением жира и протонная магнитно-резонансная спектроскопия. Эти методики практически не используются в обычной клинической практике по причине сложности и дороговизны оборудования.

Ключевые слова: диагностика неалкогольной жировой болезни печени, жировой гепатоз, стеатогепатит, диагностика алкогольной болезни печени, оценка потребления алкоголя, лабораторная и инструментальная диагностика неалкогольной жировой болезни печени, биопсия печени, эластография печени.

Совсем недавно, около двух десятилетий назад, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривалась медицинским сообществом как доброкачественное заболевание, не заслуживающее пристального внимания и изучения. Однако в связи с настоящей эпидемией ожирения, малоподвижным образом жизни современного человека, а также повышением качества диагностики НАЖБП на сегодняшний момент является не только самым частым хроническим заболеванием печени [8, 17], но и наиболее распространенным заболеванием внутренних органов в Российской Федерации [3]. Основной удар данного заболевания приходится на наиболее трудоспособную и экономически активную часть населения, что не может не приводить к колоссальным финансовым и экономическим потерям.

Клиническую значимость проблеме НАЖБП придает и тот факт, что это коморбидное заболевание безусловно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа, также доказана его тесная связь с такими заболева-

ниями, как хроническая болезнь почек, рак прямой кишки, поликистоз яичников, псориаз и др. [1, 10]. В Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП 2016 г., изданных совместно Европейским обществом по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), Европейским обществом изучения диабета (European Association for the Study of Diabetes – EASD), а также Европейским обществом по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity – EASO) [16], подчеркивается, что пациентам с этой патологией в обязательном порядке необходим скрининг сердечно-сосудистой патологии.

НАЖБП – заболевание, включающее в себя хронические клиничко-морфологические изменения паренхимы печени, такие как стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. НАЖБП определяется на основании результатов гистологического исследования при наличии стеатоза более чем в 5% гепатоцитов, либо при превышении протонной плотности более 5,6% при протонной

магнитно-резонансной спектроскопии, либо при селективной магнитно-резонансной томографии с количественным определением жира и воды [16].

В Российской Федерации частота выявления НАЖБП в 2007 г. достигла 27%, а в 2014 г. – уже 37,1%, составив 71,6% среди всех заболеваний печени [2].

Для начальных стадий НАЖБП, как правило, характерно бессимптомное или малосимптомное течение. Пациент может предъявлять неспецифические жалобы на немотивированную слабость, повышенную утомляемость, ощущение тяжести или дискомфорта в правом подреберье, нарушения стула, метеоризм, тошноту. При физикальном обследовании возможна гепатомегалия, выявить которую при часто сопутствующем ожирении бывает весьма затруднительно.

В стратегии диагностики НАЖБП необходимо исключить конкурирующие этиологические факторы и сопутствующие хронические заболевания печени, такие как алкогольная болезнь печени, хронический вирусный гепатит, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунные заболевания печени, прием лекарственных препаратов (амиодарон, аспирин, глюкокортикоиды, дилтиазем, нифедипин, тамоксифен, метотрексат и др.), алиментарный фактор (парентеральное питание, голодание, быстрое снижение массы тела, воспалительные и аутоиммунные заболевания кишечника), хирургические вмешательства (гастропластика, еюно-илеальное шунтирование, обширная резекция тонкой кишки и др.). Клиническая оценка пациента включает в себя оценку антропометрических показателей, таких как окружность талии, расчет индекса массы тела (ИМТ), наличие артериальной гипертензии, нарушений углеводного и липидного обмена.

Важным критерием, отличающим НАЖБП и алкогольную болезнь печени, является отсутствие ежедневного употребления чистого алкоголя в дозе 40 мл и более для мужчин и 20 мл и более для женщин [8]. Для оценки потребления алкоголя существуют международные валидизированные вопросники, наиболее распространенными среди которых являются вопросник неумеренного потребления алкоголя (alcohol use disorders inventory test – AUDIT) и вопросник диагностики алкогольной зависимости (cut, annoyed, guilty, eye-opener – CAGE). Вопросник AUDIT, разработанный Всемирной организацией здравоохранения в 1982 г., включает в себя 10 вопросов и позволяет получить информацию о количестве принимаемого алкоголя (1–3-й вопросы), выявить зависимость от алкоголя (4–6-й вопросы) и получить информацию о проблемах, связанных с приемом алкоголя (7–10-й вопросы).

Результаты интерпретируются следующим образом: 0–8 баллов – безопасное употребление алкоголя; 9–15 баллов – пациенту следует уменьшить количество потребляемого спиртного; 16–19 баллов – употребление алкоголя наносит вероятный вред, при котором целесообразно немедленно уменьшить кратность приема и количество выпиваемого спиртного; 20 баллов и более – вероятна алкогольная зави-

симость. При наборе 9 баллов и более тест считается положительным, и алкогольное поражение печени возможно, при наборе 16 и более баллов – в большой степени вероятно.

Для практического удобства широко применяется сокращенная версия вопросника AUDIT – AUDIT-C, который включает только первые три вопроса. При этом тест считается положительным, если у мужчины насчитывается 4 и более баллов, а у женщины – 3 и более баллов. В случае положительного теста AUDIT-C необходимо заполнить полную версию вопросника AUDIT.

Вопросник CAGE также применяется для выявления злоупотребления алкоголем. Он представлен четырьмя вопросами: а) возникало ли у вас ощущение того, что вам следует сократить употребление спиртных напитков; б) возникало ли у вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков; в) испытывали ли вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков; г) возникало ли у вас желание принять спиртное, как только вы просыпались после имевшего места употребления алкогольных напитков. Два положительных ответа свидетельствуют об эпизодическом употреблении спиртных напитков и возможном алкогольном поражении печени, три – о систематическом употреблении, четыре ответа указывают на вероятное присутствие алкогольной зависимости. При наборе 2 баллов и более тест считается положительным и алкогольное поражение печени может быть весьма вероятным.

При оценке характера употребления алкоголя всегда необходимо помнить, что связь между употреблением спиртных напитков и повреждением печени зависит от большого количества различных факторов, таких как индивидуальная или генетическая предрасположенность, тип алкогольных напитков, частота и продолжительность употребления алкоголя, что делает применение количественных порогов достаточно условным.

Лабораторная диагностика позволяет дифференцировать формы НАЖБП при определении уровня печеночных ферментов в биохимическом анализе крови [4, 5, 6, 22]. При отсутствии цитолитического синдрома диагностируется стеатоз печени, при повышении уровня печеночных трансаминаз (обычно не превышающего 2–4 нормы), констатируется наличие цитолиза, свидетельствующего о процессе воспаления и наличии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). При оценке коэффициента де Ритиса (соотношения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), как правило, отмечается показатель больше 1 в отличие от алкогольного поражения печени. Для дифференцировки гистологически верифицированного НАСГ от стеатоза были предложены пороговые значения АЛТ (более 60 ЕД/л) и АСТ (более 35,2 ЕД/л) [15]. Повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтран-

спептидазы (ГГТП), как правило, незначительно и не является специфическим для НАЖБП. В условиях крупномасштабных скрининговых исследований наиболее предпочтительным считается использование серологических биомаркеров, таких как АСТ, АЛТ, ГГТП, уровень глюкозы и инсулина натощак, определение инсулинорезистентности, содержание общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и мочевой кислоты, исключение вирусного поражения [16]. Показатели общего билирубина, альбумина и протромбиновое время не превышают границ нормы, но эти показатели используются в различных методиках предиктивного определения фиброза печени.

Для подтверждения поражения печени при метаболическом синдроме необходимо определение инсулинорезистентности. Наиболее оптимальным инструментом оценки, по мнению рекомендаций EASL-EASD-EASO, является индекс гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) [16]. Расчет производят по формуле: $HOMA-IR = \text{инсулин плазмы натощак (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Значение индекса более 2,7 у. е. свидетельствует о наличии инсулинорезистентности у пациента. Также в клинической практике широко используется индекс Caro (I_C), рассчитывающийся по формуле: $I_C = \text{глюкоза (ммоль/л)} / \text{инсулин (мкМЕ/мл)}$ в плазме натощак, где значение I_C ниже 0,33 у. е. говорит об инсулинорезистентности.

По рекомендациям EASL-EASD-EASO, в случаях, когда нет возможности использовать инструментальные методики диагностики, можно использовать расчетные индексы с использованием лабораторных показателей.

Наиболее эффективными предиктивными шкалами оценки стеатоза являются индекс жировой печени (fatty liver index – FLI), шкала оценки жира в печени при НАЖБП (non-alcoholic fatty liver disease liver fat score – NLFS), индекс стеатоза печени (Hepatic steatosis index – HIS) и Стеатотест.

Индекс FLI рассчитывается по формуле: $FLI = (e^{0,953} \times \log_e(TG) + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (\text{окружность талии} - ОТ) - 15,745) / (1 + e^{0,953} \times \log_e(TG) + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) \times 100$ [11], результат менее 30 у. е. указывает на отсутствие стеатоза, а более 60 у. е. с вероятностью 78% указывает на наличие НАЖБП.

NLFS рассчитывается по формуле: $NLFS = -2,89 \text{ м} + 1,18 \times \text{метаболический синдром (да=1, нет=0)} + 0,45 \times \text{сахарный диабет (СД) (да=2, нет=0)} + 0,15 \times \text{инсулин (мЕд/л)} + 0,04 \times \text{АСТ (Ед/л)} - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}$. Значение менее – 0,64 у. е. свидетельствует о НАЖБП с чувствительностью и специфичностью 86 и 71% соответственно.

HIS рассчитывается по формуле: $HIS = 8 \times (\text{АЛТ/АСТ}) + ИМТ + 2$ (если женщина) + 2 (если есть СД), значение более 36 у. е. свидетельствует о наличии стеатоза с чувствительностью 92%.

Результаты вышеуказанных индексов хорошо согласуются между собой [21] и имеют приблизительно равнозначную диагностическую ценность.

Для оценки фиброза печени при НАЖБП был предложена шкала фиброза при НАЖБП (Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score – NAFLD FS) [9], в которой индекс фиброза рассчитывается по формуле: $NAFLD FS = -1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times ИМТ (кг/м^2) + 1,13 \times \text{гипергликемия натощак (или СД)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов} (\times 10^9/л) - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$, значение 1,455 у. е. и ниже позволяет исключить выраженный фиброз печени, показатель более 0,676 свидетельствует в пользу фиброза 3 стадии (F3).

Другой шкалой для оценки фиброза печени является четырехбалльная шкала (body mass index, AST/ALT ratio, diabetes – BARD) [7], которая состоит из 3 показателей: ИМТ, соотношения АСТ/АЛТ и наличия СД. ИМТ $\geq 28 \text{ кг/м}^2$ – соответствует 1 баллу; соотношение АСТ/АЛТ $\geq 0,8$ – 2 баллам; наличие СД – 1 баллу. Количество баллов 0–1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии F2.

Шкала фиброза-4 (fibrosis-4 scale – FIB-4) позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени у пациентов с НАЖБП и рассчитывается по формуле: $FIB-4 = \text{возраст (лет)} \times \text{АСТ} / (\text{тромбоциты} (10^9/л) \times \sqrt{\text{АЛТ}})$. Значение индекса менее 1,3 у. е. с вероятностью 90–95% исключает выраженный фиброз печени [19].

Значительные успехи в создании технологии неинвазивной диагностики диффузных поражений печени принадлежат компании «BioPredictive» (Франция), разработавшей комплекс диагностических панелей под общим названием «FibroMax», в состав которого входят пять неинвазивных проб: «FibroTest» (диагностика фиброза печени), «SteatoTest» (диагностика стеатоза печени), «ActiTest» (оценка некровоспалительной активности), «AshTest» (диагностика алкогольного стеатогепатита), «NashTest» (диагностика неалкогольного стеатогепатита). В логистических функциях проб «FibroMax» используются показатели сыворотки крови, такие как альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТП, билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза, холестерин, ТГ, ИМТ. Существуют и другие коммерческие пробы, предиктивно оценивающие степень фиброза печени, например «Fibrometers» фирмы «BioLiveScale» (Франция), «FibroSpect» фирмы «Prometheus Laboratory Inc.» (Соединенные Штаты Америки), «ELF» фирмы «iQur Ltd» (Великобритания) и «Hepascore» фирмы «PathWest» (Австралия).

Из инструментальных методик диагностики при подозрении на НАЖБП самым доступным является ультразвуковое исследование (УЗИ), чувствительность которого составляет от 60 до 94%, а специфичность – 66–97%. Ультразвуковыми критериями НАЖБП являются увеличение размеров печени, повышение эхогенности паренхимы, обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка,

наличие феномена дистального затухания звука, нарушение визуализации диафрагмального контура и т. д. К сожалению, УЗИ обладает ограниченной чувствительностью и не позволяет достоверно выявить стеатоз при уровне жира менее 20%, а также у лиц с высоким ИМТ (более 40 кг/м²).

Существует мнение, что компьютерная томография (КТ) в диагностике НАЖБП обладает большей чувствительностью, однако данные по этому показателю варьируют от 33 до 93%. При исследовании основными признаками НАЖБП служат снижение рентгеноплотности печени на 3–5 HU (HU – единицы шкалы Хаунсфильда (Hounsfield Unit)); в норме составляет 50–75 HU), а также более низкая рентгеноплотность печени по сравнению с селезенкой [1].

Пункционная биопсия печени с морфологическим исследованием биоптата до настоящего времени считается «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, который позволяет дифференцировать НАЖДП и НАСГ. НАЖДП включает в себя: а) стеатоз; б) стеатоз с лобулярным или портальным воспалением без баллонной дистрофии; в) стеатоз с баллонной дистрофией, но без воспаления. Диагноз НАСГ устанавливается при сочетании стеатоза, баллонной дистрофии и лобулярного воспаления [18]. Специфических морфологических признаков НАЖБП нет, но характерными признаками, позволяющими заподозрить алкогольный характер поражения, являются неоднородность стеатоза, тельца Меллори (алкогольный гиалин), холестаза, гидропическая дистрофия и перивенулярный фиброз. Согласно рекомендациям Российской общества по изучению болезней печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [1], показаниями для биопсии печени являются наличие критериев выраженного фиброза печени по результатам эластометрии (плотность ткани печени выше 9,3 кПа при использовании XL-датчика или выше 9,6 кПа для обычного датчика) или расчетных индексов (FibroScan, FIB-4 и др.), отсутствие положительного снижения уровня АЛТ, АСТ и ГГТП при адекватном уменьшении массы тела и физических нагрузках у пациентов, страдающих ожирением, болезненность печени при пальпации, а также немотивированная слабость у пациентов с признаками стеатоза печени.

В 2005 г. предложена шкала оценки активности НАЖБП (non-alcoholic fatty liver disease activity score – NAS), позволяющая оценить степень морфологических изменений печени в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов, а также стадию фиброза [12]. Результаты оценки интерпретируют следующим образом: NAS = 0–2 балла – диагноз НАСГ маловероятен; NAS = 3–4 балла – наличие НАСГ возможно; NAS ≥ 5 баллов – диагноз НАСГ весьма вероятен. В 2014 г. была предложена еще одна шкала для полуколичественной оценки тяжести течения НАЖБП – САФ (сокращение от англ.

steatosis, activity, fibrosis – SAF), характеризующая выраженность стеатоза (S), баллонной дистрофии и лобулярного воспаления (A) и стадию фиброза печени (F). Результат оценки записывается в виде индекса S1A1F1, S2A2F1, S2A1F2 и т. п.

Вместе с тем биопсии печени с морфологическим исследованием свойственны ряд существенных ограничений и недостатков. Частота возникновения самых различных осложнений, таких как кровотечение, внутривенная гематома, пункция соседнего органа и др., согласно ряду исследований, может достигать 18%, а летальность – до 3,3 случаев на 1000 биопсий. Заключение результатов биопсии характеризуются выраженной вариабельностью как у одного, так и у разных исследователей, а различия в трактовке такого ключевого показателя, как степень фиброза, достигали 20% [13]. Вышеуказанные отрицательные свойства морфологического исследования в последнее десятилетие дали толчок к развитию целого ряда неинвазивных инструментальных методов диагностики НАЖБП.

В диагностике хронических диффузных заболеваний печени, в том числе и НАЖБП, важное место занимает эластография – методика качественного и количественного анализа упругих свойств тканей для определения степени эластичности, а значит, и фиброза печеночной ткани. Физической основой эластографии является модуль упругости Юнга, характеризующий свойства мягких тканей сопротивляться при упругой деформации.

В аппарате для транзитной эластографии печени – «FibroScan» производства компании «Echosense» (Франция) используется функция контролируемой вибрации (vibration-controlled transient elastography – VCTE), при которой под воздействием механического колебания генерируются сдвиговые волны, распространяющиеся с различной скоростью при изменении эластичности ткани печени. При фиброзе плотность паренхимы печени повышается, что приводит к повышению эластичности, измеряемой в кПа. Чувствительность и специфичность методики в среднем составляет 70 и 84% соответственно [14] и повышается при определении умеренного и выраженного фиброза (F2–F4) до 90% и выше. Кроме того, для определения степени стеатоза печени в ряде аппаратов реализована функция параметра контролируемого затухания (controlled attenuation parameter – CAP), при которой определяется величина затухания ультразвуковых волн при прохождении через ткань печени, измеряемая в Дб/м.

Другой не менее эффективной неинвазивной инструментальной методикой определения фиброза печени является акустическая импульсно-волновая эластография (acoustic radiation force impulse – ARFI). Технически методика представляет собой дополнительную опцию продвинутых ультразвуковых диагностических систем, при которой ультразвуковой датчик продуцирует акустический

импульс, генерирующий сдвиговые волны, распространяющиеся в ткани печени. Скорость сдвиговых волн, измеряемых в м/с, увеличивается с увеличением жесткости ткани и соответственно с тяжестью фиброза. Диагностическая точность транзиентной и AFRI-эластографии приблизительно сопоставима.

Магнитно-резонансная эластография (МРЭ) как современная методика диагностики НАЖБП основана на принципе генерации сдвиговой волны в ткани печени с формированием цветной эластограммы, на которой отражается скорость движения волны и эластичность ткани печени в кПа. Пилотные исследования эффективности МРЭ при различных хронических заболеваниях печени показали высокую чувствительность (98%) и специфичность (99%) при определении фиброза печени [23].

Другими современными методиками диагностики НАЖБП, обладающими чувствительностью и специфичностью, близкой к 100%, являются селективная магнитно-резонансная томография (МРТ) с количественным определением жира и воды (MPT-PDFF) и протонная МР-спектроскопия (¹H-MPC). При выполнении селективной МРТ количественная оценка стеатоза выполняется путем измерения доли жира, взвешенной по протонной плотности (англ. proton density fat fraction, PDFF) как отношение количества протонов печеночного жира к общей протонной плотности печени. ¹H-MPC позволяет не только с высокой точностью диагностировать НАЖБП, но и является единственной методикой, которая позволяет неинвазивно оценить количественное содержание ТГ в печени. Несмотря на высокую диагностическую точность МРЭ, MPT-PDFF и ¹H-MPC, в настоящее время они не получили широкого распространения в клинической практике ввиду сложности и дороговизны.

Таким образом, проблема диагностики НАЖБП является многогранной, чрезвычайно актуальной и требующей дальнейшего изучения. Ранняя диагностика НАЖБП с использованием всего спектра современных методик позволит своевременно начать комплекс лечебно-профилактических мероприятий и создать предпосылки для остановки прогрессирования, а также регресса заболевания.

Литература

- Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2016. – № 2. – С. 24–42.
- Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, Ю.О. Шупелькова. – М.: М-Вести, 2009. – 20 с.
- Лазебник, Л.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л.Б. Лазебник [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2017. – № 2 (138). – С. 22–37.
- Маев, И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция / И.В. Маев, Д.Н. Андреев // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – Прилож. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 36–39.
- Маев, И.В. Современные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени / И.В. Маев [и др.] // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 8. – С. 20–27.
- Стаценко, М.Е., Неалкогольная жировая болезнь печени как парадигма коморбидности / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.А. Косивцова. – М.: Синапс, 2018. – 128 с.
- Adams, L.A. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease / L.A. Adams [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – № 26 – P. 1536–1543.
- Aithal, G.P. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / G.P. Aithal, K. Das, A. Chowdhury // GI. epidemiology: Diseases and clinical methodology. – 2nd ed. Wiley-Blackwell. – 2014. – P. 357–372.
- Angulo, P. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo [et al.] // Hepatology – 2007. – Vol. 45, № 4. – P. 846–854.
- Armstrong, M.J. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease / M.J. Armstrong [et al.] // Hepatology – 2014. – № 59. – P. 1174–1197.
- Bedogni, G. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population / G. Bedogni [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2006. – № 6. – P. 33.
- Bedossa, P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations / P. Bedossa // Hepatol. Int. – 2013. – Vol. 7 (Suppl. 2). – P. 765–770.
- Bedossa, P., Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C / P. Bedossa, D. Dargere, V. Paradis // Hepatology – 2003. – Vol. 38, № 6. – P. 1449–1457.
- Carey, E., Carey W.D. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? / E. Carey, W.D. Carey // Cleve Clin. J. Med. – 2010. – Vol. 77, № 8. – P. 519–527.
- Dvorak, K. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice – an exploratory case-control study / K. Drovak [et al.] // PLoS One – 2014. – Vol. 9, № 10. – e111551.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline for the management of non-alcoholic liver disease. European Association for the Study of the Liver (EASL) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) – Diabetologia – 2016. – Vol. 59. – P. 1121–1140.
- Gonciarz, Z. Randomized placebo-controlled double-blind trial on «essential» phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes / Z. Gonciarz [et al.] // Med. Chir. Digest. – 1988. – Vol. 17. – P. 61–85.
- Kleiner, D.E. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research / D.E. Kleiner, E.M. Brunt // Semin. Liver Dis. – 2012. – Vol. 32. – P. 3–13.
- McPherson, S. Simple noninvasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. McPherson [et al.] // Gut – 2010. – Vol. 59. – P. 1265–1269.
- Ratziu, V. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu [et al.] // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53. – P. 372–384.
- Speliotes, E. K. Liver fat is reproducibly measured using computed tomography in the Framingham Heart Study / E. K. Speliotes, J. M. Massaro, U. Hoffmann // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 894–899.
- Torres, D.M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / D.M. Torres, S.A. Harrison // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal

and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. – 10th ed., 2015. – 2616 p.

23. Yin, M. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography / M. Yin [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5, № 10. – P. 1207–1213.

I.I. Zhirkov, A.V. Gordienko, D.Yu. Serdyukov, G.Yu. Dorohov, A.V. Fomichev

Strategy for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease

Abstract. Nonalcoholic fatty liver disease is currently considered as the most common disease of the liver and internal organs. Its close connection with diabetes mellitus, obesity, atherosclerosis, arterial hypertension, chronic kidney disease, rectal cancer, polycystic ovaries, psoriasis, etc. Nonalcoholic fatty liver disease includes various chronic clinical and morphological changes of liver parenchyma: steatosis, steatohepatitis, fibrosis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. According to the large-scale epidemiological studies, the prevalence of the nonalcoholic fatty liver disease in Russia currently stands at 37,1%. In the strategy of diagnosis of this disease, it is necessary to exclude alcoholic liver disease, chronic viral hepatitis, metabolic diseases, autoimmune liver diseases, taking medications, the effect of alimentary factor, etc. the methods used to exclude alcoholic liver damage with the help of international validated questionnaires are given in Detail. The most characteristic shifts in laboratory parameters of biochemical blood analysis, as well as the calculated diagnostic indices, such as the index of fatty liver, the index of nonalcoholic fatty liver disease, the index of liver steatosis, steatotest, the index of fibrosis of nonalcoholic fatty liver disease, FibroMax and others are shown. The instrumental methods of diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease are described in detail: ultrasound, computed tomography, morphological examination of liver biopsies, determination of the parameter of controlled attenuation of the ultrasonic wave in the liver tissue using fibroscan. For the purpose of non-invasive determination of fibrosis degree different variants of elastography are used: transient, acoustic pulse wave, magnetic resonance. The most sensitive and specific methods of diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease are selective magnetic resonance imaging with quantitative determination of fat and proton magnetic resonance spectroscopy. These techniques are practically not used in normal clinical practice due to the complexity and high cost of the equipment.

Key words: diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease, fatty hepatosis, steatohepatitis, diagnosis of alcoholic liver disease, alcohol consumption assessment, laboratory and instrumental diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease, liver biopsy, liver elastography.

Контактный телефон: +7-905-215-47-99; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Р.Ю. Сапожников¹, Ю.Ш. Халимов¹, С.В. Гайдук¹,
С.Ю. Матвеев¹, В.И. Легеза¹, И.С. Драчев²

Современное состояние и перспективы развития средств и методов ранней патогенетической терапии острого лучевого поражения

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

Резюме. Медицинское обеспечение радиационно-химической безопасности направлено на предотвращение сверхнормативного воздействия факторов радиационной и химической природы в ходе повседневной деятельности, на минимизацию ущерба здоровью и сохранение жизни населения и личного состава Вооруженных сил при чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени. На основе анализа отечественной и зарубежной литературы описано современное состояние средств и методов ранней патогенетической терапии острого лучевого поражения, определены перспективные направления разработки медицинских средств противорадиационной защиты. Несмотря на то, что проблема острых лучевых поражений широко изучена и имеется огромный клинический опыт лечения пострадавших от ионизирующего излучения, успешная профилактика и лечение острой лучевой болезни проблематичны даже при использовании поддерживающей терапии и факторов роста. В настоящее время известен целый ряд лекарственных препаратов и лечебных методик, применяемых в скрытом (латентном) периоде болезни и обозначаемых термином «средства ранней терапии острой лучевой болезни». Механизм действия большинства из этих средств и методик основан на прямом или опосредованном блокировании постлучевых альтерационных процессов, создании в организме благоприятных условий для инактивации и выведения радиогенных токсических метаболитов, активации компенсаторно-восстановительных и репаративных механизмов или других биологических эффектах, приводящих к уменьшению выраженности лучевого поражения, облегчению течения и снижению вероятности неблагоприятного исхода лучевой болезни. Складывающаяся на рубеже XXI в. военно-политическая обстановка в мире не позволяет полностью исключить вероятность военных конфликтов с применением ядерного оружия. Именно поэтому разработка эффективных средств и методов оказания медицинской помощи при острых радиационных поражениях является одной из наиболее актуальных проблем современной радиобиологии, военной радиологии и медицины в целом. Существует необходимость в разработке фармакологических противолучевых средств, которые могут использоваться как в клинике, для лечения единичных случаев, так и при возникновении массовых санитарных потерь от воздействия ионизирующего излучения.

Ключевые слова: средства ранней патогенетической терапии, острая лучевая болезнь, ядерное оружие, средства медицинской защиты, цитокины, регуляторные пептиды, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, клиническая радиология, неспецифическая резистентность организма.

Использование источников ионизирующих излучений в различных сферах жизнедеятельности человека стало неотъемлемой частью существования современного общества и необходимым условием дальнейшего научно-технического прогресса. Более 40 государств имеют собственную атомную промышленность, атомные электростанции, подвижные, судовые, научно-исследовательские и другие ядерные энергетические установки. Источники радиации активно используются в медицине и фармации, научных исследованиях и промышленном производстве. Однако наряду с очевидными положительными сторонами в результате этого увеличиваются радиационные нагрузки на население и возрастает риск возникновения радиационных аварий. Крупномасштабные аварии на атомных электростанциях (Чернобыльской – в 1986 г. и Фукусима – в 2012 г.) являются убедитель-

ным свидетельством возможности радиационных инцидентов в современных условиях [1].

Разработка эффективных средств и методов оказания медицинской помощи при острых радиационных поражениях является одной из наиболее актуальных проблем современной радиобиологии, военной радиологии и медицины в целом. Это связано с тем, что складывающаяся в XXI в. военно-политическая обстановка в мире не позволяет полностью исключить вероятность военных конфликтов с применением ядерного оружия. В существующей обстановке вероятность возникновения глобального военного конфликта с санкционированным применением стратегических ядерных сил, по-видимому, невелика, однако ядерное оружие (ЯО) остается основой мощи современных армий и многие страны сохраняют в боевой готовности

весьма внушительные ядерные арсеналы. В последние годы существенно расширился круг ситуаций, в которых санкционированное применение ЯО может оказаться принципиально возможным. Так, действующая в настоящее время военная доктрина Соединённых Штатов Америки (США) не содержит обязательства не применять ЯО первым. И при этом США резервирует за собой право использовать ЯО «в критической ситуации в ответ на крупномасштабную агрессию с применением обычных вооружений», в том числе против стран, не обладающих ЯО [5].

К настоящему времени достаточно подробно изучены основные патогенетические механизмы, приводящие к нарушению жизненно важных функций организма, в процессе формирования клинической картины радиационного поражения. Имеющиеся в литературе сведения показывают, что проведение лечебных мероприятий в скрытом периоде острой лучевой болезни (ОЛБ) позволяет существенно повлиять на характер течения и исход при костномозговой форме поражения, когда ключевым патогенетическим механизмом является угнетение системы кроветворения и иммунитета [4].

Система медицинской защиты войск и сил флота от воздействия факторов радиационной природы в условиях военного и мирного времени представляет комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на сохранение жизни и здоровья личного состава, поддержание его высокой военно-профессиональной работоспособности. Основу этих мероприятий составляют различные лекарственные средства – радиопротекторы, средства стимуляции радиорезистентности организма от субклинических доз радиации, средства ранней и экстренной терапии радиационных поражений, средства профилактики и купирования первичной реакции на облучение, специфические средства противолучевой терапии и др. [6].

В настоящее время известен целый ряд лекарственных препаратов и лечебных методов, применяемых в скрытом (латентном) периоде болезни и обозначаемых термином «средства ранней терапии ОЛБ». Механизм действия большинства из этих средств и методов основан на прямом или опосредованном блокировании постлучевых альтерационных процессов, создании в организме благоприятных условий для инактивации и выведения радиогенных токсических метаболитов, активации компенсаторно-восстановительных и репаративных механизмов (восполнение пула нуклеотидов и макроэргов, нормализация активности ферментных систем, мобилизация пластических резервов и др.) или других биологических эффектов, приводящих к уменьшению выраженности лучевого поражения, облегчению течения и снижению вероятности неблагоприятного исхода ОЛБ [4].

К средствам ранней фармакотерапии радиационных поражений относят лекарственные препара-

ты, которые оказывают благоприятный эффект на скорость пострадиационной репарации лучевых повреждений при их применении в течение первых суток после облучения. Патогенетической основой их действия является предварительный (до реализации лучевого повреждения в виде цитопении радиочувствительных тканей) запуск системы гуморальной регуляции и репаративных процессов на клеточном уровне [8].

В качестве средств ранней патогенетической терапии ОЛБ наиболее изучены средства и методы, направленные на предупреждение или уменьшение образования токсических продуктов, инактивацию токсинов, увеличение скорости их элиминации из организма, активацию антитоксической функции различных органов и систем организма. Проведение дезинтоксикационных мероприятий в раннем постлучевом периоде позволяет существенно уменьшить выраженность пострадиационных биохимических нарушений, изменений в системе гуморального и клеточного гомеостаза [3]. Основные пути снижения уровня постлучевой токсемии состоят в применении средств, предупреждающих или уменьшающих образование токсических продуктов, способствующих их инактивации и увеличению скорости выведения. Современные представления о молекулярных механизмах свободнорадикальных процессов и роли радиотоксинов в повреждении клеток и дезорганизации метаболизма свидетельствуют о целесообразности использования средств, нормализующих функции ферментных систем (супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, каталазы и др.) [8]. Наиболее подробно изучено действие препаратов на основе декстрана (полиглюкин, реополиглюкин), белковых гидрализатов (гидролизат казеина, коллоидный инфузин), а также смесей аминокислот (полиамин) [14]. Указанные препараты этой группы проявляли отчетливое лечебное действие на экспериментальных моделях ОЛБ.

Эффективным методом ранней терапии лучевых поражений в настоящее время является экстракорпоральная детоксикация (гемосорбция, плазмаферез, лимфосорбция, селективный плазмообмен). Все перечисленные методики обладают выраженной способностью удалять из организма токсические метаболиты различной молекулярной массы, стабилизировать ионный состав плазмы, корректировать иммунореактивность организма [15].

Известно, что воздействие на организм ионизирующих излучений приводит к возникновению вторичного иммунодефицита, связанного с развитием панцитопенического синдрома. Полученные в последние годы данные показывают, что при этом нарушается функционирование практически всех звеньев системы иммунитета. Признаки поражения иммунной системы появляются сразу после облучения и имеют фазовый характер [5]. Таким

образом, можно выделить еще один класс препаратов, которые обладают лечебными свойствами и повышают общую резистентность организма. В основе их лечебного действия лежат сходные механизмы, в частности: 1) влияние на адаптационные процессы и модификация клеточного метаболизма, приводящая к повышению общей резистентности; 2) активация репаративных и восстановительных процессов; 3) иммунные реакции, позволяющие противостоять воздействию инфекционных агентов и развитию аутоиммунной агрессии; 4) гемостимулирующий эффект, обеспечивающий более раннее восстановление периферической крови. К таким соединениям относят различные биологически активные вещества природного или синтетического происхождения [10].

Большого внимания в качестве потенциальных лекарственных препаратов раннего постлучевого периода заслуживают иммуномодуляторы естественной и синтетической природы, причем эти вещества могут относиться к разным классам химических соединений. Имеется целая серия работ, посвященных изучению лечебного действия иммуномодуляторов. Установлен лечебный эффект различных белков плазмы крови – гомо- и гетерологичных иммуноглобулинов, а также белка острой фазы – альфа-1 кислого гликопротеида [7]. Терапевтический эффект установлен для индометацина, рибоксина, левамизола, разнообразных иммуномодуляторов белковой природы: ориглицина, тималина (влияет на Т-систему иммунитета), миелопида (влияет на В-систему иммунитета) и др. [15]. Лечебное действие природных (тималин) или синтетических (тимоген, тимогексин) иммуномодулирующих пептидов по показателям выживаемости лабораторных животных практически одинаково. Скорее всего, лечебное действие пептидных препаратов связано с активацией миелоидного ростка костного мозга, с восстановлением массы тимуса, повышением активности Т-клеток и стимуляцией процессов репарации, т. е. они выступают как факторы регуляции пролиферации и дифференцировки кроветворения и иммуногенеза [12].

Особый интерес представляет использование эндогенных иммуномодуляторов – цитокинов, тканевых пептидов. В частности, рекомбинантный беталейкин, представляющий собой точную копию эндогенного интерлейкина-1, стимулирует гемо- и иммунопоэз при лейкопении, обусловленной действием ионизирующего излучения или цитостатиков. Курсовое парентеральное введение беталейкина приводит к быстрому восстановлению числа лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, что позволяет проводить химио- и лучевую терапию опухолей с планируемыми интервалами [7]. Беталейкин зарегистрирован в Российской Федерации в качестве гемостимулирующего, иммуностимулирующего и радиозащитного средства и рекомендован для лечения пострадавших от

острых тотальных и субтотальных облучений в дозах выше 1 Гр в течение двух часов после лучевого воздействия. Эффективность иммуномодуляторов проявляется лишь при достаточной сохранности костномозговых клеток [13].

В последнее десятилетие в области радиационной фармакологии значительно возрастает интерес к препаратам природного происхождения, одним из которых является белок филаментов бактерий – флагеллин, мощный активатор врожденного и адаптивного иммунитета. Флагеллин является единственным известным естественным лигандом толл-подобных рецепторов 5 (ТЛР-5), локализованных на поверхности многих клеток иммунной системы (дендритных, макрофагов, нейтрофилов, Т-клеток) и разных типов эпителиальных клеток. В остром опыте на лабораторных животных было доказано, что рекомбинантный флагеллин, синтезированный отечественными специалистами, проявляет выраженную радиозащитную активность. Введение препарата в дозах 1 и 2 мг/кг внутрибрюшинно за 15–30 мин до облучения мышей в диапазоне летальных доз (ЛД)_{70–100} в течение 30-суточного периода наблюдения обеспечивало выживаемость 67–87% животных. Профилактическое введение флагеллина оказывало значимое модифицирующее влияние на динамику и степень радиационно-индуцированной потери массы тела облученных мышей. Исходя из этого, рекомбинантный флагеллин может служить основой для разработки фармакологически оптимизированных производных, а также компонентом рецептур с противорадиационными свойствами [11].

К препаратам, повышающим неспецифическую резистентность, следует отнести также комплексы витаминов и аминокислот, в частности витаминно-коферментный комплекс, включающий антиоксиданты. Он ослабляет дисферментозы и нормализует метаболические процессы, что совпадает по времени с улучшением гематологических показателей, общего состояния лабораторных животных и способствует благоприятному исходу [14].

Ведущая роль среди фармакологических средств ранней патогенетической терапии ОЛБ принадлежит гемопоэтическим ростовым факторам, применяющимся в клинической практике в качестве стимуляторов кроветворения при панцитопенических состояниях. Наиболее широкое распространение получили гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ), являющиеся стимуляторами гранулоцитопоэза при миелодепрессиях различной этиологии. К наиболее известным препаратам данной группы относятся нейпоген (рекомбинантный негликолизированный человеческий Г-КСФ) и граноцит (рекомбинантный гликолизированный человеческий Г-КСФ). Клиническое применение также получили препараты Г-КСФ – лейкостим, грасальва, граноген, неуластим [8, 9, 13].

Так, например, в опытах с использованием лабораторных животных вводилась смесь цитокинов пептидной природы, составленной из интерлейкина (ИЛ)-3 и ИЛ-6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), в течение 6 дней начиная с первых суток, что позволило повысить выживаемость лабораторных животных, облученных в ЛД₁₀₀, на 60%. Введение мелким лабораторным животным Г-КСФ в течение 7 сут ускорило восстановление кроветворения [7, 13]. Также показано, что применение ИЛ-11 в течение 2 недель повышало выживаемость лабораторных животных на 40%. Таким образом, судя по данным экспериментальных исследований, лечение ОЛБ гемопоэтическими ростовыми факторами представляется весьма перспективным и оправданным [2].

Проблема разработки эффективного лечения ОЛБ сегодня далека от своего окончательного решения. Достаточно сказать, что современная противолучевая терапия эффективна лишь при костномозговой форме ОЛБ и практически бесперспективна при крайне тяжелых формах заболевания. Необходимо отметить важность и практическую значимость ранней патогенетической терапии ОЛБ, которая напрямую влияет на выживаемость при изолированных и комбинированных радиационных поражениях. Одним из актуальных направлений совершенствования медицинской помощи при острых радиационных поражениях является разработка средств раннего патогенетического лечения. Известные на сегодняшний день препараты указанного назначения обеспечивают повышение выживаемости лабораторных животных на 25–50%. Рассматриваются методы восстановления структурно-функционального состояния иммунной системы, связанные с лечением вторичных иммунодефицитов, развившихся в результате воздействия ионизирующего излучения [4].

Возникновение любой чрезвычайной ситуации, в том числе и техногенной катастрофы, вызывается сочетанием действий субъективных и объективных факторов, создающих причинный ряд событий. Непосредственными причинами техногенных катастроф могут быть стихийные бедствия, технические неисправности оборудования на производствах, человеческие ошибки. К сожалению, количество аварий во всех сферах производственной деятельности неуклонно растет. По оценке экспертов, человеческие ошибки обуславливают 45% экстремальных ситуаций на атомных электростанциях, 60% авиакатастроф и 80% катастроф на море. В сложной внешнеполитической обстановке, сложившейся для нашей страны, нельзя забывать о возможности применения вероятным противником оружия массового поражения (ядерного, химического, бактериологического). Поэтому, к сожалению, не представляется возможным предугадать

развитие той или иной техногенной катастрофы, а тем самым проводить профилактику последствий этих катастроф. В связи с этим очевидно, что наиболее перспективным и актуальным направлением в системе диагностики, лечения и профилактики радиационных поражений является разработка средств и методов ранней патогенетической терапии радиационных поражений, а именно средств иммуномодулирующего действия, таких как рекомбинантные и вакцины на основе дезоксирибонуклеиновой кислоты, цитокины и регуляторные пептиды.

Литература

1. Аксенова, Н.В. Экспериментальное обоснование использования интерлейкина-1 при различных вариантах радиационного воздействия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Аксенова. – СПб., 2004. – 20 с.
2. Алексанин, С.С. Клинико-экспериментальное обоснование интерлейкина-1 как средства профилактики и ранней терапии поражений при радиационных авариях и катастрофах / С.С. Алексанин, А.А. Тимошевский // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвычай. ситуац. – 2009. – № 2. – С. 5–11.
3. Васин, М.В. Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии / М.В. Васин // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 459–467.
4. Гребенюк, А.Н. Радиационные аварии: опыт медицинского обеспечения / А.Н. Гребенюк, В.И. Легеза, В.В. Зацепин // Радиационная гигиена. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 53–57.
5. Гребенюк, А.Н. Основы радиобиологии и радиационной медицины. – СПб.: Фолиант, 2012. – 232 с.
6. Гладких, В.Д. Специальные средства медицинской противохимической и противорадиационной защиты: современное состояние и перспективы развития / В.Д. Гладких [и др.] // Военн. мед. журн. – 2018. – № 1 (339). – С. 29–36.
7. Иванов, А.А. Иммуномикробиологическая компонента острого лучевого поражения и модификация его развития иммуностимулирующими препаратами / А.А. Иванов [и др.] // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2016. – № 5. – С. 13–26.
8. Першко, В.А. Клинико-экспериментальное исследование эффективности цитокинов при миелодепрессии лучевой этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Першко. – СПб.: ВМА, 2013. – 48 с.
9. Першко, В.А. Эффективность колониестимулирующих факторов при лечении костномозгового синдрома острой лучевой болезни / В.А. Першко, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 3 (59). – С. 195–198.
10. Рождественский, Л.М. Средства противолучевой защиты и терапии: современное состояние, проблемы и перспективы / Л.М. Рождественский // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2012. – Т. 57. – № 5. – С. 72–82.
11. Софронов, Г.А. Перспективные направления использования препаратов на основе рекомбинантного флагеллина / Г.А. Софронов [и др.] // Мед. акад. журн. – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 7–20.
12. Халимов, Ю.Ш. Перспективные направления развития военно-полевой терапии / Ю.Ш. Халимов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2013. – Т. 334. – № 6. – С. 36–42.

13. Халимов, Ю.Ш. Экспериментальное изучение лечебного действия препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора лейкостима при миелодепрессии лучевой этиологии / Ю.Ш. Халимов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 2 (38). – С. 103–107.
14. Mang, X. Pharmacological countermeasures for the acute radiation syndrome / X. Mang, Mark H. Whitnall // Current molecular pharmacology. – 2009. – № 2. – P.122–133.
15. Singh, V.K. Colony-stimulating factors for the treatment of the hematopoietic component of the acute radiation syndrome. A review. Cytokine. – 2015. –Vol. 71. – P.22–37.

R.Yu. Sapozhnikov, Yu.Sh. Khalimov, S.Yu. Matveev, S.V. Gaiduk, V.I. Legeza, I.S. Drachev

Modern condition and prospects of development of means and methods of early pathogenetic therapy of acute radiation

Abstract. *Medical support of radiation and chemical safety is aimed at preventing the above-standard exposure to factors of radiation and chemical nature in the course of daily activities, at minimizing damage to health and preserving the life of the population and personal composition of the Armed Forces during emergency situations during peacetime and wartime. Based on the analysis of domestic and foreign literature, the current state of the means and methods of early pathogenetic therapy of acute radiation injury is described; promising areas for the development of medical anti-radiation protection are identified. Despite the fact that the problem of acute radiation injuries is widely studied, and there is vast clinical experience in treating victims of ionizing radiation, successful prevention, and treatment of acute radiation sickness is problematic even with the use of supportive therapy and growth factors. Currently, a number of drugs and therapeutic methods used in the latent period of the disease and designated by the term «means of early therapy of acute radiation disease» are known. The mechanism of action of most of these tools and methods is based on direct or indirect blocking of post-radiation alteration processes, creating favorable conditions in the body for inactivation and excretion of radiogenic toxic metabolites, activation of compensatory-restorative and reparative mechanisms or other biological effects that lead to a decrease in the severity of radiation damage, facilitate the course and reduce the likelihood of an adverse outcome of radiation disease. The emerging military-political situation in the world, at the turn of the 21st century, does not completely eliminate the possibility of military conflicts with the use of nuclear weapons. That is why the development of effective means and methods of providing medical care for acute radiation lesions is one of the most pressing problems of modern radiobiology, military radiology, and medicine in general. There is a need to develop pharmacological anti-radiation drugs that can be used both in the clinic for the treatment of isolated cases, and in the event of massive sanitary losses from exposure to ionizing radiation.*

Key words: *means of early pathogenetic therapy, acute radiation sickness, nuclear weapons, medical protection, cytokines, regulatory peptides, granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor, clinical radiology, non-specific resistance of the organism.*

Контактный телефон: 8-981-888-89-21; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Т.В. Степанова, В.А. Соколов, В.А. Козяев

Хронология эвакуации обожженных после катастрофы в Башкирии в 1989 году

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Исследованы ключевые этапы организации медицинской помощи обожженным после взрыва газа в Башкирии в 1989 г. Указаны медико-географические факторы, определившие особенности проведения спасательных работ. Представлена хронология прибытия к месту чрезвычайной ситуации первых групп волонтеров, спасателей и медицинских работников. Изложены данные по эвакуации пострадавших в местные, региональные лечебные учреждения и лечебные учреждения союзного значения. Освещены решения, принятые руководством и командованием Министерства здравоохранения и Министерства обороны Союза Советских Социалистических Республик по созданию необходимой группировки медицинских сил и транспортных средств для оказания помощи пострадавшим в результате катастрофы. Подчеркнут вклад специалистов медицинской службы Вооруженных сил Союза Советских Социалистических Республик и гражданского здравоохранения страны в проведение лечебно-эвакуационных мероприятий. Их мобильность и высокая профессиональная подготовка позволили оказать своевременную и качественную помощь обожженным. Полученный научно-практический опыт способствовал в дальнейшем повышению профессионального мастерства врачей, не сталкивавшихся ранее с массовым поступлением пострадавших с термической травмой после чрезвычайных ситуаций. Подчеркнута эффективность использования вертолетов в качестве транспортного средства для перевозки раненых с места катастрофы в лечебные учреждения, особенно из труднодоступных для автомобильного транспорта участков местности. Приведены данные различных авторов о статистике пострадавших и последующем распределении по специализированным ожоговым стационарам страны.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация, взрыв газа, железнодорожная катастрофа в Башкирии, массовые ожоги, военная и гражданская медицина, первая медицинская помощь, эвакуация обожженных, лечебно-эвакуационные мероприятия, авиационный, автомобильный и железнодорожный транспорт, скорая медицинская помощь, статистика и структура пострадавших.

В ночь с 3 на 4 июня 1989 г., в 23 ч 14 мин по московскому времени, на 1710 км Транссибирской магистрали, в Иглинском районе Башкирской Автономной Советской Социалистической Республики (БАССР), произошёл взрыв конденсата газа. Его утечка и последующее накопление в овраге, идущем вдоль реки Ургу-Теляк по направлению к железной дороге, происходили вследствие образования трещины в корпусе трубы газопровода. Во время движения во встречном направлении двух поездов, следовавших по маршруту Новосибирск – Адлер и Адлер – Новосибирск, возник процесс искрообразования в местах соприкосновения токосъемного устройства электровоза с контактным электрическим проводом. С высокой степенью уверенности можно утверждать, что именно этот фактор и привел к воспламенению газового конденсата и последующему мощному взрыву. Под действием ударной волны произошёл сход, опрокидывание и деформация корпусов 37 вагонов и 2 электровозов [3]. Вспыхнувшее пламя охватило оба состава и 250 гектаров леса в радиусе более 1 км.

До сих пор нет достоверных данных о точном количестве пострадавших. Так, спустя год после катастрофы Э.А. Нечаев и М.Н. Фаршатов [4] сообщили о 1264 пострадавших (из них 264 военнослужащих), 408 из которых погибли в зоне бедствия в ближайшие часы после аварии.

В течение часа после взрыва на место происшествия стали прибывать жители и медицинский персонал окрестных деревень и сел (с. Улу-Теляк (15 км от места катастрофы), с. Красный Восход (5 км), д. Шуктеево (5 км), с. Казаяк (4 км), д. Новобакаево (3 км), д. Казаяк-Хуснуллино (3 км)). Примерно в то же время из с. Урман (25 км) на пожарной и санитарной машинах к месту происшествия приехали 50 военнослужащих Советской армии. Под командованием подполковника В.В. Голоенко они незамедлительно стали тушить пожар и спасать людей [8].

Первым сигналом к организации медицинской помощи в районе чрезвычайной ситуации можно считать сообщение, переданное по телефону (через 20 мин после взрыва) главным врачом больницы села Улу-Теляк Н.В. Ермолюком главному врачу центральной районной больницы (ЦРБ) поселка Иглино Н.В. Ивлеву. В свою очередь он передал тревожную информацию министру здравоохранения БАССР А.Х. Турьянову и командованию республиканского отряда санитарной авиации [11].

В 2 ч 18 мин 4 июня к месту аварии приехали медицинская бригада из 6 человек (Н.В. Ермолюк и его жена, постовая сестра А.К. Кислицина, медицинская сестра детского отделения В.Л. Марьина, санитарка Г. Зинатуллина и военный фельдшер Н.С. Кравчук). К

этому времени на месте уже работали заведующая Красно-Восходским фельдшерским пунктом (ФП) Н.И. Морозова и заведующая Газаньякским ФП Л.А. Вершинина со своими медицинскими бригадами [11], а также подоспевшие местные жители, пассажиры поездов, способные выносить пострадавших взрослых и детей из горящих вагонов и оказывать им первую помощь.

Ситуация с прибытием медицинских работников, спасателей, пожарных и т. д., а также последующим вывозом пострадавших осложнялась труднопроходимым характером местности. Расстояние до ближайшей автомобильной дороги (трасса М-5) составляло около 20 км. Вокруг рос лес. Поэтому автомобили не смогли быстро добраться до места катастрофы. Вследствие этого основными видами транспорта стали вертолёты и железнодорожная техника. С их помощью и начали эвакуировать оставшихся в живых людей.

Основные направления эвакуации – на восток (в г. Аша Челябинской области) и на запад (в ближайшее лечебное учреждение – Улу-Телякскую поселковую больницу) [12] (рис.). Больница была развернута на 70 коек и рассчитана на стационарное лечение 55 взрослых и 15 детей. Поэтому для приема большого числа пострадавших руководство лечебного учреждения приняло решение о максимальной выписке больных с целью освобождения коечного фонда [11].

По уцелевшим железнодорожным путям с соседних станций прибыли электровоз и пожарный состав, на которых начали вывозить пострадавших пассажиров поездов в больницу села Улу-Теляк. Машинист электровоза С. Столяров совершил 3 рейса (на платформе могли находиться около 100 человек). В итоге совместно с пожарным поездом удалось перевезти более 300 пострадавших.

В связи с массовым прибытием обожженных председатель поселкового совета с. Улу-Теляк принял решение – на базе школы развернуть временный госпиталь. В результате совместными усилиями руководящего состава, медицинского персонала, местных жителей и железнодорожников в Улу-Теляке была оказана первая врачебная медицинская помощь и эвакуировано на другие этапы 420 пострадавших [11].

Одновременно часть обожженных вывозилась и в г. Аша Челябинской области. Спустя 50 мин с момента катастрофы начальник железнодорожной станции Казаньяк передал сообщение о случившемся диспетчеру станции скорой медицинской помощи (СМП) Ашинской ЦРБ, а затем в Челябинский областной отдел здравоохранения [11]. Для транспортировки людей в Ашу были привлечены автомобили и железнодорожная техника. При этом те, кто мог, шли самостоятельно (через лес шла прямая дорога – 6 км, по железной дороге по неповрежденным путям – 15 км). На базе родильного дома и больницы перепрофилировали отделения более чем на 400 коек. В них поступило и было госпитализировано около 450 человек с повреждениями различной степени тяжести.

Спустя 10 ч после катастрофы в Ашу прибыла группа медицинских специалистов из Института хирургии им. А.В. Вишневского с медицинскими препаратами и оборудованием для проведения противошоковой инфузионной терапии. В города Сим и Миньяр Челябинской области доставили около 20 человек [13].

Вторым этапом медицинской эвакуации стала перевозка пострадавших из села Улу-Теляк в Иглинскую ЦРБ и в дальнейшем в стационары Уфы, а также из Аши в Челябинск и Уфу. Расстояние от поселка Улу-Теляк до села Иглино – 30 км. Коечный фонд в Иглинской ЦРБ составлял более 200 коек, всего поступило 162 человека, 82 пострадавшим лечебные мероприятия оказывались в условиях реанимации, остальным проводилась симптоматическая терапия [13, 14]. Первых обожженных доставили через 5 ч 25 мин после взрыва. Группу тяжелообожженных вывозили на машинах скорой помощи. Тех, кто имел небольшие площади повреждения кожных покровов и не нуждался в проведении инфузионной терапии, вывозили на обычных автобусах. По мнению экспертов научного отдела «Медицина катастроф» Научно-исследовательского института (НИИ) скорой помощи (СП) им. Н.В. Склифосовского, транспортировка пострадавших в ЦРБ села Иглино была излишней. Вероятно, это было связано с тем, что «... эвакуация в ЦРБ города Иглино, по-видимому, началась и продолжалась до получения информации о помощи со стороны вертолётного училища» [11]. После стабилизации состояния пострадавших было принято решение эвакуировать их в лечебные учреждения Уфы.

Спустя 30 минут (в 1.45 по местному времени) после взрыва диспетчеру СМП г. Уфы пришло сообщение о пожаре на перегоне Улу-Теляк – Аша. Его передала дежурная по Башкирскому отделению железной дороги З.Ф. Шунгаркина, которую оповестил машинист поезда № 212 В.В. Безверхний [11].

Старший врач смены станции СМП М.А. Калинин, получив тревожный сигнал, в срочном порядке отправил три специализированные бригады скорой медицинской помощи (БСМП) в район чрезвычайной ситуации. В связи с отсутствием дорог до места аварии сумела добраться только реанимационная бригада на машине повышенной проходимости «ТАМРО»-УАЗ. В ее состав входили реаниматолог Ю.М. Фурсов, кардиолог В.В. Сайфутдинов и санитар А.В. Черный. Остальной средний медицинский персонал бригад (Т.А. Богданова, А.М. Дунюшкин, Т.В. Зайцева) вынуждены были добираться на грузовых машинах. Исходя из полученной информации о большом количестве пострадавших, для усиления медицинской группировки вслед за первыми БСМП М.А. Калинин были отправлены дополнительно еще 42 бригады [11].

В то же время М.А. Калинин, согласно разработанной ранее схеме оповещения, информировал об аварии руководящий состав Министерства здравоохранения (МЗ) БАССР (в 2.00 – министра здравоохранения Башкирии А.Х. Турьянова, в 2.05 – заместителей министра Б.А. Сочилова и З.Я. Муртазина), городского

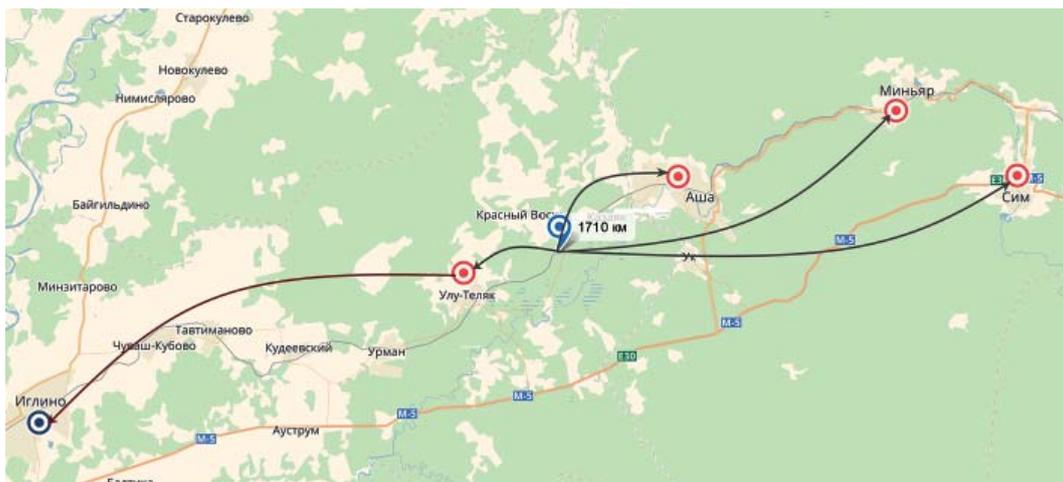


Рис. Основные направления первичной эвакуации пострадавших

здравоохранения, службу Гражданской обороны и подстанции СМП города Уфы.

Слаженное взаимодействие старшего врача смены станции СМП, руководства здравоохранения БАСССР с медицинской службой гражданской обороны (МСГО) позволило в сжатые сроки организовать проведение лечебно-эвакуационных мероприятий [7].

Организация медицинской помощи пострадавшим в масштабах страны осуществлялась под руководством министров здравоохранения Союза Советских Социалистических Республик (СССР) Е.И. Чазова и Российской Социалистической Федеративной Советской Республики (РСФСР) А.И. Потапова, а также главного хирурга Министерства обороны (МО) СССР, генерал-майора медицинской службы Э.А. Нечаева [13]. В Уфе развернули штаб МСГО для организации спасательных работ (во главе с А.И. Потаповым), в которых принимали участие солдаты и офицеры Приволжского военного округа (ПриВО) (командующий округом – генерал-полковник В.А. Патрикеев).

Руководство СССР оперативно усиливало группировку спасателей за счет направления к месту катастрофы ведущих специалистов, имеющих опыт лечения термических, комбинированных и сочетанных повреждений. Из НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в Уфу вылетели две группы врачей (первая – в день катастрофы, вторая – на следующие сутки), в состав первой входили В.В. Артемова, работавшая в городской больнице № 1, М.И. Шахламов, О.Д. Родионова, А.И. Свешников – сотрудники городской больницы № 6, Г.А. Райнер, С.В. Холодный – представители ожогового центра. Профессор В.И. Картавенко – руководитель реанимационной службы НИИ СП им. Н.В. Склифосовского – курировала данную бригаду [11].

Группу из 43 представителей военно-медицинской службы возглавил главный хирург МО СССР генерал-майор медицинской службы Э.А. Нечаев [10]. Командование Центрального военно-медицинского управления МО СССР поручило начальнику медицинской службы ПриВО направить специальные медицинские

бригады на место катастрофы. Им были поставлены задачи: организовать проведение сортировки, первой врачебной помощи и эвакуации пострадавших в ближайшие военные и гражданские лечебные учреждения. Для оказания квалифицированной медицинской помощи и усиления группировки медицинской службы ПриВО был сформирован отряд специализированной медицинской помощи из сотрудников Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В состав бригады вошли 76 специалистов различного профиля, которые оказывали квалифицированную и специализированную помощь на базе окружных военных госпиталей Куйбышева и Свердловска, гарнизонных госпиталей Уфы и Челябинска и в гражданских медицинских учреждениях Уфы [5, 14].

Как отмечает А.Х. Турьянов [12], лечебно-эвакуационные мероприятия в очаге катастрофы были выполнены «... 45 бригадами скорой медицинской помощи (17 из них специализированные), 6 бригадами скорой медицинской помощи из Аши, 3 врачебно-сестринскими бригадами Иглинской ЦРБ и 3 участковых больниц Иглинского района, 4 бригадами специализированной помощи хирургического профиля Уфы, оперативной группой МЗ БАСССР».

К трем часам утра 4 июня к железнодорожному вокзалу Уфы подошел первый электропоезд с 35 пострадавшими. Для эвакуации были привлечены 7 БСМП, а в качестве дополнительных транспортных средств – маршрутные автобусы. С их помощью обожженных доставили в 3 лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) города: 1-ю и 9-ю городские больницы и клиническую больницу на железнодорожной станции Дёма.

К четырем часам утра к месту аварии прибыла вторая группа военнослужащих (270 человек) из Уфимского гарнизона под командованием В.И. Пухначева, А.Н. Хасанова и др. офицеров [3]. Кроме них, к спасательным работам были дополнительно привлечены 275 курсантов и слушателей Уфимской высшей школы Министерства внутренних дел СССР. Для скорейшей

эвакуации руководством БАССР и соседних регионов были выделены 158 автобусов (основную часть составляли пассажирские машины, работающие на регулярных маршрутах), 65 грузовых машин, десятки микроавтобусов, принадлежащих государственным предприятиям и автохозяйствам. Свой личный автотранспорт предоставило большое число местных жителей. С их помощью были оперативно доставлены и приступили к развертыванию три полевых госпиталя вместе с персоналом, аппаратурой, расходным медицинским имуществом, медикаментами и разнообразным оборудованием [6].

Для эффективного решения разнообразных лечебно-эвакуационных задач в работу включились более 1200 военнослужащих и 45 вертолетов Уфимского высшего военного авиационного училища лётчиков (УВВАУЛ) под командованием начальника училища полковника Б.И. Лысенко [8] и авиационных подразделений ПриВО, которые возглавлял Герой Советского Союза генерал-майор авиации В.П. Павлов [10].

Для приземления вертолетов и парковки машин СМП в Уфе была выбрана большая площадка с асфальтовым покрытием вблизи гостиницы «Арена». Ее расположение в непосредственной близости от городских больниц позволило осуществлять госпитализацию пострадавших без лишней потери времени на перевозки по городу. Так, путь до 18-й больницы занимал 1 мин, до железнодорожной больницы – 40 с, до 6-й больницы – 1 мин 10 с, до 21-й больницы – 7,5 мин, до 13-й больницы – 11 мин, до 8-й больницы – 13 мин.

Однако в настоящее время нет точных статистических данных о количестве эвакуированных в крупные города Урала пострадавших. Согласно полученной информации, опубликованной В.Г. Теряевым [11], в Уфу вертолетами, по железной дороге и машинами СМП было доставлено 597 пострадавших, в Челябинск – 200 больных. В качестве транспортного средства широко использовались вертолеты. Так, из поселка Иглино по воздуху на 31 вертолете эвакуировали 209 человек, из Аши на 28 вертолетах – 158 пострадавших.

Всего в течение суток в 12 ЛПУ Уфы были доставлены 602 человека, в ожоговый центр Челябинска – 208 человек [11]. По данным А.Х. Турьянова, количество пострадавших в ЛПУ Уфы составило 600 человек (табл.).

Объясняя некоторую нестыковку в приведенных данных, автор пишет «... по уточненным сведениям, в специализированные лечебные учреждения Уфы и Челябинска поступило 805 пострадавших, из них – 196 детей. В структуре санитарных потерь ожоги различной площади и глубины составили 80 – 90%. Приблизительно в 20% случаев зарегистрированы различные варианты комбинированной травмы: повреждение глаз с придатками, закрытые повреждения внутренних органов брюшной и грудной полостей, открытые и закрытые черепно-мозговые травмы, переломы трубчатых костей, обширные скальпированные, рвано-резанные раны кожных покровов, ожоги дыхательных путей и ингаляционные отравления газом».

Таблица

Распределение пострадавших по ЛПУ г. Уфы

Наименование учреждения	Количество пораженных взрослых	Количество пораженных детей
Городская больница № 1	2	-
Городская больница № 6	73	8
Городская больница № 8	20	1
Городская больница № 13	62	9
Городская больница № 17	4	22
Ожоговый центр (городская больница № 18)	52	10
Городская больница № 21	116	-
Железнодорожная больница № 2	22	5
Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова	72	-
Республиканская детская клиническая больница	-	56
Гарнизонный военный госпиталь	44	-
Уфимский НИИ глазных болезней МЗ РСФСР	2	-

В своем исследовании В.Д. Федоров [13] пишет: «... после выведения из критического состояния пораженных эвакуировали в Челябинский ожоговый центр и больницы Уфы 37 вертолетами и 137 машинами, включая транспорт воинских частей. В Челябинский ожоговый центр было доставлено 190 пострадавших, в том числе 68 детей. В 11 ЛПУ города Уфы после экстренной выписки больных был создан коечный фонд для госпитализации 619 обожженных».

Об интенсивности авиационной эвакуации в лечебные учреждения Уфы говорит тот факт, что за первые двое суток 59 рейсами было доставлено 367 наиболее тяжелых пораженных [1].

Для усиления группировки специалистов из Ленинграда прибыла группа сотрудников Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в составе 45 человек. В ее состав входили сотрудники кафедры термических поражений: капитан медицинской службы Я.О. Порембский и капитан медицинской службы Б.А. Парамонов, медицинские сестры Л.Н. Симакова и Е.В. Слесаренко, а также сотрудник кафедры военной травматологии и ортопедии – полковник медицинской службы В.С. Дедушкин. Активное участие в проведении лечебно-диагностических мероприятий приняли специалисты ПриВО. Их работой руководил заместитель начальника медицинской службы округа полковник медицинской службы Е. Ротин [9].

К понедельнику, 5 июня, 10 больниц и гарнизонный госпиталь Уфы приняли 568 пострадавших, в том числе 136 детей. Эвакуация больных продолжалась в течение 19 ч, последний рейс был осуществлен в 23 ч в городскую больницу № 6 [13]. Их лечением занимались 620 врачей, 1250 медсестер и фельдшеров, 120 бригад скорой медицинской помощи [6].

Таким образом, чрезвычайная катастрофа в Башкирии летом 1989 г. возникла внезапно в труднодоступной для автомобильного транспорта местности. Она сопровождалась гибелью большого числа людей и одномоментным появлением большого количества обожженных с комбинированными травмами и многофакторными поражениями. Первоначально оказание первичной медико-санитарной помощи в очаге поражения осуществлялось в виде само- и взаимопомощи. Однако в течение короткого времени стали прибывать добровольцы и первые БСМП из близлежащих населенных пунктов. Их силами была проведена первичная сортировка и организована эвакуация людей в ближайшие медицинские учреждения. Для этих целей использовали автомобили, железнодорожный транспорт и вертолеты. В борьбе за спасение жизни пострадавших пассажиров активное участие приняли медицинские работники не только региона, но и всего Советского Союза. Высокую профессиональную подготовку показали представители военно-медицинской службы ПриВО, сотрудники Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Литература

1. Бедула, О.И. Наша общая боль / О.И. Бедула // Красная Звезда. – 1989. – № 130 (19917). – С. 2.
2. Бекер, У.К. Массовые термические поражения: помощь американских военных врачей пострадавшим в железнодорожной катастрофе в Башкирии / У.К. Бекер // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 9. – С. 50–55.
3. Моисеев, М.А. Сообщаем подробности / М.А. Моисеев // Красная Звезда. – 1989. – № 129 (19916). – С. 1.
4. Нечаев, Э.А. Военная медицина и катастрофы мирного времени / Э.А. Нечаев, М.Н. Фаршатов. – М.: Квартет, 1994. – 184 с.
5. Нечаев, Э.А. Особенности лечебно-эвакуационных мероприятий при железнодорожной катастрофе в Башкирии / Э.А. Нечаев [и др.] // Воен.-мед. журн. – 1989. – № 10. – С. 12–17.
6. Озеров, С.П. Иначе поступить не могли / С.П. Озеров // Советская Башкирия. – 1989. – № 132 (21756). – С. 1.
7. Потапов, А.И. Экспертная оценка организации медицинской помощи при катастрофах мирного времени / А.И. Потапов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 4. – С. 11–14.
8. ТАСС. В правительственной комиссии / ТАСС // Советская Башкирия. – 1989. – № 131 (21755). – С. 1.
9. ТАСС. Мужество и милосердие / ТАСС // Красная Звезда. – 1989. – № 129 (19916). – С. 2.
10. ТАСС. Приволжцы оказывают помощь / ТАСС // За Родину. – 1989. – № 129 (19339). – С. 4.
11. Теряев, В.Г. Медицина чрезвычайных ситуаций / В.Г. Теряев. – М.: ТОНЧУ, 2014. – 496 с.
12. Турьянов, А.Х. Результаты анализа организации и тактики медицинской помощи пострадавшим при взрыве конденсата газа в Башкирии / А.Х. Турьянов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 1991. – № 7. – С. 44–46.
13. Федоров, В.Д. Организация помощи обожженным при катастрофах / В.Д. Федоров [и др.] // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 4. – С. 38–41.
14. Чиж, И.М. Военная медицина и медицина катастроф / И.М. Чиж // Медицина катастроф. – 2010. – № 9. – С. 17–21.

T.V. Stepanova, V.A. Sokolov, V.A. Kozyaev

The chronology of the evacuation of burned after accident in Bashkiria in 1989

Abstract. *The key stages of the medical care organization for the ambusted people after the gas explosion in Bashkiria in 1989 were investigated. The medical and geographical factors that determined the features of rescue operations were indicated. The chronological arrival of the first groups of volunteers, rescuers and medical workers to the place of emergency was presented. The information on the victims' evacuation in local, regional and national standing hospitals was also presented. The decisions made by the leadership and command of the Union of Soviet Socialist Republics Ministries of Health and Defense to create the necessary group of medical forces and vehicles to help the victims of the accident were highlighted. The contribution of medical service specialists from both the Union of Soviet Socialist Republics Armed Forces and civil health in carrying out of medical and evacuation measures was emphasized. Their mobility and high professional training made it possible to provide timely and quality assistance to the burned. The obtained scientific and practical experience contributed to the further improvement of doctors' professional skills who have not previously faced with such a massive admission of victims with thermal trauma after emergencies. The effective use of helicopters as vehicles for transportation of injured people from the accident site to the medical institutions, especially from difficult access areas was emphasized. The data of various authors on the victims' statistics and their subsequent distribution to specialized ambustial in-patient facilities of the country was presented.*

Key words: *emergency, gas explosion, railway accident in Bashkiria, mass ambustions, military and civil medicine, first aid, evacuation of burned, medical and evacuation measures, aviation, automobile and rail transport, ambulance, statistics and structure of victims.*

Контактный телефон: +7-911-710-18-80; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.А. Першко, Ю.Ш. Халимов,
С.Ю. Матвеев, Е.Г. Батрын

Современные подходы к диагностике и лечению тяжелого алкогольного гепатита

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Среди поражений внутренних органов, причинно связанных с алкоголизмом, ведущее место принадлежит печени – органу, осуществляющему метаболизм этанола. При этом алкогольный гепатит развивается у 10–35% пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени, и у 8–15% лиц с алкогольной зависимостью. Летальность среди пациентов, страдающих тяжелым алкогольным гепатитом, может достигать 40–50%. Диагностика воспалительно-дистрофических заболеваний печени наряду с определением клинико-лабораторных и инструментальных признаков поражения органа должна включать оценку неспецифических признаков хронической алкогольной интоксикации как этиологического фактора заболевания. Тяжелое течение алкогольного гепатита предполагает проведение биопсии печени и морфологического исследования. Определяющими факторами при выборе лечебной тактики при алкогольном гепатите служат тяжесть заболевания и прогноз для жизни пациента. Для оценки этих показателей разработано большое количество различных шкал. Наибольшее распространение получили индекс Мэддрей, шкала «Модель конечной стадии заболеваний печени» и шкала «Алкогольный гепатит Глазго». Так, тяжелая степень алкогольного гепатита может быть диагностирована при количестве баллов по индексу Мэддрей более 32 баллов, а по шкале «Модель конечной стадии заболеваний печени» – более 18 баллов. Высокий риск летального исхода при тяжелом алкогольном гепатите определяет выбор агрессивной тактики ведения пациентов с включением в схему лечения глюкокортикоидов. Для оценки эффективности применения стероидов разработана шкала Лилль, которая прогнозирует шестимесячную выживаемость пациентов, страдающих тяжелым алкогольным гепатитом. При отсутствии эффекта от приема преднизолона, который оценивается через неделю после старта гормональной терапии, возможна отмена глюкокортикоидов с переходом на прием ингибитора фосфодиэстеразы – пентоксифиллина.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, тяжелый алкогольный гепатит, алкогольная болезнь печени, глюкокортикоиды, гепатопротекторы, пентоксифиллин, этанол, печеночная недостаточность, цирроз печени, гепаторенальный синдром.

Злоупотребление алкоголем является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем во всем мире. По крайней мере 80–90% людей употребляют спиртные напитки в тех или иных количествах. Пристрастием к алкоголю страдает около 7–9% населения планеты. Среди поражений внутренних органов, причинно связанных с алкоголизмом, ведущее место принадлежит печени – органу, осуществляющему метаболизм этанола. При этом алкогольный гепатит (АГ) развивается у 10–35% пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени (АБП), и у 8–15% лиц с алкогольной зависимостью. Летальность среди пациентов, страдающих тяжелым алкогольным гепатитом, может достигать 40–50% [17]. Одним из основных факторов развития алкогольных поражений печени является прием алкоголя в дозе более 40–80 г в сутки (в перерасчете на чистый спирт), при этом у женщин относительно безопасная доза снижается до 20 г этанола в сутки [1–4, 6, 17]. Дозу этанола в спиртных напитках можно рассчитать при помощи формулы Widmark: $об\% = 0,8 \times \text{количество алкоголя в граммах на 100 мл напитка}$ [1]. Есть мнение, что вино и пиво обладают меньшим гепатотоксическим эффектом

в сравнении с крепкими алкогольными напитками при употреблении их в одинаковых в перерасчете на содержание этанола дозах. Однако при употреблении спиртных напитков алкогольная болезнь печени формируется лишь у части пациентов, что дает возможность обсуждать индивидуальную чувствительность к токсическому действию этанола, на которую будут влиять такие факторы, как количество и длительность употребления алкоголя, тип употребляемых спиртных напитков, этническая принадлежность (генетический полиморфизм ферментов, метаболизирующих алкоголь), национальные особенности питания, болезни накопления железа (гемохроматозы). Известно, что независимым фактором риска развития АБП служит пол. Так, женщины в 2 раза более чувствительны к гепатотоксическому действию алкоголя, чем мужчины. Установлено, что после употребления одного и того же количества спиртного концентрация алкоголя в крови у мужчин и женщин различалась. Наиболее вероятно это связано с разной активностью фермента желудочной алкогольдегидрогеназы – у женщин она меньше, вследствие чего имеет место более активный метаболизм этанола в печени. Кроме того, инфицирова-

ние вирусами гепатитов В, С, D и E признано фактором, ассоциированным с более тяжелым течением АБП, и значимо усугубляет течение заболевания [1, 3, 6]. В свою очередь повышает риск развития алкогольных поражений печени и ожирение, которое в последние десятилетия перестало рассматриваться только с эстетических позиций. T. Yuzuriha et al. [30] описали так называемый синдром внезапной смерти на фоне приема алкоголя у пациентов с жировым перерождением печени, в патогенезе которого лежит острая митохондриальная дисфункция. Синдром проявляется прогрессирующим ухудшением состояния пациента, предвестниками которого являются паренхиматозная желтуха, гипотермия, гипогликемия, метаболический ацидоз, отсутствие признаков печеночно-клеточной недостаточности, синдром цитолиза (повышение ферментов свыше 50–100 от нормальных значений).

Социально-экономическая значимость обусловлена еще и тем, что АГ развивается преимущественно у молодых работоспособных мужчин, злоупотребляющих алкоголем в высоких дозах (более 80–90 г этанола в сутки) в течение не менее 5–10 лет [1–3, 4, 6].

Токсическое действие этанола реализуется при участии фермента алкогольдегидрогеназы, под действием которой образуется более токсичное, чем исходный продукт, химическое соединение – ацетальдегид, который определяет ведущий гепатотоксичный эффект алкоголя. Ацетальдегид способствует перекисному окислению липидов, нарушению электронно-транспортной цепи в митохондриях, подавлению репарации дезоксирибонуклеиновых кислот и стимуляции синтеза коллагена. Усиленное перекисное окисление липидов приводит к прямому повреждению плазматических и интрацеллюлярных мембран гепатоцитов. Для протекающих в печени острых воспалительных процессов характерно преимущественное повреждение более молодых гепатоцитов – перипортальных, которые отвечают за обмен билирубина, синтез факторов свертывания крови, белково-синтетическую функцию, что и определяет клиническую картину острых токсических поражений. При длительно текущем процессе деструкции подвергаются более зрелые перивенулярные клетки печени, основной функцией которых является детоксикация. Кроме того, в патогенезе АГ важную роль играет транслокация липополисахаридов (ЛПС), так называемая бактериальная транслокация через поврежденный кишечный эпителий, которая может приводить к системному воспалительному ответу. ЛПС в комплексе с липополисахаридсвязывающим белком взаимодействует с CD14-рецепторами на мембране клеток Купфера [2, 29].

Экспериментально было доказано, что макрофаги печени играют ключевую роль в развитии АГ. Запускается сложный каскад реакций, приводящий к секреции большого количества фактора некроза

опухолей альфа (ФНО- α), продукция которого клетками Купфера служит основным патогенетическим звеном в развитии развернутой клинической картины АГ. Уровень циркулирующего в крови ФНО- α и рецепторов к данному цитокину напрямую коррелирует с уровнем эндотоксемии и стадией заболевания. Синтезируемый макрофагами ФНО- α запускает каскад провоспалительных цитокинов, приводящий к поддержанию воспалительного процесса в печени, пролиферации миофибробластов, что в свою очередь приводит к прогрессированию фиброза с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон, перисинусоидальной инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами и, как следствие, дальнейшему некрозу гепатоцитов [2, 29].

Как известно, термин АБП включает в себя несколько вариантов повреждения паренхимы, вызванного систематическим употреблением алкоголя: стеатоз, АГ и алкогольный цирроз печени (АЦ) [1–4]. Все они тесно переплетены между собой. Так, стеатоз в 6% через стадию фиброза может переродиться в цирроз либо переходить в воспалительный процесс. Длительно текущий гепатит также заканчивается циррозом. При этом АГ может существовать как самостоятельная нозологическая форма, так и развиваться на фоне уже существующего цирроза печени. При этом в 40–50% случаев тяжелый АГ может приводить к смертельным исходам [17].

АГ – термин, принятый в Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) и в стандартизации номенклатуры, диагностических критериев и прогноза заболеваний печени и желчных путей. При этом определение АГ лишено указаний на временную протяженность процесса. Представляется целесообразным рассмотреть отдельно острое и хроническое АГ. Острые эпизоды токсического некроза печени алкогольной этиологии наряду с термином острый алкогольный гепатит (ОАГ) обозначаются как алкогольный стеатонекроз, склерозирующий гиалиновый некроз печени, токсический гепатит, острая печеночная недостаточность при хроническом алкоголизме. Зачастую в зарубежной литературе [12, 15, 16, 22] отсутствует разделение АГ по продолжительности течения патологического процесса, несмотря на то, что клинические проявления АГ часто развиваются внезапно. При этом термину ОАГ отводят лишь историческое значение, когда было общепринятым считать, что чаще АГ развивается на интактной печени. Однако в последнее время АГ рассматривается в рамках развития воспалительно-дистрофического процесса на фоне основного хронического заболевания печени, что привело к появлению нового термина «острая печеночная недостаточность», которая описывается в литературе как быстрое ухудшение состояния пациентов на фоне ранее компенсированного заболевания печени [12]. Так, развитие АГ при уже имеющемся циррозе увеличивает смертность примерно на 40%.

Первыми неспецифическими диагностическими критериями возможных токсических поражений печени выступают клинические признаки хронического злоупотребления алкоголем [5]. К ним относятся ожирение или дефицит массы тела, транзиторная артериальная гипертензия, тремор, полинейропатия, мышечная атрофия, гипергидроз кожи лица и ладоней, гинекомастия, увеличение околоушных желез, контрактура Дюпюитрена, венозное полнокровие конъюнктивы, гиперемия лица с расширением сети подкожных капилляров (симптом «банноты»), гепатомегалия, телеангиэктазии, пальмарная эритема, следы травм, ожогов, костных переломов и отморожений, поведенческие реакции. Наиболее чувствительным и специфическим биохимическим маркером злоупотребления алкоголем является десиалотрансферрин, который представляет собой бедный углеводами трансферрин, образующийся в печени при взаимодействии его с ацетальдегидом.

К характерным лабораторным признакам АГ относятся повышение уровня сывороточных трансаминаз, а также повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Как правило, уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2 раза превышает норму, но редко бывает >300 ЕД/мл, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) несколько ниже (индекс де Ритиса >2 баллов). С повышением остроты процесса индекс может становиться менее 1 за счет роста количества АЛТ, повышение которого более характерно для острого цитолиза. Однако отсутствие изменений лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочной фосфатазы) не исключает возможного наличия воспалительного процесса [2, 5, 6, 12].

Визуализационные методики диагностики не всегда позволяют выявить признаки гепатита, а также определить степень его активности. А оценка только клинических и лабораторных проявлений заболевания зачастую (в 10–50% случаев) может приводить к ошибочной постановке диагноза АГ. В то же время биопсия печени не всегда широко применяется в клинической практике для диагностики алкогольных поражений печени. AD. Dhanda et al. [8] указывают, что в исследовании, в которое вошли 250 пациентов с наличием симптомов тяжелого АГ, гистологическое подтверждение диагноза было получено только у 6% пациентов, страдающих хронической печеночной декомпенсацией, и у 25% больных с развившейся острой печеночной недостаточностью [12].

К основным признакам тяжелого АГ относятся:

- паренхиматозная желтуха (билирубин свыше 80 мкмоль/л);
- коагулопатия (риск геморрагических осложнений в 5 раз выше, чем в общей популяции населения);
- прогрессирующая энцефалопатия;
- присоединение бактериальной инфекции и развитие системного воспалительного ответа (у

40% пациентов, страдающих тяжелым АГ, диагностируется сепсис);

- острая почечная недостаточность вследствие развития гепаторенального синдрома;
- краткосрочная смертность в 40–50%.

Определяющими же факторами при выборе лечебной тактики служат тяжесть заболевания и краткосрочный прогноз для жизни пациента. Для оценки этих показателей разработано большое количество различных шкал. Наибольшее распространение получила шкала «Дискриминантная функция» (DF), или индекс Мэддрей, используемая для определения вероятности летального исхода у больных, страдающих АГ. Данный показатель рассчитывается по формуле:

$$DF=4,6 \times (\text{разность показателей протромбинового времени у больного и в контроле}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мкмоль/л)}: 17, 1.$$

Так, показано, что у больных с индексом Мэддрей более 32 баллов смертность от алкогольного гепатита в течение 1 месяца составляет 30–50% [3, 12, 18, 28].

Существует также шкала Model for End-Stage Liver Disease (MELD), которая первоначально была принята в Соединенных Штатах Америки в 2002 г. для определения очередности трансплантации печени. Величину MELD рассчитывают по формуле:

$$MELD=11,2 \times \ln(MHO) + 9,6 \times \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,8 \times \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,4,$$

где \ln – натуральный логарифм, МНО – международное нормализованное отношение.

Исходя из оценки тяжести АГ на основе шкалы MELD следует, что краткосрочный неблагоприятный прогноз для жизни пациента повышается при индексе MELD >18 баллов. Существует модифицированный индекс MELD с учетом натрия плазмы крови, снижение которого ниже референтных значений может свидетельствовать о развитии дилатационной гипонатриемии – предвестника развития гепаторенального синдрома [1, 3, 12, 28].

Также для оценки тяжести АГ используется шкала Глазго (Glasgow alcoholic hepatitis score – GAHS). Количество баллов растет с увеличением возраста пациента, уровня лейкоцитов, мочевины и общего билирубина плазмы крови, отношения протромбинового времени к протромбиновому времени контроля. Начиная с 8 баллов прогноз для жизни считается неблагоприятным. При достижении индекса 9 баллов более чем трехмесячная выживаемость составляет 40% [1, 3, 12, 13].

Высокий риск летального исхода при тяжелом АГ определяет выбор агрессивной тактики ведения пациентов с включением в схему лечения глюкокортикоидов (ГКС), а при наличии противопоказаний к назначению данной группы препаратов – применение пентоксифиллина в качестве ингибитора синтеза ФНО- α . Назначение данных препаратов

улучшает выживаемость у больных, страдающих тяжелым АГ [3, 4, 12].

К основным принципам терапии АГ относятся:

- отказ от употребления алкоголя;
- нутритивная поддержка;
- профилактика развития гепаторенального синдрома (исключить назначение нестероидных противовоспалительных средств, аминогликозидов, диуретиков, исследование с использованием контраста);
- гепатопротекторы (адеметионин);
- ГКС;
- пентоксифиллин;
- ацетилцистеин;
- антицитокиновая терапия;
- соблюдение основополагающего принципа терапии цирроза печени Step by Step (шаг за шагом), направленного на коррекцию доминирующего синдрома;
- трансплантация печени.

Непременным условием успешного лечения АГ является полный отказ от употребления алкоголя, что значительно улучшает прогноз трех- и шестимесячной выживаемости пациентов. Выраженность алиментарных нарушений при тяжелых АГ обратно пропорциональна выживаемости. Наиболее часто встречаются белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов групп А и D. Адекватная нутритивная поддержка (как энтеральное, так и при необходимости парентеральное питание) должен являться частью стандартной поддерживающей терапии у всех пациентов, страдающих АГ [24]. Эффективным гепатопротекторным препаратом при АБП является адеметионин. Так, в клиническом исследовании парентерального введения адеметионина пациентам, страдающим АБП, на 8-й и 15-й дни лечения было выявлено улучшение метаболических показателей в виде увеличения количества глутатиона плазмы, имеющего защитную функцию при оксидативном стрессе [11]. J.M. Mato [23] показал, что применение адеметионина в дозе 1200 мг/сут на протяжении 24 месяцев увеличивало выживаемость (29% против 12% в группе плацебо) и уменьшало потребность в трансплантации печени у пациентов, страдающих алкогольным циррозом. Однако, несмотря на улучшение метаболических показателей при алкогольных поражениях печени, данные о положительном эффекте препарата на выживаемость пациентов, страдающих тяжелым алкогольным гепатитом, в литературе отсутствуют.

В течение последних 40 лет проведено более 20 рандомизированных исследований, посвященных оценке применения ГКС при АБП. Использование их было эффективным и улучшало выживаемость у пациентов, страдающих тяжелым АГ (шестимесячная выживаемость 88% против 45% в группе плацебо; двенадцатимесячная выживаемость 69% против 41% в группе плацебо). Для этого рекомендуется

назначение преднизолона в дозировке 40 мг в сутки в течение четырех недель с постепенным снижением дозы в течение двух недель до полной отмены препарата [3, 22, 28].

В то же время у больных с крайне тяжелыми формами АГ (индекс Мэддрей >54 баллов) применение стероидов не только не повышает, а наоборот, снижает выживаемость. Назначение же гормонов лицам, страдающим АГ легкой и средней степени, не меняет течения заболевания и сопряжено со значимым повышением вероятности присоединения вторичной инфекции, развития кровотечений, нарушений углеводного обмена, что наряду с поражением печени может утяжелять прогноз заболевания.

Прогностически благоприятным индексом терапии тяжелого АГ является снижение содержания билирубина в крови на 25% на 7-е сутки терапии ГКС, что коррелирует с шестимесячной выживаемостью (82% против 23% в контроле) [19].

Также для решения вопроса о целесообразности продолжения лечения ГКС используется шкала Лилль, которая прогнозирует 28-дневную и шестимесячную выживаемость. Так как при расчете используются лабораторные показатели пациента до начала терапии и спустя неделю от начала применения кортикостероидов, при отсутствии ответа пациента на проводимую ГКС-терапию необходимо задуматься о целесообразности дальнейшего продолжения терапии преднизолоном, учитывая высокий риск развития осложнений [9, 10, 16, 19]. В целом ГКС подавляют воспалительную и иммуноопосредованную гибель гепатоцитов, но при этом могут замедлять регенерацию ткани печени путем ингибирования экспрессии генов, регулирующих пролиферацию и восстановление гепатоцитов [14].

В таком случае возможна отмена ГКС с переходом на ингибитор фосфодиэстеразы – пентоксифиллин, который модулирует транскрипцию гена ФНО- α [3, 12]. Показано, что пентоксифиллин повышает выживаемость у больных, страдающих тяжелым АГ, прежде всего за счет снижения риска развития гепаторенального синдрома [7]. Пентоксифиллин, оказывая антицитокиновое действие, уменьшает также вязкость крови и улучшает микроциркуляцию в почках. Однако ранний переход на пентоксифиллин у пациентов, резистентных к терапии стероидами, зачастую не улучшает показателя выживаемости [15, 26].

Эффективность пентоксифиллина в качестве стартовой монотерапии уступает ГКС, которые являются препаратами первой линии терапии тяжелых АГ. Комбинация пентоксифиллина и преднизолона не приносит какого-либо значимого увеличения выживаемости по сравнению с монотерапией преднизолоном [20]. В настоящее время пентоксифиллин (в суточной дозировке 1200 мг) рассматривается как средство терапии тяжелого АГ у пациентов, которые имеют противопоказания к назначению ГКС.

C. Moreno et al. [24], M. Phillips et al. [27] провели исследования по оценке эффективности приме-

нения антиоксиданта ацетилцистеина в качестве средства терапии АГ и не получили выраженного эффекта. Однако комбинация ацетилцистеина с преднизолоном значительно повышала краткосрочную выживаемость пациентов с тяжелым АГ в сравнении с группой пациентов, принимавших только ГКС. Эффект достигался снижением частоты развития гепаторенального синдрома и инфекционных осложнений [25].

Учитывая наличие так называемого правила шестимесячного воздержания от приема алкоголя, что является обязательным требованием для проведения пересадки органа, трансплантация печени не вошла в широкую клиническую практику. Однако шкала Лилль позволяет на ранних этапах выявить пациентов, не реагирующих на терапию ГКС, из которых только 25% предположительно доживут до 6 месяцев, что требует незамедлительного продолжения лечебных мероприятий. Поэтому в настоящее время существует концепция по ранней пересадке печени у пациентов с первым эпизодом тяжелого АГ и резистентностью к терапии преднизолоном [21].

В целом наибольший положительный эффект на краткосрочную выживаемость пациентов, страдающих тяжелым АГ (индекс Мэддрей >32 баллов), продемонстрировали ГКС, при этом назначение данных препаратов у пациентов, страдающих АГ легкого и среднетяжелого течения, не меняло течения заболевания, но было ассоциировано с развитием жизнеугрожающих осложнений гормональной терапии, такими как присоединение инфекции и развитие кровотечений.

Литература

1. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени: методические рекомендации для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Планида, 2011. – 24 с.
2. Звенигородская, Л.А. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения / Л.А. Звенигородская, М.В. Шинкин // Консилиум медикум. – 2017. – № 8 (19). – С. 97–102.
3. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени / В.Т. Ивашкин [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2017. – № 6 (27). – С. 20–40.
4. Костюкевич, О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения / О.И. Костюкевич // Рус. мед. журн. – 2016. – № 3. – С. 177–82.
5. Огурцов, П.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля / П.П. Огурцов, В.П. Нужный // Клин. фарм. и терапия. – 2001. – № 1. – С. 34–39.
6. Подымова, С.Д. Алкогольный гепатит. Клинико-морфологические особенности, диагностика, лечение / С.Д. Подымова // Врач. – 2012. – № 12. – С. 2–9.
7. Akriviadis, E. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial / E. Akriviadis [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637–1648.
8. Dhanda, AD. Is liver biopsy necessary in the management of alcoholic hepatitis? / AD. Dhanda [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19. – P. 7825–7829.
9. Dhanda, AD. Long-term outcome in patients with severe alcoholic hepatitis can be reliably determined using an in vitro measure of steroid sensitivity / AD. Dhanda [et al.] // Hepatology. – 2015. – Vol. 61. – P. 1099–1099.
10. di Mambro, AJ. In vitro steroid resistance correlates with outcome in severe alcoholic hepatitis / AJ. di Mambro [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 53. – P. 1316–1322.
11. Diaz Belmont, A. Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases / A. Diaz Belmont [et al.] // An. Med. Interna. – 1996. – Vol. 13. – P. 9–15.
12. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // J. Hepatol. – 2012. Vol. 57. – P. 399–420.
13. Forrest, EH. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score / EH. Forrest [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 1174–1179.
14. Kwon, HJ. Opposing effects of prednisolone treatment on T/NKT cell- and hepatotoxin-mediated hepatitis in mice / HJ. Kwon [et al.] // Hepatology. – 2014. – Vol. 59. – P. 1094–1106.
15. Louvet, A. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids / A. Louvet [et al.] // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 465–470.
16. Louvet, A. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids / A. Louvet [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 45. – P. 1348–1354.
17. Lucey, MR. Alcoholic hepatitis / MR. Lucey [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2758–2769.
18. Maddrey, WC. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis / WC. Maddrey [et al.] // Gastroenterology. – 1978. – Vol. 75. – P. 193–199.
19. Mathurin, P. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone / P. Mathurin [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 1363–1369.
20. Mathurin, P. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial / P. Mathurin [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310. – P. 1033–1041.
21. Mathurin, P. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis / P. Mathurin [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1790–1800.
22. Mathurin, P. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data / P. Mathurin [et al.] // Gut. – 2011. – Vol. 60. – P. 255–260.
23. Mato, J.M. / S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial / J.M. Mato [et al.] // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30. – P. 1081–1089.
24. Moreno, C. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial / C. Moreno [et al.] // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53. – P. 1117–1122.
25. Nguyen-Khac, E. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis / E. Nguyen-Khac [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1781–1789.
26. Parker, R. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis / R. Parker [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 37. – P. 845–854.
27. Phillips, M. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomized clinical trial / M. Phillips [et al.] // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44. – P. 784–790.
28. Saberi, B. Current management of alcoholic hepatitis and future therapies / B. Saberi [et al.] // J. Clinical and Translational Hepatol. – 2016. – № 4. – P. 113–122.

29. Sougioultzis, S. Alcoholic hepatitis: from pathogenesis to treatment / S. Sougioultzis [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2005. – Vol. 21. – P. 1337–1346.
30. Yuzuriha, T. Alcohol-related sudden death with hepatic fatty metamorphosis: a comprehensive clinicopathological inquiry into its pathogenesis. Alcohol Alcoholism / T. Yuzuriha [et al.] // Alcohol Alcoholism. – 1997. – Vol. 32. – P. 745–752.
-

V.A. Pershko, Yu.Sh. Khalimov, S.Yu. Matveev, E.G. Batryn

Modern approaches to diagnostics and treatment of severe alcoholic hepatitis

Abstract. Among alcohol damages of the internal organs the leading place belongs to the liver, which metabolizes ethanol. In this case alcoholic hepatitis develops in 10–35% of patients with alcoholic liver disease, and according to some data in 8–15% of people suffering from alcoholism. It should be noted, that mortality among patients with severe alcoholic hepatitis can reach 40–50%. Diagnostics of liver disease include evaluation of clinical, laboratory and instrumental signs of liver damage and also the presence of chronic alcoholic intoxication as etiological factor. It is necessary to conduct a liver biopsy and morphological examination if alcoholic hepatitis is severe. Treatment tactics for alcoholic hepatitis depend on the severity of the disease and the prognosis for the patient's life. A large number of different scales for evaluation of these indicators was developed. The most widely used are: Maddrey index, the Model for End-Stage Liver Disease scale, the Glasgow alcoholic hepatitis score scale. The high risk of death in patients with alcoholic hepatitis determines the choice of aggressive medical management, including the administration of glucocorticoids, which improve survival in patients with severe alcoholic hepatitis. There is a Lille Model, which evaluates the effectiveness of the therapy and predicts six-month survival in patients with severe alcoholic hepatitis. If there is no efficiency after a week course of steroid therapy, the administration of glucocorticoids should be stopped.

Key words: chronic alcoholic intoxication, severe alcoholic hepatitis, alcohol-related liver disease, glucocorticoids, hepatoprotectors, pentoxifylline, ethanol, liver failure, cirrhosis, hepatorenal syndrome.

Контактный телефон: 8-921-381-68-64; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

И.А. Власова¹, А.П. Елчанинов¹,
А.В. Степанов², В.Я. Апчел^{3,4}

Диагностическая ценность определения синуклеина у больных болезнью Паркинсона

¹Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург

²Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁴Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Резюме. Болезнь Паркинсона является вторым по значимости неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием с широким диапазоном моторных и немоторных нарушений, выступающих основной причиной инвалидизации и снижения качества жизни. В настоящее время диагноз болезни Паркинсона основывается на клинических критериях и может быть подтвержден только после смерти пациента на основании патолого-анатомического исследования головного мозга, позволяющего выявить неправильно свернутый α -синуклеиновый белок в качестве телец Леви, сопряженных с потерей нервных клеток в субстанции нигра. *In vivo* диагностические биомаркеры болезни Паркинсона в настоящее время практически отсутствуют, что в определенной степени затрудняет выявление пациентов на прееклинической стадии, предшествующей потере нервных клеток в субстанции нигра. Биомаркеры болезни Паркинсона необходимы для выявления групп риска в отношении данной патологии, мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности терапевтических мероприятий. Накопление α -синуклеина не ограничивается центральной нервной системой. Агрегаты α -синуклеина выявляются и в периферической нервной системе. Данные экспериментальных и патоморфологических исследований свидетельствуют, что накопление агрегатов α -синуклеина играет ключевую роль в развитии и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона. Показано, что α -синуклеин-патология может начинаться и первоначально выявляться не в головном мозге, а исключительно в других органах и системах организма, например в желудочно-кишечном тракте, в продромальной фазе болезни Паркинсона задолго до того, как она достигнет головного мозга. Согласно одной из современных гипотез, агрегаты α -синуклеина первоначально регистрируются в периферической нервной системе как результат определенных внешних или генетических воздействий, а в дальнейшем распространяются на центральную нервную систему посредством преганглиональных ветвей *nervus vagus*. Эта гипотеза подтверждается определенными доказательствами *in vivo*, свидетельствующими, что прогрессирование патологии с периферии к центральной нервной системе имеет место вследствие внутримышечных и внутривенных инъекций α -синуклеиновых фибрилл либо проведения ваготомии, что существенно снижает риск развития болезни Паркинсона. В настоящее время α -синуклеин является потенциальным биомаркером болезни Паркинсона. Однако отсутствует четкая информация о том, в какой степени его выявление в биологических жидкостях макроорганизма в отсутствие клинических проявлений болезни может иметь диагностическую ценность и способствовать как можно более ранней постановке диагноза болезни Паркинсона.

Ключевые слова: нейродегенеративные расстройства, болезнь Паркинсона, α -синуклеин, интерлейкины, митохондриальная дисфункция, дислипидемия, апоптопротеины, оксидативный стресс, лабораторные методики выявления α -синуклеина в биологических жидкостях организма.

Нейродегенеративные заболевания – группа хронических расстройств, характеризующихся постепенной атрофией и полной потерей клеток головного и спинного мозга, приводящими к атрофии головного мозга и летальному исходу. Прогрессирование этих расстройств сопровождается нарушением физико-химических свойств клеток головного мозга и периферических органов [13]. Нейродегенеративная группа заболеваний включает болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона (БП), болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, амиотрофичный латеральный склероз. Эти заболевания в основном проявляются у пожилых людей и вызывают ухудшение качества жизни вследствие расстройства памяти, нарушения локомоторной функции, эмоциональных и когнитивных нарушений. Заболевания полиэтиологичны, развиваются вследствие

генетической предрасположенности, воздействия факторов окружающей среды, оксидативного стресса, мутаций митохондриальной ДНК, воспаления, нарушения регуляции апоптоза и т. д. [2, 17]. Большинство нейродегенеративных заболеваний связано с развитием диспротеинемий, нарушением пространственной конфигурации белков, увеличением их агрегационной способности в центральной нервной системе (ЦНС), что способствует индуцированию процессов окисления и прогрессированию воспалительной реакции.

Среди нейродегенеративных заболеваний БП является вторым по значимости заболеванием после болезни Альцгеймера и основной причиной инвалидизации и снижения качества жизни. Болезнь Паркинсона представляет собой прогрессирующее заболевание, обусловленное гибелью нигростриальных дофами-

нергических нейронов черного вещества среднего мозга и развитием дефицита дофамина в базальных ганглиях. Клинически БП проявляется олигобрадикинезией, ригидностью, тремором покоя, постуральной неустойчивостью, а также широким спектром психических, вегетативных, когнитивных, чувствительных и других проявлений [1, 11, 14]. Болезнь прогрессирует благодаря патологическим изменениям в головном мозге, приводящим к появлению моторной симптоматики, а также обонятельной дисфункции, расстройству сна, когнитивных нарушений и вегетативной дисфункции [11]. В настоящее время диагноз БП основывается в основном на клинических критериях и, как правило, подтверждается только на основании патолого-анатомического исследования летальных случаев болезни. При этом выявляются неправильно свернутые белки α -синуклеина (α -СН) в виде телец Леви, количество которых сопоставимо с утратой нейронов в субстанции нигра [18]. *In vivo* диагностические биомаркеры БП практически отсутствуют, что не позволяет выявить пациентов с риском развития клинических ее проявлений еще в преклинической стадии. Вместе с тем наличие (выявление) таких биомаркеров чрезвычайно актуально в плане определения лиц с риском развития БП, мониторинга прогрессирования болезни, оценки эффективности проводимого лечения [3].

Основная анатомическая область головного мозга, ответственная за возникновение и развитие БП, – субстанция нигра, богатая дофамином, дефицит которого способствует возникновению и прогрессированию болезни. Однако до сих пор имеются различные взгляды ученых относительно того, что приводит к дефициту дофамина, нейродегенерации и развитию БП. Множественные клеточные и молекулярные механизмы, которые могут вносить вклад в деструкцию и гибель моторных нейронов, в той или иной степени известны, включая дисфункцию митохондрий, оксидативный стресс, экзоцитотоксичность, дисфункцию протеосом. Постулируется положение об участии компонентов воспалительной реакции в патогенезе БП [1, 11]. Экспериментальными, патоморфологическими, эпидемиологическими исследованиями, результатами томографии головного мозга показана вовлеченность клеточных структур врожденного и адаптивного иммунитета в возникновение БП [7]. Под влиянием неблагоприятных факторов происходит формирование воспалительной реакции на уровне головного мозга пациентов, сопровождающейся повышением местной концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов, в частности, это отмечено в отношении хемокина CXCL12 и его рецептора CXCR4, интерлейкинов (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), трансформирующего фактора роста β 1 (TGFB1), что приводит к активации клеток микроглии и повреждению субстанции нигра, в наибольшей степени проявляющемуся со стороны допаминергических нейронов. Кроме того, повышенные концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , интерферона (ИФН)- γ , синтазы окиси азота (NOS), активных форм кислорода

(АФК) определяются в патогистологических срезах ткани головного мозга умерших пациентов с БП [16]. В исследованиях *in vivo* проб крови, полученных от больных БП, зарегистрированы повышенные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ и ФНО- α [11]. По отдельным показателям установлено, что повышенные концентрации ИЛ-6 в крови прямо коррелируют с наличием у пациентов клинических признаков БП ($r=0,67$; $p\leq 0,001$) [16]. Аналогичная картина выявлена при сопоставлении повышенных концентраций в крови больных БП фактора ингибирования миграции макрофагов (МИФ) с клиническими проявлениями заболевания, однако корреляционные зависимости носят прямой слабовыраженный характер ($r=0,14$; $p\geq 0,05$). В спинномозговой жидкости этих же пациентов зарегистрированы повышенные концентрации тех же цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , что и в сыворотке крови, причем выявлены прямые корреляционные зависимости с выраженностью тремора ($r=0,56$; $p\leq 0,01$; $r=0,67$; $p\leq 0,001$; $r=0,37$; $p\leq 0,05$) [14]. Помимо гуморальных факторов иммунитета, при БП регистрируются изменения со стороны иммунокомпетентных клеток, особенно касающиеся их количественных параметров. В частности, при исследовании секционного материала умерших больных с БП показано увеличение количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов вблизи кровеносных сосудов и допаминергических нейронов головного мозга, выявлен дисбаланс между количественными параметрами наивных лимфоцитов (снижение) и активными Т-клетками (повышение), повышение количества регуляторных Т-клеток с измененной способностью подавлять эффекторную функцию Т-клеток [20]. У пациентов с клиническими проявлениями БП отмечена активация процессов аутоантителообразования [11].

Немаловажная роль при БП, особенно при объяснении механизмов ее возникновения, отводится желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) и его микрофлоры. Наличие дисбиотических изменений микрофлоры ЖКТ при БП в последнее время нашло достаточно широкое подтверждение [9, 12, 19]. Причем применительно к БП дисбиотические изменения микрофлоры ЖКТ следует рассматривать как маркер, в частности, нарушения метаболических процессов при БП. При клиническом обследовании больных БП показано, что чем выше степень дисбиоза, тем более отчетливы клинические проявления заболевания. Сопоставительный анализ выявил прямые корреляционные зависимости между брадикинезией и расстройствами сна, с одной стороны, и степенью нарушения количественных показателей кишечной микрофлоры этих же пациентов – с другой [9].

К настоящему времени достаточно четко показано наличие дислипидемий у больных БП, сопряженных с нарушениями в системе аполипопротеинов (АЛП). В исследованиях на трансгенных мышах, у которых воспроизводили БП, выявлено повышение концентрации холестерина в крови. Поскольку АЛП участвуют в поддержании гомеостаза холестерина в организме,

высказано положение, что подобные изменения, по-видимому, могут указывать на наличие определенной связи между изменениями со стороны АЛП и БП [13]. В качестве подтверждения выдвинутого положения служат результаты исследований, в которых установлено, что повышенные уровни, в частности, аполипопротеина E (apoE), могут способствовать развитию БП. Кроме того, в ходе наблюдения за пациентами с семейной БП показано, что у них регистрируются повышенные уровни apoEε4 в несколько раз чаще в сравнении с пациентами со спорадическими случаями БП. Следовательно, apoEε4 является фактором риска развития БП у людей с более низкой генетической вариацией. Кроме того, показано, что apoEε4 является фактором риска более раннего возрастного начала БП, более того, его выявление в больших концентрациях связывают с повышенной вероятностью развития данной патологии [6].

Вместе с тем нельзя не признать, что полученные результаты в основном вытекали из исследований, проведенных с использованием секционного материала умерших больных с БП либо при обследовании больных БП, уже прошедших преклиническую стадию и пребывавших на различных стадиях клинического проявления заболевания. Согласно этим результатам, у больных БП имеет место дисбаланс различных органов и систем, на фоне которого и происходит развитие заболевания. При этом, в частности, БП сопряжена с нарушениями центральной и периферической нервной системы, ЖКТ, липидного обмена, врожденного и адаптивного иммунитета. Являются ли они следствием воздействия известных на сегодняшний день этиологических факторов БП или результатом иных изменений, усиливая тем самым интенсивность уже начавшегося процесса, пока остается не вполне понятным.

Многочисленные результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что за всеми вышеописанными изменениями стоит альфа-синуклеин – ключевой компонент воспалительной реакции на уровне нервных клеток и тканей, впоследствии способствующий изменениям со стороны ЖКТ, обменных процессов в организме, а также функциональных и количественных характеристик компонентов врожденного и адаптивного иммунитета. Альфа-синуклеин (α -СН) преимущественно локализован в головном мозге – в неокортексе, гиппокампе, субстанции nigra, таламусе и мозжечке. Он представляет собой полноразмерный белок, однако может присутствовать и в виде коротких изоформ. С-концевые области α -СН индуцируют агрегацию, тем самым вовлекая α -СН в патологию БП [11]. Изменения в уровнях α -СН выявлены в спинномозговой жидкости и плазме крови пациентов БП, что подтвердило характеристику α -СН как потенциального биомаркера БП. Помимо этого, подтверждением сказанному являются экспериментальные исследования на трансгенных животных с использованием рекомбинантного α -СН, по результатам которых установлено наличие корреляционных зависимостей между концентрациями в крови α -СН и ФНО- α ($r=0,46$; $p\leq 0,05$) с активностью

toll-like рецепторов 1-го ($r=0,36$; $p\leq 0,05$), 2-го ($r=0,44$; $p\leq 0,01$) и 8-го ($r=0,37$; $p\leq 0,05$) типов, с количественными характеристиками CD4+ ($r=0,31$; $p\leq 0,05$) и CD8+ ($r=0,40$; $p\leq 0,01$) Т-лимфоцитов, что свидетельствует о наличии у животных признаков воспалительной реакции, однако каких-либо проявлений моторной симптоматики на уровне выявленных лабораторных сдвигов не определялось. В этой связи высказано предположение о том, что воспалительная реакция предшествует клиническим проявлениям БП в эксперименте, в частности моторной дисфункции головного мозга [20]. Более того, воспалительная реакция стимулирует выработку α -СН, а также способствует его образованию в различных конформациях, отличающихся между собой по структурным и фенотипическим признакам [15]. В частности, в исследованиях C. Ruffmann et al. [18] предстояло дать оценку противоречивым результатам последних исследований, поставившим под сомнение тот факт, что α -СН, определяемый в биоптатах ЖКТ, характеризуется как потенциальный биомаркер БП. В ходе этих исследований было изучено 163 тканевых образца, отобранных от 51 пациента, страдающего БП (113 образцов), и 50 образцов, отобранных от лиц контрольной группы (21 человек). Причем, у 31 пациента, страдающего БП, биопсия проводилась до постановки диагноза БП (продромальный период), в то время как у 20 пациентов биопсия проводилась после постановки диагноза БП (манифестная форма). Большинство образцов (62%) были получены из толстого кишечника, 21% – из тонкого кишечника, 10% – из полости рта и 7% – из пищевода. Иммуногистохимически определяли общий, фосфорилированный и олигомерный α -СН в нервной ткани, ганглиях, эпителиальных клетках, олигомерный α -СН выявляли также с помощью AS-PLA-методики; с использованием методики AS-PET-blot определяли фибриллярный синаптический α -СН. Различия в уровнях α -СН, определенного с помощью различных методик, были минимальными. Кроме того, выявлялись минимальные различия и между уровнями α -СН у пациентов, страдающих БП и находившихся в продромальном или манифестном периоде заболевания, от лиц контрольной группы. В результате проведенных исследований не были выявлены достоверные отличия в уровнях α -СН между пациентами, страдающими БП и находившимися в продромальном или манифестном периоде заболевания, и лицами контрольной группы. Отсутствовали значимые корреляционные зависимости с некоторыми серьезными клиническими симптомами, напротив, в отдельных случаях подобные зависимости были выявлены, особенно с моторной симптоматикой или параметрами когнитивного исследования. Возможно, отсутствие выраженных различий в уровнях α -СН обусловлено недостаточной чувствительностью использованных для исследования методик, особенно в части выявления с их помощью различных по конформации α -СН, однако эти результаты не отвергают сложившегося мнения относительно α -СН как биомаркера данной патологии. Более того, результаты вышеописанного исследования лишь подчеркивают важность определения как общего

α -СН, так и его различных конформационных аналогов при клинико-лабораторном обследовании пациентов, страдающих БП, в плане верификации диагноза.

Различные конформационные формы α -СН (мономер, олигомеры и др.) в настоящее время рассматриваются в качестве движущей силы клинических проявлений БП, однако пока это только предположение, основанное на исследованиях с мономерной структурой α -СН. Так, введение рекомбинантного мономерного α -СН мышам индуцировало активацию клеток микроглии субстанции нигра через 24 ч после инъекции и способствовало повышению концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , фермента циклооксигеназы 2-го типа (СОХ-2). Через неделю после введения олигомерного α -СН у крыс в субстанции нигра выявлялась сильная активация клеток микроглии [21]. В последнее время показано, что фибриллярный α -СН при введении крысам приводит к повышенному образованию α -СН в дофаминергических нейронах и их активации в ткани головного мозга, а также быстрому индуцированию активности микроглии в головном мозге [8]. Несмотря на то, что α -СН занимает ключевую роль в развитии нейродегенеративных изменений в мозговой ткани при БП, он не берется из вне, а нарабатывается нервными клетками в здоровом организме. Показано, что по уровню сывороточного α -СН можно судить о длительности БП (чем концентрация α -СН ниже, тем длительность заболевания больше). Аналогичное положение справедливо и для уровня α -СН в спинномозговой жидкости [4]. При этом отмечено, что по его определению в динамике заболевания можно судить о прогрессировании нейродегенеративных нарушений. Более того, с увеличением времени течения заболевания концентрация α -СН в спинномозговой жидкости снижается, что во многом обусловлено образованием конгломератов неправильно свернутых молекул α -СН и их отложением в различных частях организма, способствуя тем самым прогрессированию заболевания. Описанные изменения приводят к изменениям в головном мозге и на периферии, в ЖКТ, иммунной системе, клетках печени, что в конечном итоге направлено на вышеописанные изменения и прогрессирование БП. Эти изменения обусловлены в основном накоплением в вышеописанных структурах нерастворимых агрегатов, наивных белков, способных накапливаться прежде всего в головном мозге и приводить к прогрессивным изменениям нервной ткани [10]. Помимо этого, накопление подобных белковых конгломератов из α -СН способствует снижению его концентрации в биологических жидкостях организма, а сами конгломераты стимулируют функциональное состояние иммунной системы, дисбиотические изменения в ЖКТ, развитие дислипидемии и других патогенетически значимых процессов при БП.

Следовательно, диагностическая ценность определения α -СН подтверждается наличием множественных корреляционных зависимостей между его уровнем, прежде всего в крови и ликворе, и количественными и качественными характеристиками состояния органов и систем организма. При этом по концентрации α -СН в сыворотке крови пациентов,

страдающих БП, можно судить о выраженности воспалительной реакции на уровне тканей головного мозга, состоянии иммунной системы, длительности развития заболевания, а также состоянии обменных процессов и микробиоценозов, например на уровне ЖКТ.

Альфа-синуклеин как основной биомаркер БП участвует в регуляции уровня дофамина и, следовательно, связан с дефицитом дофамина при данной патологии, α -СН взаимодействует с гидроксилазой тирозина (ГТ) и уменьшает ее активность и, как следствие, уровень дофамина. Помимо этого, α -СН связывается с белком фосфатазы А2 (БФА2), способствуя его фосфатазной активности, вследствие чего происходит дефосфорилирование серинового остатка в ГТ, ее активация и уменьшение уровня дофамина. Альфа-синуклеин вовлекается в регуляцию выделения дофамина из нейронов. Патогенетическая роль α -СН в дофаминергических нейронах может быть обусловлена повышением продукции или посттрансляционной модификации белка, приводящего к его агрегации.

Агрегаты α -СН вредны для дофаминергических нейронов субстанции нигра, их образование может спровоцировать передачу токсичного α -СН из пораженных клеток в соседние клетки, в результате чего образуется каскад поражения нервных клеток с последующей их гибелью. Пока патологический α -СН способен продолжать распространяться на здоровые клетки, количество дофаминергических клеток будет снижаться [18]. Передача α -СН между клетками представляет собой своеобразную сигнальную «тропу», блокируемую образованием агрегатов α -СН, приводя к повышению концентрации последнего, что будет способствовать нарастанию агрегатов α -СН [5]. Поскольку агрегаты α -СН в норме должны удаляться протеосомной системой или лизосомами, любой дефект в механизмах клиренса может вызвать возникновение и распространение негативных изменений, приводящих к БП на клеточном уровне. Следовательно, ингибирование функции лизосом может увеличить количество неразрушенных агрегатов α -СН, что способствует повышению уровня последних до токсического и может привести к нерегулируемой передаче патологического α -СН к соседним клеткам и их апоптозу. Повышенные концентрации α -СН увеличивают его токсическое влияние на дофаминергические нейроны. Более того, в этих условиях возрастает чувствительность нейронов к токсическому действию дофамина.

Не исключено, что воспалительная реакция, приводящая к дегенеративным изменениям, может регистрироваться не только на уровне мозговых клеток, но и за пределами ЦНС. Этому могут способствовать прионоподобные эффекты α -СН, благодаря которым можно объяснить, что невропатология БП развивается в узорном и последовательном порядке, причем премоторные симптомы предшествуют развитию дефицита движения [13]. Вышеописанные патологические изменения при БП делятся на шесть стадий, инициирующихся агрегатами α -СН на уровне обонятельной луковицы и дорсального двигательного ядра блуждающего нерва и распространяющихся на структуры среднего мозга и

другие участки ствола мозга. Блуждающий нерв получает проекции от периферической нервной системы (ПНС) и спинного мозга и служит своеобразным «мостиком» между ПНС и ЦНС. В связи с этим, по-видимому, при БП может развиваться немоторная симптоматика, а именно дисфагия, запор и гастроэзофагальный рефлекс, особенно на продромальной стадии заболевания. Причиной этого, вероятно, может являться как патология ЖКТ, так и отложение агрегатов фосфорилированного α -СН в кишечных нейронах [22].

Следовательно, весь спектр представленных данных подтверждает диагностическую ценность выявления α -СН в биологических жидкостях пациентов, страдающих БП. В результате подобного определения можно косвенно судить о состоянии органов и систем организма, выраженности воспалительной реакции на уровне головного и спинного мозга, иммунных дисфункциях, дислипидемии, дисбиотических изменениях в ЖКТ, а также длительности развития БП и возможных исходах заболевания. Выявление α -СН в сыворотке крови и спинномозговой жидкости коррелирует с результатами инструментального обследования больных, страдающих БП, что подтверждает причастность α -СН к данной патологии и тем самым обширность его биологических эффектов на различные органы и ткани [6]. Таким образом, биологические механизмы возникновения и развития БП сопряжены с α -СН как биологическим маркером заболевания.

В целом БП представляет собой следствие хронического дегенеративного расстройства головного мозга, на сегодняшний день характеризующегося отсутствием специфического лечения и достоверных критериев раннего выявления. Первоначально клинические симптомы заболевания включают нарушения моторной функции, а именно тремор, ригидность, брадикинезию с нарушением походки. В процессе прогрессирования заболевания оно достаточно часто может проявляться когнитивными дисфункциями, психическими нарушениями и деменцией. Причина заболевания не ясна, но данные неврологических, биохимических и *in vivo* экспериментальных исследований на животных показывают, что накопление, агрегация и отложение агрегатов α -СН в форме телец Леви в ткани головного мозга, прежде всего в субстанции нигра, играет ключевую роль в развитии последующих патологических изменений, способствующих клиническим проявлениям заболевания. Отложение агрегатов α -СН имеет место не только в ткани головного мозга, но и в образованиях ПНС, а также других органах и системах макроорганизма. Видимо, поэтому в ходе аналитических исследований удалось показать наличие корреляционных зависимостей между уровнями α -СН в биологических жидкостях организма (преимущественно кровь, ликвор) и количественными характеристиками факторов врожденного и адаптивного иммунитета, компонентами системы аполинпротеинов, количественными характеристиками микробиоценозов организма (прежде всего кишечных). С одной стороны, выявленные изменения показывают обширность патологического процесса, имеющего

место у больных, страдающих БП, а с другой – подтверждает важность и значимость выявления α -СН при их клинко-лабораторном обследовании.

Болезнь Паркинсона до настоящего времени диагностируется преимущественно по клиническим критериям. Существует мнение, что клинический диагноз может быть полноценным благодаря использованию соответствующих инструментальных подходов, помогающих определить нейродегенеративные изменения, однако чаще всего не позволяющих провести дифференциальный диагноз. Поэтому точный диагноз можно установить лишь посмертно путем патоморфологического исследования головного мозга – выявления повреждений в субстанции нигра и наличия телец Леви [11, 13, 18].

В связи с изложенным большое внимание уделяется идентификации биохимических маркеров БП, в частности выявлению α -СН у пациентов, страдающих БП. Кроме того, определенное значение имеют выявленные корреляционные зависимости между уровнями α -СН в биологических жидкостях организма (прежде всего кровь и ликвор) и медиаторами воспаления, компонентами врожденного и адаптивного иммунитета, состоянием микрофлоры ЖКТ, а также системой аполинпротеинов. При этом важно понять, насколько определение α -СН в биологических жидкостях можно рассматривать в качестве специфического, чувствительного и неинвазивного биохимического маркера, способного помочь в клинической диагностике, мониторинге прогрессирования заболевания, а также в его раннем выявлении еще до появления моторных и немоторных нарушений. Вместе с тем выявление растворимых олигомеров α -СН в биологических жидкостях макроорганизма является хорошим маркером биохимической диагностики БП, поскольку растворимые олигомеры α -СН, обладающие малой и промежуточной молекулярной массой, в большей степени, чем олигомеры большой молекулярной массы, ответственны за развитие нейродегенерации при БП; процесс агрегации α -СН начинается задолго до появления клинических симптомов заболевания; олигомеры α -СН могут циркулировать в биологических жидкостях при БП.

Все вышерассмотренные положения пока выдвигаются в качестве гипотез, требующих практического подтверждения. Именно поэтому в настоящее время для повышения вероятности постановки верифицированного диагноза БП и повышения ценности выявления α -СН как биохимического маркера заболевания необходимо обследовать пациента при отсутствии явных клинических проявлений болезни. Кроме того, необходимо исследовать:

- кровь с определением концентраций липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности, коэффициента атерогенности, аполинпротеинов А, Е, D и, возможно, J, провоспалительного ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α ; α -СН;
- ликвор с определением концентраций аполинпротеинов А, Е, D и, возможно, J, провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α ; α -СН;
- содержимое кишечника с определением компонентов микробиоты, концентрации α -СН.

Литература

1. Таппахов, А.А. Современные представления об этиологии и патогенезе болезни Паркинсона (обзор) / А.А. Таппахов, Т.Я. Николаева // Вестн. Сев.-Вост. Фед. ун-та им. Н.М. Амосова: серия «Медицинские науки». – 2016. – № 2 (03). – С. 19–27.
2. Balabah, H. The protective role of selenium on scopolamine-induced memory impairment, oxidative stress, and apoptosis in aged rats: The involvement of TRPM2 and TRPV1 channels / H. Balabah [et al.] // Mol. Neurobiol. – 2017. – Vol. 54. – P. 2852–2868.
3. Berg, D. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS task force on the definition of Parkinson's disease / D. Berg [et al.] // Mov. Disord. – 2014. – Vol. 29. – P. 454–462.
4. Berge, G. Alpha-synuclein measured in cerebrospinal fluid from with Alzheimers disease, mild cognitive impairment, or healthy controls: a two year follow-up study // G. Berge [et al.] // BMC Neurol. – 2016. – Vol. 16. – P. 180–198.
5. Bernis, M.E. Prion-like propagation of human brain-derived alpha-synuclein in transgenic mice expressing human wild-type alpha-synuclein / M.E. Berins [et al.] // Acta Neuropathol. Commun. – 2015. – Vol. 3. – P. 75–85.
6. Hamelin, L. Early and protective microbial activation in Alzheimers disease: a prospective study using ¹⁸F-DPA-714 PET imaging / L. Hameling [et al.] // Brain. – 2016. – Vol. 139, № 4. – P. 1252–1264.
7. Harms, A.S. Peripheral monocyte entry is required for alpha-synuclein induced inflammation and neurodegeneration in model of Parkinson disease / A.S. Harms [et al.] // Exp. Neurol. – 2018. – Vol. 300. – P. 179–187.
8. Harms, A.S. α -Synuclein fibrils recruit peripheral immune cells in the rat brain prior to neurodegeneration / A.S. Harms [et al.] // Acta Neuropathol. Commun. – 2017. – Vol. 5. – P. 85–93.
9. Hill-Burns, E.M. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome / E.M. Hill-Burns [et al.] // Mov. Disord. – Vol. 32, № 5. – P. 739–749.
10. Horrocks, M. Singl-Molecule Imaging of Individual Amyloid Protein Aggregates in Human Biofluids / M. Horrocks [et al.] // ACS Chem. Neurosci. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 399–406.
11. Kalia, L.V. Parkinson's disease / L.V. Kalia, A.E. Lang // Lancet. – 2015. – Vol. 386. – P. 896–912.
12. Keshavarzian, A. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease / A. Keshavarzian [et al.] // Mol. Disord. – 2015. – Vol. 30, № 10. – P. 1351–1360.
13. Kovacs, G.G. Concepts and classification of neurodegenerative diseases / G.G. Kovacs // Handb. Clin. Neurol. – 2017. – Vol. 145. – P. 301–307.
14. Magdalinou, N. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions / N. Magdalinou // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2014. – Vol. 85. – P. 1065–1075.
15. Peelaerts, W. α -Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration / W. Peelaerts // Nature. – 2015. – Vol. 522, № 7556. – P. 340–344.
16. Pereira, J.R. IL-6 serum levels are elevated in Parkinson's disease patients with fatigue compared to patients without fatigue / J.R. Pereira [et al.] // J. Neurological Sci. – 2016. – Vol. 370. – P. 153–156.
17. Prakash, J. Withania somnifera alleviates parkinsonian phenotypes by inhibiting apoptotic pathways in dopaminergic neurons / J. Prakash [et al.] // Neurochem. Res. – 2014. – Vol. 39. – P. 2527–2536.
18. Ruffmann, C. Detection of alpha-synuclein conformational variants from gastro-intestinal biopsy tissue as a potential biomarker for Parkinson's disease // C. Ruffmann [et al.] // Neurobiol. and Appl. Neurobiol. – 2018. – Vol. 44. – P. 722–736.
19. Scheperjans, F. Gut microbiota, 1013 new pieces in the Parkinson's disease puzzle / F. Scheperjans // Curr. Opin. Neurol. – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 773–780.
20. Sulzer, D. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α -synuclein peptides / D. Sulzer [et al.] // Nature. – 2017. – Vol. 546, № 7660. – P. 656–661.
21. Szejder-Pacholek, A. The effect of α -synuclein on gliosis and IL-1 α , TNF α , IFN γ , TGF β expression in murine brain / A. Szejder-Pacholek [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2017. – Vol. 69, № 2. – P. 242–251.
22. Unger, M.M. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls / M.M. Unger [et al.] // Parkinsonism Relat. Disord. – 2016. – Vol. 32. – P. 66–72.

I.A. Vlasova, A.P. Elchaninov, A.V. Stepanov, V.Ya. Apchel

Diagnostic value of determination of synuclein in patients with Parkinson's disease

Abstract. Parkinson's disease is the second most important neurodegenerative disease and the main cause of disability and reduced quality of life, steadily progressing with a wide range of motor and non-motor disorders. Currently, the diagnosis of Parkinson's disease is based on clinical criteria and can be confirmed only after the death of the patient on the basis of a pathological study of the brain, allowing to identify incorrectly folded α -synuclein protein as Levi cells associated with the loss of nerve cells in the substance of the nigra. In vivo, diagnostic biomarkers of Parkinson's disease are currently virtually absent, which to some extent makes it difficult to identify patients at the preclinical stage prior to the loss of nerve cells in the nigra substance. Biomarkers of Parkinson's disease are necessary to identify risk groups for this disease, monitor the progression of the disease and evaluate the effectiveness of therapeutic measures. The accumulation of α -synuclein is not limited to the Central nervous system. Aggregates of α -synuclein are detected in the peripheral nervous system. Experimental and pathomorphological data show that the accumulation of α -synuclein aggregates plays a key role in the development and progression of neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease. It is shown that α -synuclein pathology can begin and initially be detected not in the brain, but only in other organs and systems of the body, for example, in the gastrointestinal tract, in the prodromal phase of Parkinson's disease long before it reaches the brain. According to one of the modern hypotheses, α -synuclein aggregates are initially registered in the peripheral nervous system as a result of certain external or genetic influences, and subsequently spread to the Central nervous system by means of pre-ganglion branches of ntrvus vagus. This hypothesis is confirmed by certain evidence in vivo, indicating that the progression of pathology from the periphery to the Central nervous system is due to intramuscular and intragastric injections of α -synuclein fibrils, or vagotomy, which significantly reduces the risk of Parkinson's disease. Currently, α -synuclein is a potential biomarker of Parkinson's disease. However, there is no clear information on the extent to which its detection in the biological fluids of the macroorganism in the absence of clinical manifestations of the disease can have diagnostic value and contribute to the earliest possible diagnosis of Parkinson's disease.

Key words: neurodegenerative disorders, Parkinson's disease, α -synuclein, interleukins, mitochondrial dysfunction, dyslipidemia, apolipoproteins, oxidative stress, laboratory methods of detection of α -synuclein in body fluids.

Контактный телефон: 8-921-322-98-54; e-mail: alexander_58@mail.ru

Д.О. Ефремов¹, О.А. Герасимова², К.В. Козлов¹,
И.А. Габдрахманов¹, К.В. Жданов¹, С.С. Карякин¹,
К.С. Иванов¹, Ю.И. Ляшенко¹

Вирусный гепатит В после трансплантации печени

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург

Резюме. Хронический гепатит В остается одной из наиболее серьезных проблем мирового здравоохранения, являясь одной из основных причин цирротической трансформации печени и гепатоцеллюлярного рака. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, более 350 млн человек в мире страдают хроническим гепатитом В, несмотря на вакцинацию, значительно снизившую заболеваемость. Со времени активного внедрения трансплантации печени в клиническую практику (середина 80-х годов XX в.) проблема инфицирования пересаженной печени вирусами гепатита В и С, а также развития гепатоцеллюлярного рака на фоне вирусной инфекции до и после трансплантации печени не утратила своей актуальности. Порядка 5–10% случаев трансплантаций печени у взрослых проводят по поводу цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака в исходе хронического вирусного гепатита В. Выживаемость реципиентов печени зависит от многих причин – как хирургических, так и не связанных с самим оперативным вмешательством. В этой последней группе причин наиболее частыми являются инфекционные осложнения, быстро прогрессирующие на фоне медикаментозной иммуносупрессии. Не составляет исключения и инфицирование печеночного трансплантата вирусом гепатита В у пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу цирроза печени, вызванного вирусом гепатита В (реактивация инфекции, вызванной вирусом гепатита В), а также *de novo* гепатит В, развившийся после трансплантации у пациентов, прооперированных по поводу заболеваний печени, не связанных с вирусом гепатита В. Своевременная диагностика различных клинических форм инфекции, вызываемой вирусом гепатита В, позволит избежать развития манифестных форм данного заболевания.

Ключевые слова: вирус гепатита В, дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В, кольцевая ковалентно-замкнутая дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В, сердцевинный антиген вируса гепатита В, антиген, связанный с ядром вируса гепатита В, хронический вирусный гепатит В, скрытая инфекция, вызываемая вирусом гепатита В, реактивация инфекции, вызываемой вирусом гепатита В, ортотопическая трансплантация печени, иммуносупрессивная терапия.

Хронический гепатит В (ХГВ) остается одной из наиболее серьезных проблем мирового здравоохранения, являясь одной из основных причин цирротической трансформации печени и гепатоцеллюлярного рака. Н.В. El-Sarag [16], ссылаясь на данные Всемирной организации здравоохранения, указывает, что примерно одна треть населения мира инфицирована вирусом гепатита В (ВГВ), из них около 257 млн человек в мире страдают ХГВ, несмотря на вакцинацию, значительно снизившую заболеваемость. Ежегодно от различных клинических форм этой инфекции умирает около 700 тыс. человек. Серьезной проблемой инфекции, вызываемой ВГВ (ВГВ-инфекция), остается высокий процент больных, страдающих хроническим течением заболевания. Считается, что на территории Российской Федерации проживает более 3 млн больных ХГВ и ежегодно регистрируется около 14000 тыс. новых случаев. При этом данные пациенты входят в группу риска по развитию цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и обеспечивают высокий уровень летальности, связанной с данной нозологией [6, 21].

ХГВ представляет собой значимую медико-социальную проблему, которую обуславливают высокие

затраты на диагностический и лечебный процессы [15]. Инфекция, вызываемая ХГВ (ХГВ-инфекция), представляет собой динамический процесс, отражающий взаимодействие между репликацией ВГВ и иммунным ответом организма. Клинические формы ВГВ-инфекции имеют достаточно широкий спектр: от бессимптомного течения и манифестных форм до развития тяжелых поражений печени, таких как цирроз и ГЦР. Естественное течение ВГВ-инфекции можно условно разделить на пять фаз, которые не обязательно являются последовательными: это фазы иммунной толерантности, клиренса, иммунного контроля, реактивации и оккультная форма ХГВ. При этом фазы иммунной толерантности и иммунного контроля принято называть положительными по оболочечному антигену (от англ. envelope antigen – eAg) ВГВ (hepatitis B virus – HBeAg) и HBeAg-отрицательными при ХГВ-инфекции соответственно, а фазы клиренса и реактивации – HBeAg-положительными и HBeAg-отрицательными при ХГВ [14].

В последние годы значительное внимание уделяется оккультной HBV-инфекции, так как она является сложной для диагностики клинической формой заболевания.

Впервые скрытая ВГВ-инфекция была описана в конце 70-х гг. прошлого века. Однако выделение ее в качестве самостоятельной формы заболевания со свойственным ей патогенезом произошло лишь в начале 2000-х гг. Скрытая ВГВ-инфекция характеризуется отсутствием поверхностного антигена (от англ. surface antigen – sAg) ВГВ (HBsAg), наличием дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВГВ и/или кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК (ккзДНК) в печени и, как правило, неопределяемой ДНК ВГВ в сыворотке крови. Однако в крови таких больных возможно выявление только «изолированных» антител к сердцевинному антигену ВГВ (HBcAg) в сочетании с низким титром (менее 10 МЕ/мл) анти-HBs. В большинстве случаев данный серологический вариант трактуется как перенесенная ранее и завершившаяся выздоровлением ВГВ-инфекция. Однако, согласно R.C. Dixon et al. [14], одновременное определение в сыворотке крови вышеуказанных серологических маркеров при неопределяемом уровне ДНК ВГВ может расцениваться как скрытая ВГВ-инфекция. Развитие скрытой ВГВ-инфекции возможно у больных, перенесших острый гепатит В, ХГВ с элиминацией HBsAg и неопределяемым уровнем виремии в крови, у пациентов, которым выполнялась гемотрансфузия или трансплантация органов от доноров с неопределяемым HBsAg и низкой или неопределяемой концентрацией ДНК ВГВ в сыворотке крови, а также у больных, получавших противовирусную терапию с последующей элиминацией HBsAg и не обнаруживаемой ДНК ВГВ крови. Окультирная ВГВ-инфекция имеет важное клиническое значение, так как может проявляться в виде реактивации инфекции с развитием тяжелых форм. Многочисленные клинические исследования наглядно продемонстрировали, что различные факторы, вызывающие иммуносупрессию (гемобластозы, химио- или иммуносупрессивная терапия и др.), могут спровоцировать ее реактивацию с появлением типичного серологического профиля манифестной формы заболевания [2, 3, 9, 14, 15, 19].

Ортопическая трансплантация печени (ОТП) является на сегодняшний день единственной радикальной методикой лечения пациентов с терминальными стадиями хронических диффузных заболеваний печени. Первая трансплантация печени (ТП) была выполнена в 1963 г. американским хирургом Т. Старзлом в г. Денвере. В Европе первая ОТП у человека проведена Роем Кэллом в 1968 г. в Кембридже [10, 23]. Пионером отечественной трансплантации печени является А.К. Ерамишанцев, выполнивший эту операцию в Российском научном центре хирургии Российской академии медицинских наук (г. Москва) в 1990 г. [8]. За годы, прошедшие с момента внедрения трансплантации печени в клиническую практику, в мире произведено уже около 100000 таких операций, при этом 5-летняя выживаемость пациентов в общем составляет более 75% (при ЦП невирусной этиологии – более 80%, при опухолевом поражении – 30–40%), 40% пациентов живут 20 лет и более. Потребность в этой операции

составляет 10–20 случаев на 1 млн населения [1, 4]. В странах Европы в среднем выполняется 13 трансплантаций трупной печени на 1 млн населения в год [17]. В Российской Федерации, по данным С.В. Готье [4], за 2016 г. выполнено 2,6 трансплантаций трупной печени на 1 млн населения.

ТП у взрослых пациентов проводят по поводу алкогольного ЦП в 21,6% случаев, ЦП в исходе хронического гепатита С (ХГС) — в 19,5%, ХГВ — в 6,1%, криптогенного ЦП — в 12%, аутоиммунного гепатита (АИГ) — в 5%, первичного билиарного холангита (ПБХ) — в 10,9%, первичного склерозирующего холангита (ПСХ) — в 9,9% случаев [3].

Большинство авторов отмечают, что ТП у больных, страдающих ЦП, в исходе ХГВ сопровождается высокой частотой отторжения печеночного трансплантата и низким уровнем выживаемости реципиентов при развитии возвратной ВГВ-инфекции. Темпы прогрессирования ГВ в пересаженной печени значительно выше, чем в печени реципиента до операции, и также нередко отмечается развитие *de novo* ГЦР в трансплантате [20]. В связи с этим в 80-е годы XX в. в большинстве трансплантационных центров Соединенных Штатов Америки ЦП в исходе ХГВ рассматривался как противопоказание к выполнению ОТП [21]. В настоящее время декомпенсированный ЦП в исходе ХГВ теряет позиции как показание к ТП, что в первую очередь объясняется вакцинацией против ГВ и наличием эффективных средств противовирусной терапии [15].

Как известно, выживаемость реципиентов печени зависит от многих причин – как хирургических, так и не связанных с самим оперативным вмешательством. В последней группе причин наиболее частыми являются инфекционные осложнения, быстро прогрессирующие на фоне медикаментозной иммуносупрессии, которые могут привести к развитию дисфункции трансплантата с дальнейшим развитием печеночной недостаточности и последующей смерти реципиента. Сюда же относится и инфицирование печеночного трансплантата ВГВ у пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу ЦП ВГВ-этиологии (возвратная ВГВ-инфекция), а также *de novo* ГВ, развившийся после трансплантации у пациентов, прооперированных по поводу других диффузных заболеваний печени. По данным L. Castells et al. [14], E. G Rambusch et al. [22], *de novo* ГВ после ОТП отмечается в 1,7–5% случаев в эндемичных по ГВ районах. Появление в сыворотке крови HBsAg у больного после ОТП, у которого до операции этот маркер отсутствовал, можно трактовать как впервые развившийся ВГВ. К нему можно отнести как больных с реактивацией собственной скрытой ВГВ-инфекции, так и лиц, заразившихся интра- и/или послеоперационно. Однако, по данным значительного числа исследований, основным источником манифестации этой инфекции в посттрансплантационном периоде у неинфицированных ранее лиц является реактивация ВГВ-инфекции, полученной с донорским органом [14]. Таким образом, необходимо совершенствовать систему диагностики

различных форм ВГВ-инфекции как у реципиентов, так и у потенциальных доноров органов.

Порядок и условия трансплантации органов и тканей человека, порядок обследования доноров и реципиентов, включая проведение лабораторных исследований, регламентированы Федеральным законом Российской Федерации, приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации, стандартами первичной медико-санитарной помощи и национальными клиническими рекомендациями по профилю «трансплантология». В настоящее время потенциальный донор органов тщательно обследуется как клинически, так и лабораторно. В перечень лабораторных исследований входят биохимические исследования (с определением печеночных проб), серологические исследования, включающие определение антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) – антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, HBsAg, антител к вирусу гепатита С, антител к кардиолипину антигену и определение суммарных антител к антигенам бледной трепонемы. Получение положительного результата хотя бы в одной пробе из всех указанных является причиной для отказа от посмертного донорства органов [5].

Установлено, что наличие анти-HBcorIgG может являться не только маркером перенесенного ранее острого ГВ, но и быть косвенным признаком occultной формы. Но наиболее достоверная диагностика этой формы ХГВ-инфекции прежде всего основана на определении ДНК ВГВ и ккзДНК непосредственно в ткани печени [9]. До недавнего времени не существовало лабораторных методов исследования, позволяющих выявить пациентов со скрытой ВГВ-инфекцией без исследования биоптата печени на предмет ккзДНК. Это объясняло трудность выявления пациентов со скрытой ВГВ-инфекцией.

В 2016 г. Ю.В. Останкова, А.В. Семенов, А.А. Толяян [7] предложили способ выявления ВГВ при низкой вирусной нагрузке путем определения в биопробе ДНК вируса, используя полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с дальнейшим секвенированием фрагментов. Выявление можно проводить в плазме и/или сыворотке крови, сгустке крови, ротоглоточных смывах, сперме, тканях печени. Было проведено более 800 исследований предложенным способом на основе технологии ПЦР. Данная методика позволила выявить высокий процент встречаемости occultного гепатита В среди доноров крови в географических регионах с высокой распространенностью вирусных гепатитов.

В настоящее время ведутся активные исследования в области выявления новых маркеров ВГВ в сыворотке крови. Одним из таких маркеров является антиген, связанный с ядром ВГВ (HBcore-relatedAg). Так уровень HBcore-relatedAg в периферической крови отражает количество ккзДНК ВГВ в гепатоцитах. D.K Wong et al. [25] показали, что концентрация HBcore-relatedAg значительно коррелирует с количеством ДНК ВГВ в сыворотке крови и уровнем ДНК ВГВ, ккзДНК в

гепатоцитах. Позже F.H. Suzuki et al. [24] изучали возможную связь между HBcore-relatedAg и ккзДНК. Так была выявлена значительная корреляция между уровнями HBcore-relatedAg и количеством ккзДНК как у HBsAg-положительных, так и у HBsAg-отрицательных пациентов, а также у пациентов с неопределяемой ДНК ВГВ в сыворотке крови. Таким образом, HBcore-relatedAg отражает количество ккзДНК ВГВ в гепатоцитах и может быть рассмотрен в качестве одного из лабораторных показателей скрытой ВГВ-инфекции.

В связи с дефицитом донорских органов в мире одним из текущих способов его преодоления явилась возможность использования трансплантатов от анти-HBcor-позитивных доноров, которые, как считается, несут повышенный риск для реципиента и могут являться основным источником новых случаев ГВ после ОТП [10]. Так, анти-HBcor-позитивные доноры печени несут риск наличия скрытой ВГВ-инфекции с последующей возможностью проявления у реципиентов ее манифестных форм на фоне посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии. Многие центры трансплантологии в мире используют трансплантаты от анти-HBс-позитивных доноров для HBsAg-негативных реципиентов, несмотря на риск передачи ВГВ [18]. В России в скрининг потенциальных доноров не входит исследование на анти-HBcor и отсутствуют другие достоверные методики неинвазивной диагностики occultного ГВ.

E. Cholongitas, G.V. Papatheodoridis, A.K. Burroughs [13] провели обзор 38 исследований по применению органов анти-HBс-позитивных доноров при ОТП 788 HBsAg-негативным реципиентам. Для серонегативных реципиентов (анти-HBс- и анти-HBs-отрицательные), не получивших иммунопрофилактику, частота возникновения ГВ *de novo* составила 47,8%, что практически в 2,5 раза больше, чем у пациентов, ранее инфицированных ВГВ (анти-HBs- и/или анти-HBс-позитивные). Можно предположить, что вероятность *de novo* ГВ значительно ниже у анти-HBcor- и анти-HBs-позитивных реципиентов по сравнению с теми, кто никогда не контактировал с ВГВ, поэтому целесообразно проводить ОТП от анти-HBcor-позитивных доноров ранее контактировавшим с ВГВ кандидатам. Наличие анти-HBs, по-видимому, защищает от возникновения *de novo* ГВ. Пересадка анти-HBcor-позитивного трансплантата без посттрансплантационной профилактики гепатита В с вероятностью новой инфекции ниже 2% может проводиться реципиентам с наличием анти-HBcor и анти-HBs.

Также анализировалась предтрансплантационная вакцинация реципиентов, ранее контактировавших с ВГВ. Частота развития *de novo* ВГВ после ОТП у этой группы пациентов составила 10%, что говорит о ее вероятно невысокой эффективности при отсутствии посттрансплантационной профилактики. В то же время вакцинация против ГВ должна проводиться всем ранее не инфицированным ВГВ реципиентам на доцирротической стадии при диффузных хронических заболеваниях печени.

Посттрансплантационная иммунопрофилактика гепатита В, по данным анализа той же группы ученых, значительно снижала вероятность возникновения инфекции *de novo* – с 28 до 8,2%. У пациентов, получивших печень от анти-НВс_{ог}-позитивных доноров, также были испробованы различные стратегии посттрансплантационной профилактики: монотерапия иммуноглобулином против ГВ, монотерапия ламивудином, сочетание иммуноглобулина и ламивудина и/или вакцинация против гепатита В. Наилучшей по экономической эффективности методикой оказалось проведение монотерапии ламивудином, дававшее низкую частоту инфицирования трансплантата (<3%) [13].

В случае развития ГВ после ОТП при диффузных заболеваниях печени не ВГВ-этиологии необходимо начинать противовирусную терапию. В большинстве случаев эффективность проводимого лечения такая же, как при рецидиве ГВ после ОТП. С учетом низкого профиля устойчивости при долгосрочной монотерапии ламивудином препаратами выбора в настоящее время являются энтекавир и тенофовир. Следовательно, НВsAg-негативные реципиенты должны получать профилактику энтекавиром, тогда как анти-НВс- и анти-НВs-позитивные реципиенты могут не получать профилактику вовсе [13].

Таким образом, скрытая ВГВ-инфекция представляет реальную угрозу распространения вируса в популяции и его активации в организме человека в условиях иммуносупрессии. Своевременная диагностика данного состояния у кандидатов на ТП и у потенциальных доноров позволит предупреждать развитие манифестных форм ВГВ-инфекции. Необходимо совершенствовать и внедрять в реальную клиническую практику современные неинвазивные методики исследования для диагностики скрытой формы ВГВ. Печень от анти-НВс_{ог}-позитивных доноров можно безопасно использовать преимущественно у НВsAg-позитивных или анти-НВс_{ог}/анти-НВs-позитивных реципиентов. Препаратом выбора в случае развития *de novo* или реактивации ВГВ у пациентов после ОТП является энтекавир. Кандидатам на трансплантацию печени, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени не ВГВ-этиологии, необходимо проводить вакцинацию против ВГВ.

Литература

1. Андрейцева, О.И. Возможности ортотопической трансплантации печени при лечении больных с терминальными поражениями печени / О.И. Андрейцева // *Consilium medicum*. – 2004. – Т 6. – С. 414–421.
2. Габдрахманов, И.А. Клинико-вирусологическая и морфологическая характеристика хронического гепатита В на различных фазах заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Габдрахманов. – СПб.: ВМА, 2016. – 12 с.
3. Готье, С.В. Трансплантация печени. Национальные клинические рекомендации / С.В. Готье [и др.] // *Вестн. трансплантологии*. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 28–30.
4. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2016 году. IX сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье [и др.] // *Вестн. трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т 19, № 2. – С. 6–26.
5. Готье, С.В. Национальные клинические рекомендации: посмертное донорство органов / С.В. Готье [и др.] // *Вестн. трансплантологии и искусственных органов*. – 2013. – Т 13, № 2. – С. 7–28.
6. Михалов, М.И. Проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здоровья в Российской Федерации / М.И. Михайлов [и др.] // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 52–58.
7. Пат. № 2633755 Российская Федерация. Способ выявления в биологическом материале ДНК вируса гепатита В при низкой вирусной нагрузке на основе двухэтапной ПЦР / Ю.В. Останкова, А.В. Семенов, А.А. Тололян; опубл. 17.10.2017, бюлл. № 29. – С. 27–31.
8. Хубития, М.Ш. История отечественной трансплантологии, приоритеты и особенности развития / М.Ш. Хубития // *Трансплантология*. – 2011. – Т. 1. – С. 55–64.
9. Эсауленко, Е.В. Клинико-лабораторная характеристика острого гепатита В / Э.В. Эсауленко [и др.] // *Журн. инфектол.* – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 66–72.
10. Angelico, M. Hepatitis B-core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: evidence from the Liver Match cohort study / M. Angelico [et al.] // *Journal of hepatology*. – 2013. – Vol. 58, № 4. – P. 715–723.
11. Calne, R.Y. Liver transplantation in man – II, A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients / R.Y. Calne [et al.] // *British Medical Journal*. – 1968. – Vol. 4. – P. 541–546.
12. Castells, L. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in *de novo* hepatitis B infection after liver transplantation / L. Castells [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2002. – Vol. 8, № 10. – P. 892–900.
13. Cholongitas, E. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review / E. Cholongitas, G.V. Papatheodoridis, A.K. Burroughs // *Journal of hepatology*. – 2010. – Vol. 52, № 2. – P. 272–279.
14. Dickson, R. C. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen / R.C. Dickson [et al.] // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 113, № 5. – P. 1668–1674.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // *Journal of hepatology*. – 2017. – Vol. 67, № 2. – P. 370–398.
16. El-Sarag, H.B. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma / H.B El-Sarag // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142, № 6. – P. 1264–1273.
17. International data on organ donation and transplantation activity, waiting list and family refusals. Year 2010 // *Newsletter transplantant*. – 2011. – P. 31–46.
18. Joya-Vazquez, P.P. Impact of anti-hepatitis B-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis / P.P. Joya-Vazquez [et al.] // *Transplantation*. – 2002. – Vol. 73, № 10. – P. 1598–1602.
19. Lok, A. Hepatitis B Treatment: What We Know Now and What Remains to Be Researched / A. Lok // *Hepatology communications*. – 2019. – Vol. 3, № 1. – P. 8–19.
20. Nevin, Y. Prophylaxis Against Recurrence of Hepatitis B Virus After Liver Transplantation: A Retrospective Analysis Spanning 20 Years / Y. Nevin [et al.] // *Journal. Liver International*. – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 72–78.
21. Papastergiou, V. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) Infection / V. Papastergiou // *Current Hepatology Reports*. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 171–178.
22. Rambusch, E.G. De novo hepatitis B infection after liver transplantation – evidence for the need of active hepatitis B vaccination of liver transplantation candidates / E.G. Rambusch

- [et al.] // Z. Gastroenterology. – 1998. – Vol. 36, № 12. – P. 1027–1035.
23. Starzl, T.E. Homotransplantation of the liver / T.E. Starzl [et al.] // Transplantation. – 1967. – Vol. 5. – P. 790–803.
24. Suzuki, F.H. Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients / F.H. Suzuki [et al.] // Journal of medical virology. – 2009. – Vol. 81, № 1. – P. 27–33.
25. Wong, D.K. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection / D. K. Wong [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2007. – Vol. 45, № 12. – P. 3942–3947.

D.O. Efremov, O.A. Gerasimova, K.V. Kozlov, I.A. Gabdrakhmanov,
K.V. Zhdanov, S.S. Karjakin, K.S. Ivanov, Yu.I. Lyashenko

Viral hepatitis B after liver transplantation

Abstract. *Chronic hepatitis B remains one of the most serious global health problems, being one of the main causes of cirrhotic transformation of the liver and hepatocellular carcinoma. The World health organization estimates that more than 350 million people in the world suffer from chronic hepatitis B, despite the vaccination, which significantly reduced the incidence. Since the active introduction of liver transplantation into clinical practice (mid-80s of the 20th century), the problem of infection of a transplanted liver with hepatitis B and C viruses, as well as the development of hepatocellular cancer against a background of viral infection before and after liver transplantation has not lost its relevance. About 5–10% of cases of liver transplants in adults are performed for liver cirrhosis and hepatocellular cancer in the outcome of chronic viral hepatitis B. The survival of liver recipients depends on many reasons, both surgical and not related to the surgical intervention itself. In this latter group of causes, the most frequent are infectious complications, rapidly progressing against the background of drug immunosuppression. Hepatitis B virus infection in liver transplant patients with liver cirrhosis caused by the hepatitis B virus (reactivation of hepatitis B virus infection) and de novo hepatitis B developed after transplantation in patients undergoing surgery is no exception. For liver diseases that are not associated with the hepatitis B virus. Timely diagnosis of various clinical forms of infection caused by the hepatitis B virus will help to avoid the development of manifest forms of this disease.*

Key words: *hepatitis B virus, deoxyribonucleic acid hepatitis B virus, circular covalently closed deoxyribonucleic acid hepatitis B, core antigen of hepatitis B virus, antigen associated with the core of hepatitis B, chronic viral hepatitis B, latent infection caused by hepatitis B, virus reactivation of infection caused by virus hepatitis B, orthotopic liver transplantation, immunosuppressive therapy.*

Контактный телефон: 8-911-179-96-44; e-mail: vmeda-nio@mail.ru

К.С. Шуленин, О.С. Малышева, Д.В. Черкашин,
В.А. Улятовский, Э.В. Гладышева, А.Н. Никашин,
В.Ю. Филиппов, Е.С. Михеева, К.Н. Обоев, А.С. Озеров

Особенности лечения дислипидемий в клинической практике и перспективы повышения эффективности терапии статинами

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Сердечно-сосудистые заболевания, вызванные атеросклерозом и тромбозом, продолжают оставаться главными причинами госпитализаций, потери трудоспособности и смертности населения во всём мире. Их развитие зависит от многих факторов, среди которых ведущая роль принадлежит дислипидемии. Хорошо известно, что дислипидемия крайне неоднородна и включает широкий спектр нарушений, которые имеют большое значение в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому коррекция дислипидемии является важнейшим элементом снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Из всех классов гиполипидемических средств наибольшей доказательной базой в отношении улучшения исходов сердечно-сосудистых заболеваний обладают статины. Огромное количество контролируемых клинических исследований, выполненных с этими препаратами, а также длительный опыт их реального использования в клинике позволили достаточно строго сформулировать основные принципы их назначения и контроля за эффективностью и безопасностью. Таким образом, оценка качества терапии статинами и её соответствия рекомендациям является актуальной задачей. В клинической практике многие пациенты, имеющие показания, вообще не получают статины или редко достигают «целевых значений» липидов, в том числе вследствие низкой приверженности к назначенной терапии. Кроме того, некоторые врачи на практике не всегда придерживаются требований клинических рекомендаций. Многочисленные исследования, проведенные в различных странах, показали, что меры, предпринимаемые для коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, недостаточно адекватны и эффективны. Эта проблема в той или иной степени существует во всех странах, однако в России она особенно актуальна.

Ключевые слова: факторы сердечно-сосудистого риска, дислипидемия, профилактика, медикаментозная терапия, статины, клиническая практика, европейское исследование по профилактике и лечению сердечно-сосудистых рисков в повседневной практике, централизованное ближневосточное исследование по лечению гиперхолестеринемии.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые современной медицинской наукой, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), вызванные атеросклерозом и тромбозом, являются основными причинами госпитализаций, потери трудоспособности и смерти населения в мире [14]. Ежегодно от ССЗ в мире умирают около 17 млн человек, что составляет около 29% от всех случаев смерти в мире [10]. Наиболее распространены заболевания коронарных, периферических артерий и ишемический инсульт. В 2009 г. в России умерло около 2 млн человек, из них от ССЗ – 1,14 млн человек (56,5%), в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС) – 50,1%, цереброваскулярной (в основном мозговых инсультов) болезни (ЦВБ) – 34,5% [8]. Продолжительность жизни в России ниже, чем в странах Европейского союза, приблизительно на 10–14 лет. Коэффициент смертности от ССЗ в нашей стране в 2016 г. составил 615 случаев на 100000 населения, тогда как в развитых европейских странах он находится на уровне 150–200 случаев [1]. При этом даже в этих странах показатель потери здоровой жизни в результате преждевременной смерти и/или утраты здоровых лет жизни по причине временной или постоянной нетрудоспособности (индекс DALY–disability-adjusted life years) превышает 10 лет [22]. Тем не менее за последние годы в России наметилась тенденция к снижению смертности от ССЗ [8]. Однако, несмотря

на это, экономический ущерб от них составляет около 3,2% внутреннего валового продукта (ВВП, 2016) [2]. В странах Евросоюза прямые и непрямые экономические потери, связанные с ССЗ, ежегодно превышают 192 миллиардов евро [7].

Развитие ССЗ является многофакторным. По данным S. Yusuf et al. [28], независимо от региона проживания определяющее влияние на риск развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта оказывают не более 9 факторов. Некоторые из них относятся к образу жизни, например курение, недостаточная физическая активность, пищевые привычки. Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа и дислипидемия (ДЛП) также потенциально могут быть модифицированы. Ряд факторов, таких как возраст или мужской пол, модификации не поддаются. Наибольший вклад в преждевременную смертность населения России вносят АГ (43%), ДЛП (23%), курение (39%), недостаточное потребление овощей и фруктов (42%), избыточная масса тела (27%), избыточное потребление алкоголя (11,9%) и гиподинамия (40%) [5].

Многочисленные исследования, проведенные в различных странах, показали, что меры, предпринимаемые для коррекции факторов риска ССЗ, недостаточно адекватны и эффективны. Так, в реестре по снижению атеротромбоза для сохранения здоровья (The Reduction

of Atherothrombosis for Continued Health – REACH) [11] и европейском исследовании по вторичной и первичной профилактике путем воздействия для снижения отдаленных последствий (European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events – EUROASPIRE) [18] было показано, что у многих пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при профилактике ССЗ целевые значения показателей не достигаются [29]. Эта проблема в той или иной степени существует во всех странах, однако в России она особенно актуальна и представлена в московском исследовании по статинам [9].

Хорошо известно, что ДЛП крайне неоднородна и включает широкий спектр нарушений, которые имеют большое значение в развитии и прогрессировании ССЗ. На протяжении последних лет основное внимание уделяется выявлению и коррекции повышенного уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Ведь повышение уровня ОХС на 1% увеличивает риск смертельных исходов, связанных с ИБС, на 2% [27], а снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л соответствует снижению заболеваемости и смертности, связанных с ССЗ, на 22% [12].

Терапия, направленная на снижение уровня ОХС, является важнейшей частью вмешательства, направленного на снижение риска ССО. Из всех классов гиполипидемических препаратов наибольшей доказательной базой в отношении улучшения отдаленных исходов заболевания, безусловно, обладают статины. Огромное количество контролируемых клинических исследований, выполненных с этими препаратами, а также длительный опыт их реального использования в клинике позволили достаточно строго сформулировать основные принципы их назначения и контроля за эффективностью и безопасностью. Эти принципы отражены в многочисленных клинических рекомендациях (КР) [7].

Однако в реальности многие больные, имеющие прямые показания к назначению статинов, не получают их вообще. Но даже в тех случаях, когда статины назначаются, очень редко достигаются так называемые «целевые уровни» липидов, вследствие чего проводимое лечение не может рассматриваться как достаточно эффективное. Активно обсуждается вопрос, почему статины не назначаются или назначаются недостаточно эффективно, но однозначного мнения о причинах этого явления нет [4]. Результаты проводимых опросов показывают, что часть врачей не знает о существовании КР, достаточно строго регламентирующих принципы терапии ДЛП, а знающие не всегда придерживаются их на практике. Кроме того, сами пациенты недостаточно регулярно и не в полном объеме принимают назначенные врачами лекарственные препараты, что снижает эффективность лечения [10]. Оценка качества реально проводимой фармакотерапии ДЛП, её соответствия современным КР остается весьма актуальной задачей.

В связи с этим для изучения причин существующих проблем и повышения эффективности применения на практике европейских и национальных КР крайне

интересными и важными представляются результаты новых крупных международных исследований, которые были опубликованы в 2011 г. Одним из них является международное европейское исследование по профилактике сердечно-сосудистого риска и лечению в повседневной практике (The European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice – EURIKA) [26], проводившееся в 12 европейских странах, основная задача которого заключалась в оценке мер первичной профилактики ССЗ в условиях клиники у 7641 пациента старше 50 лет без клинических проявлений ССЗ. Еще одной задачей исследования являлось изучение подходов врачей к вопросу коррекции факторов риска ССЗ и выявление проблем, с которыми они сталкиваются в этой связи [19]. Для проведения исследования EURIKA было выбрано 809 врачей, в среднем по 60 человек в каждой стране (от 55 во Франции до 93 в России) [26]. Кроме того, исследователи оценивали величину дополнительного риска, связанного либо с фактом наличия отдельных факторов риска, либо с их недостаточной коррекцией в рамках первичной профилактики.

Оказалось, что в среднем только 74,4% пациентов получали гиполипидемические средства (в России – 49,8%). При этом в России у 43,3% пациентов, получавших лечение, был достигнут целевой уровень ОХС, а у 41,2% – целевые уровни как ОХС, так и ХС-ЛПНП. В России доля пациентов, у которых удалось достичь целевых значений показателей и ОХ, и ХС-ЛПНП, составила 24,3%. У тех пациентов, у которых удалось достичь целевых уровней липидов, в 39,2% случаев сохранялся высокий риск ССЗ. Эти данные свидетельствуют о том, что в ряде случаев коррекция дополнительных факторов риска (помимо основного, в отношении которого проводятся лечебные мероприятия) и изменение образа жизни неадекватны, и эти факторы дополнительно увеличивают общий риск ССЗ у конкретного пациента [13].

Свыше 85% врачей отметили, что они используют как минимум один вариант КР по коррекции факторов риска ССЗ, а 12,7% врачей вообще не пользуются ими. Самыми частыми причинами этого были наличие слишком большого количества КР и их недостаточная четкость и ясность. Кроме того, среди ведущих причин назывались нехватка времени, незнание наличия соответствующих рекомендаций и убеждение об отсутствии их практической значимости. Некоторые специалисты были не согласны с рекомендациями, приведенными в руководствах. Значительная часть врачей (50,9%) отметили, что, по их мнению, структура системы здравоохранения их страны не позволяет полноценно реализовывать меры первичной профилактики ССЗ. В качестве наиболее распространенных причин были названы нехватка кадров, недостаточное финансирование и низкая заинтересованность врачей и руководства [17].

Ещё одним исследованием по оценке эффективности лечения ДЛП является централизованное ближневосточное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии (Centralized Pan-Middle

East Survey on the Undertreatment of Hypercholesterolemia – CERHEUS) [20], в котором приняли участие 15197 пациентов и 1572 врача из 8 стран Европы. Одной из главных задач этого исследования, помимо определения доли больных, получающих гиполипидемическую медикаментозную терапию и достигающих целевые значения ХС-ЛПНП, было определение детерминант, обуславливающих недостаточную эффективность терапии ДЛП.

Так, целевых значений ХС-ЛПНП достигали 55,6% пациентов, получавших лечение с целью первичной профилактики, и 55,9% пациентов, получавших терапию с целью вторичной профилактики ДЛП. Пациенты, страдающие семейной гиперхолестеринемией (ГХС), достигали целевых значений только в 44,2% случаев. Наиболее часто целевые значения достигались при приеме статинов (56,6%) по сравнению с приемом фибратов (37,7%) и других гиполипидемических препаратов (19,4%). Прием статинов был значимым положительным прогностическим фактором достижения целевых значений ХС-ЛПНП. В 79% случаев это были симвастатин, аторвастатин и розувастатин.

Значимыми положительными прогностическими факторами достижения целевых значений также были монотерапия, возраст свыше 70 лет, мужской пол, наличие сахарного диабета, АГ и других ССЗ, нормальная масса тела, отказ от курения, отсутствие метаболического синдрома, хорошая переносимость терапии, информированность пациента. Негативными прогностическими факторами достижения целевых значений ХС-ЛПНП являлись увеличение или изменение дозы препарата с момента начала терапии, неудовлетворенность лечением, избыточная масса тела, семейная ГХС [20].

В 2013 г. были опубликованы данные регистра «ПРОФИЛЬ» отдела профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России (г. Москва) [3], также имевшего целью оценить качество коррекции нарушений липидного обмена у больных с различными ССЗ. Целевые уровни ХС-ЛПНП на фоне терапии статинами были достигнуты только у 26,3% больных. При этом достижение целевых цифр ХС-ЛПНП чаще ассоциировалось с использованием средних и высоких доз препарата, с назначением препарата в оригинальной форме, а также с применением розувастатина. 85% больных среди не достигших целевого уровня получали статины в небольших дозах. При этом ни по одному из показателей безопасности терапии статинами (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, билирубин) достоверных различий среди больных, достигших и не достигших целевых значений ХС-ЛПНП, выявлено не было [3].

Установлено, что наиболее значимыми признаками, положительно влиявшими на приверженность терапии статинами, кроме факта наблюдения в научном центре, оказались пожилой возраст больного, наличие ИБС, факт проведения коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства, а также инфаркт миокарда в анамнезе [4].

В последнее время все чаще обсуждается вопрос о недостижении целевых уровней липидов в терапии ДЛП. Так, известный английский кардиолог D. Julian [21] называет несколько причин несоответствия реального лечения, получаемого больным, современным КР, даже при условии, что больной лечится у опытного клинициста. Эти причины следующие: простое игнорирование пациентом рекомендаций по целому ряду обстоятельств даже при условии знакомства с ними, невыполнение пациентами предписаний врача, непоследовательность одних и тех же или разных КР, иногда противоречащих друг другу и заставляющих врача сомневаться в их совершенстве. При этом основной причиной этого, по-видимому, является назначение препаратов в недостаточных дозах, а также назначение препарата в виде дженерика, а не в виде оригинальных препаратов. Кроме того, врачи далеко не всегда выбирают оптимальный, с точки зрения доказательной медицины, препарат из группы статинов.

В целом рекомендации по изменению образа жизни на практике применяются не очень эффективно. Во многих случаях при проведении медикаментозной терапии ДЛП целевые значения не достигаются, и сохраняется высокий остаточный риск ССО. Частая смена терапии, необходимость увеличения дозы препарата и неудовлетворенность лечением снижают вероятность достижения целевых значений ХС-ЛПНП. Ряд врачей не используют КР и методы оценки риска ССЗ из-за нехватки времени и недостаточной осведомленности, а также убеждения в их неэффективности. По мнению большинства специалистов, лишь активное повышение приверженности пациентов к терапии и назначение оригинальных статинов в достаточных дозах способствуют улучшению эффективности лечения ДЛП на практике.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (шестой пересмотр). – М., 2017. – 22 с.
2. Концевая, А.В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 г. / А.В. Концевая [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 14. – С. 156–166.
3. Марцевич, С.Ю. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ) / С.Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 133–137.
4. Марцевич, С.Ю. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ) / С.Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 362–367.
5. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная профилактика // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 6. – 122 с.
6. Пучиньян, Н.Ф. Современные статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Н.Ф. Пучиньян, Я.П. Довгалецкий, А.В. Панина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 538–544.
7. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий //

- Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Прилож. № 1. – С. 3–63.
8. Российский статистический ежегодник. Статистический сборник. – М., 2018. – 694 с.
 9. Сусеков, А.В. Основные результаты Московского исследования по статинам (Moscow Statin Survey, MSS) / Сусеков А.В. [и др.] // Сердце. – 2006. – № 6. – С. 324–328.
 10. Толпыгина, С.Н. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» (часть 1) / С.Н. Толпыгина, Ю.Н. Полянская, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 138–142.
 11. Alberts, M.J. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year followup and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry / M.J. Alberts [et al.] // Eur Heart J. – 2009. – Vol. 30. P. 2318–2326.
 12. Baigent, C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9753. – P. 1670–1681.
 13. Banegas, J.R. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study / Banegas J.R. [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Preven. Rehabil. – 2011. – Vol. 32. – P. 2143–2152.
 14. Bertuccio, P. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe / P. Bertuccio [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Preven. Rehabil. – 2011. – Vol. 18. – P. 627–634.
 15. Bhatt, D.L. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis / D.L. Bhatt [et al.] // JAMA – 2006. – P. 180–189.
 16. Conroy, R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy [et al.] // European Heart Journal. – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.
 17. Dallongeville, J. Survey of physicians' practices in the control of cardiovascular risk factors: the EURIKA study / J. Dallongeville [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2011. – Vol. 19. – P. 541–550.
 18. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE: a European Society of Cardiology survey of secondary prevention in coronary heart disease, principal result. / Eur. J. Heart. – 1997. Vol. 18. – P. 82–1569
 19. Graham, I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / I. Graham [et al.] // Eur. J. Cardiovasc Prev Rehabil. – 2007. – P. 1–113.
 20. Hermans, M.P. Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries / M.P. Hermans [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – Vol. 26. – P. 445–454.
 21. Julian D. Translation of clinical trials into clinical practice. Journal of Internal Medicine. – 2004. – № 255. – P. 309–316
 22. Lawes, C.M. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease (2001) / C.M. Lawes [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol. 371, № 9623. – P. 1513–1518.
 23. Lipson, A. Are patients with hyperlipidemia undertreated? Study of patients admitted to hospital with coronary events / A.H. Lipson [et al.] // Can Fam Physician. – 2007. – Vol. 53. – P. 1502–1507.
 24. Neaton, J. Recruitment of Participants for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) / J. Neaton [et al.] // Control. Clin. Trials. – 1987. – Vol. 8. – P. 41–53.
 25. O'Donnell, M. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study Reference / M.O'Donnell [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 112–123.
 26. Rodríguez-Artalejo, F. Rationale and methods of the European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice (EURIKA) / F. Rodríguez-Artalejo [et al.] // BMC Public Health. – 2010. – № 10. – P. 382.
 27. Stamler, J. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) / J. Stamler [et al.] // JAMA. – 1986. – Vol. 256, № 20. – P. 2823–2828.
 28. Yusuf, S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study / S. Yusuf [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364, № 9438. – P. 937–952.
 29. Yusuf, S. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey / S. Yusuf [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 378, № 9798. – P. 43–1231.

K.S. Shulenin, O.S. Malysheva, D.V. Cherkashin, V.A. Ulyatovski,
E.V. Gladysheva, A.N. Nikashin, V.Yu. Philippov, E.A. Mikheeva, K.N. Oboev, A.S. Ozerov

Dyslipidemia clinical practice treatment characteristics and perspectives of statins lipidlowering therapy efficiency upgrade

Abstract. Cardiovascular diseases caused by atherosclerosis and thrombosis continue to be the main causes of hospitalizations, disability and mortality rates throughout the world. Their development depends on many factors, among which the leading role belongs to dyslipidemia. It is well known that dyslipidemia is extremely heterogeneous and includes a wide range of disorders that are of great importance in the development and progression of cardiovascular diseases. Therefore, the correction of dyslipidemia is an essential element in reducing the risk of cardiovascular complications. Of all the classes of hypolipidemic agents, statins have the greatest evidence base for improving outcomes of cardiovascular diseases. A huge number of controlled clinical trials performed with these drugs, as well as a long experience of their real use in the clinic, made it possible to rather strictly formulate the basic principles of their use and control over their effectiveness and safety. Thus, assessment of the quality of therapy with statins and its compliance with the recommendations is an urgent task. In clinical practice, many patients with indications do not receive statins at all or rarely achieve «target values» of lipids, including due to low adherence to prescribed therapy. In addition, some doctors in practice do not always adhere to the requirements of clinical recommendations. Numerous studies conducted in various countries have shown that the measures taken to correct the risk factors for cardiovascular diseases are not sufficiently adequate and effective. This problem in one degree or another exists in all countries, but in Russia it is particularly relevant.

Key words: cardiovascular risk factors, dyslipidemia, prevention, pharmacotherapy, statins, the actual clinical practice, the european study on cardiovascular risk prevention and management in usual daily practice, centralized pan-middle east survey on the undertreatment of hypercholesterolemia.

Контактный телефон: 8(921)889-08-99; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.В. Кольцов, О.А. Калимулин, В.А. Качнов,
В.В. Тыренко, Е.Н. Цыган

Прошлое и будущее терапии хронической сердечной недостаточности

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Современная концепция патогенеза хронической сердечной недостаточности аккумулирует в себе различные теории, так как не приходится рассчитывать на то, что с помощью одной, казалось бы, вполне логичной концепции патогенеза можно объяснить все нарушения у больного, страдающего сердечной недостаточностью, и тем более решить все проблемы терапии, оказывая влияние на единственный механизм развития и прогрессирования недостаточности кровообращения. Обобщены основные шаги, ведущие к разработке новой схемы лечения пациентов, страдающих тяжелой сердечной недостаточностью. Освещена история открытия ренин-ангиотензин-альдостероновой и натрийуретической систем, а также механизмы их взаимодействия. Рассмотрены вопросы синтеза, секреции и клиренса вазоактивных веществ, регулирующих эти системы. Проанализирована диагностическая и прогностическая значимость лекарственных препаратов, направленных на различные звенья патогенеза у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Представлены как положительные, так и отрицательные результаты клинических исследований, которые в итоге привели к созданию нового препарата LCZ696, первого в своем классе ангиотензиновых рецепторов – ингибитора непрализина. Проведена оценка результатов клинического исследования PARADIGM-HF, а также определена практическая и клиническая значимость возможности применения LCZ696 у различных категорий больных. Однозначное превосходство нового класса препаратов ангиотензиновых рецепторов – ингибитора непрализина над эналаприлом по результатам клинических исследований не вызывает сомнений. LCZ696 может заменить обычные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы к рецептору ангиотензина у многих пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, натрийуретические пептиды, адреномедуллин, непрализин, валсартан, сакубитрил, омапатрилат.

Современное лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) представляет собой трудную и многоплановую задачу. Диагностика ХСН не предусматривает наличие патогномичного ярко выраженного симптома, на основании которого можно было бы эффективно контролировать лечение, поэтому приходится ориентироваться на суррогатные точки, чтобы определить правильность и успешность проводимой терапии. Невозможно понять принципы лечения ХСН, не рассмотрев патогенеза, развития и прогрессирования болезни [1].

После внедрения в клиническую практику сердечных гликозидов более чем 200 лет назад до 90-х годов XX в. основным принципом лечения ХСН считалась стимуляция сердца. Данный принцип лечения был представлен в кардиальной модели ХСН. Однако уже в 50-х годах XX в. была разработана новая кардиоренальная модель ХСН, предполагавшая ведущую роль почек и избыточной задержки жидкости в развитии и прогрессировании заболевания, что послужило основанием к дополнительному назначению мочегонных препаратов для лечения таких больных и активному изучению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Однако первостепенные опыты по изучению РААС начались намного раньше.

В 1898 г. Robert Tigerstedt and Per Bergman [14] обнаружили, что введение солевого экстракта коры почек кролика подопытным животным повышает прессорный ответ. Они назвали активный компонент данного экстракта ренином. В 1934 г. Goldblatt et al. [6] установили, что сужение почечных артерий у собаки вызывает стойкую гипертензию. Шесть лет спустя было доказано, что ренин катализировал образование пептидного прессорного вещества, позднее названного ангиотензином. Было выделено две формы данного пептида, первый – неактивный декапептид (ангиотензин I), который трансформируется с помощью дипептида ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в активное вещество – октапептид ангиотензин II. Последний вызывает задержку натрия, увеличивает реабсорбцию этого иона в проксимальных канальцах и стимулирует высвобождение альдостерона из гломерулярной зоны коры надпочечников, таким образом играя значимую роль в регуляции объема свободной жидкости и электролитного баланса, стимулирует пролиферацию клеток, оксидативный стресс и развитие фиброза. АПФ также инактивирует вазодилататорный пептид брадикинин и способствует прессорному действию, давая энзиму свое альтернативное название – кининаза II.

После открытия АПФ/кининазы II начался поиск ингибиторов этого фермента. В 1965 г. Ferreira [5] отметил, что яд бразильского гремучника содержит ингибитор АПФ-кининазы, которая блокирует брадикинин. Таким образом, он доказал, что брадикинин-потенцирующее вещество и ингибитор АПФ (иАПФ) были идентичны. Ранние формы АПФ/кининазы были синтетическими аналогами активного пептида, получаемого из яда, и требовали парентерального введения. Один из них, нонапептид, вызывает снижение почечной вазоконстрикции, а следовательно, снижает артериальное давление у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, уменьшает нарушение гемодинамики у пациентов, страдающих ХСН, а также повышает концентрацию в плазме крови и моче простагландина, который оказывает сосудорасширяющий эффект [3].

Однако комплексное лечение гликозидами и мочегонными препаратами не позволяло успешно выводить из декомпенсации многих пациентов, страдающих ХСН. Это послужило толчком к развитию гемодинамической теории в 70-х годах XX в., в которой основная роль отводилась нарушениям периферического кровообращения. При этом при применении вазодилататоров происходила компенсаторная активация нейрогормонов.

Положительный опыт у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и ХСН, простимулировал разработку перорального препарата – иАПФ [2], первым из которых стал каптоприл, синтезированный в 1977 г. В исследованиях на животных он предотвращал ремоделирование левого желудочка у крыс, перенесших инфаркт миокарда. Позже в исследованиях на людях каптоприл продемонстрировал снижение смертности от всех причин при долгосрочном приеме у пациентов, страдающих дисфункцией левого желудочка после острого инфаркта миокарда [8]. За ним последовали и другие ингибиторы АПФ, в частности эналаприл. Ингибиторы АПФ быстро стали препаратами первой линии для лечения артериальной гипертензии и ХСН.

В 1980-е годы была разработана нейрогуморальная теория патогенеза ХСН, которая предполагала применение в первую очередь иАПФ.

После обнаружения опосредованного воздействия ангиотензина II на рецепторы 1 типа начался поиск конкурентных блокаторов к рецептору ангиотензина (БРА). В 1970 г. Marshall [15] описал первый из них. Аналог ангиотензина II – саралазин – вызывал снижение артериального давления у пациентов, страдающих злокачественной или резистентной артериальной гипертензией. Timmermans [27] описал первый оральный БРА – лозартан, который стал использоваться в клинической практике. Однако главным отличием между иАПФ и БРА является большая специфичность последнего. БРА не блокируют кинины, что предотвращает развитие ангионевротического отека и стойкого кашля, и могут быть использованы в случае непереносимости иАПФ. Блокаторы альдостерона и

минералокортикоидных рецепторов были описаны в 1959 г. Их мочегонный эффект обусловлен уменьшением реабсорбции натрия в почках, они показаны пациентам, страдающим ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ).

Параллельно проходило изучение системы натрий-уретических пептидов. В 1956 г. Kisch [10] впервые описал гранулы в предсердиях сердца млекопитающих. В 1978 г. Adolfo de Bold [4] доказал обратную связь между водно-электролитным балансом и зернистостью предсердий, гипергранулярностью, развившейся у крыс, лишенных воды и натрия, и обратным эффектом у крыс с избытком натрия. В 1981 г. опубликованы результаты эксперимента, в котором настойка выдержки предсердия крысы вызывала гипотензию и более чем 30-кратное увеличение экскреции натрия, а также 10-кратное увеличение объема мочи. De Bold назвал данное вещество предсердным натрийуретическим фактором, который затем получил наименование «предсердный натрийуретический пептид» (ANP). В 1988 г. Sudoh [25] выделил сходный пептид из мозга свиньи и назвал его мозговым натрийуретическим пептидом (BNP). ANP и BNP обладают сходными гипотензивными, натрийуретическими и мочегонными свойствами. BNP также присутствует в сердце и высвобождается преимущественно из желудочков. Кроме того, C-натрийуретический пептид (CNP) был извлечен сначала из мозга свиньи, а затем из эндотелиальных клеток. CNP не оказывает значимого влияния на экскрецию натрия и воды. Данные пептиды, формирующие систему натрийуретических пептидов (НУП), представляют из себя 3 прогормона [13]. Последние подвергаются протеолитическому воздействию с формированием активных гормонов. ANP и BNP связываются и активируют мембранно-связанные натрий-уретические пептидные рецепторы А-типа, что приводит к активации гуанилат циклазы А, которая увеличивает внутриклеточную концентрацию вторичного посредника – циклического гуанозинмонофосфата и активирует протеинкиназу G, которая обладает вазорелаксирующим, натрийуретическим и диуретическим эффектом. ANP и BNP также ингибируют секрецию ренина и альдостерона, уменьшают выраженность ремоделирования, апоптоза, гипертрофии и фиброза сердечной мышцы.

Повышенная нагрузка на левые отделы сердца приводит к формированию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и развитию ХСН, что в свою очередь ведет к значительному повышению уровня ANP и BNP. Определение концентрации циркулирующего BNP и его неактивного предшественника – N-терминального фрагмента про-В натрийуретического пептида (NT-proBNP) – стало чрезвычайно ценным в распознавании гемодинамической перегрузки, желудочковой дисфункции и ХСН [2]. Внутривенное введение большим синтетического человеческого ANP, названного карперитид [7], и человеческого рекомбинатного BNP (несиритид) показало желаемые физиологические эффекты (т. е. вазорелаксацию, натриурез и диурез) и

было одобрено для лечения ХСН в некоторых странах.

Дальнейшая разработка нейрогормональной теории патогенеза ХСН продемонстрировала важнейшую роль активации локальных (органных) нейрогуморальных систем в развитии изменений (ремоделирования) всех органов-мишеней.

В 1993 г. Kitamura et al. [11] верифицировали другой мощный гипотензивный пептид из феохромоцитомы человека, а также из мозгового вещества надпочечников, который они назвали адrenomедуллином (ADM). ADM состоит из 52 аминокислот, обладает сосудорасширяющим и натрийуретическим эффектами, вызывает уменьшение гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и альдостерона. ADM вырабатывается эндотелием сосудов, а также другими органами человека, включая почки, что способствует уменьшению резистентности сосудов почек и повышению скорости клубочковой фильтрации. У пациентов, страдающих ХСН, он уменьшает системную и легочную артериальную гипертензию, снижает уровень альдостерона плазмы крови, повышает фракцию выброса ЛЖ, усиливает диурез и экскрецию натрия. ADM воздействует на так называемые кальцитонинпептидные рецепторы, что приводит к повышению уровня циклического аденозинмонофосфата и увеличивает внутриклеточное содержание кальция, которое в свою очередь активирует NO-синтазу, повышает уровень внутриклеточного NO и оказывает сосудорасширяющее действие ADM [5].

Работа системы натрийуретических пептидов основана на двух механизмах: рецептор-опосредованного клиренса и деградации (расщепления) фермента. В 1974 г. Kerr и Kenny [9] описали наличие нейтральной гликозилированной эндопептидазы цинка в проксимальном отделе канальцев почек у кроликов. В свою очередь Stephenson и Kenny [24] показали важнейшее значение данного фермента в преобразовании ANP. Хотя внимание ученых изначально было направлено на изучение способности данного фермента гидролизовать ANP, также была доказана роль в гидролизе других сосудорасширяющих пептидов, в том числе ADM, брадикинина, ангиотензина I и II, эндотелина-1, окситоцина, гастрин, вазоактивного кишечного пептида и др. С учетом широкого действия этого фермента он имел разнообразные названия, такие как атриопептидаза, нейтральная эндопептидаза, ЕС 3.4.24.11, энкефалиназа, CD10, а также неприлизин.

В 1980 г. Roques [19] синтезировал thiorphan – ингибитор неприлизина (иНЕП). После чего Sybertz [26] доказал, что при ингибировании НЕП происходит повышение эндогенного уровня ANP, вследствие чего натрийуретическое и мочегонное свойства последнего стали очевидны, что также было доказано на человеке. В 1995 г. Ksander [12] впервые описал сакубитрил (sacubitril) – ингибитор неприлизина, который позже стал компонентом лекарственного препарата LCZ696. Использование иНЕП в модели на животных (овцы, собаки) приводило к выраженному

диуретическому эффекту, а также подавляло активацию альдостерона, тем самым демонстрируя важное взаимодействие между системой НУП и РААС. У пациентов, страдающих сердечной недостаточностью (СН), использование иНЕП снижало давление как в правых, так и в левых камерах сердца и способствовало натрийурезу. Предполагалось, что использование иНЕП должно было быть полезным в лечении артериальной гипертензии и ХСН, но положительные эффекты в исследовании на данной категории больных показали скромные результаты. В дополнение к увеличению концентрации циркулирующего ANP использование иНЕП также стимулировало увеличение концентрации двух других вазодилаторов: ADM и брадикинина. Они в свою очередь также увеличили концентрацию вазопрессоров: ангиотензина II и эндотелина I. Два взаимонивелирующих эффекта, то есть снижение концентрации как сосудосуживающих, так и сосудорасширяющих пептидов, свело на нет использование иНЕП у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и ХСН.

С открытием и разъяснением действий неприлизина и его ингибиторов сходства и различия между системами РААС и НУП стали яснее. РААС активируется при уменьшении в диаметре эфферентных почечных артериол, а также при стимулировании бета-1-адренорецепторов через активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, что происходит в ответ на развитие гиповолемии, гипотензии и снижение уровня натрия и приводит к повышению продукции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата в стенке афферентных артериол почек и увеличению уровня ангиотензина II. Это в свою очередь вызывает сужение сосудов ренальных эфферентных артериол, повышает уровень альдостерона и усиливает реабсорбцию натрия. Кроме того, атриовентрикулярная перегрузка на фоне ХСН и артериальной гипертензии приводит к активации системы НУП, что способствует вазодилатации и натрийурезу. Хотя эти действия и оказывают полезный (адаптивный) эффект у пациентов, страдающих ХСН, быстрое разрушение данного пептида значительно уменьшает его сосудорасширяющее, натрийуретическое и диуретическое действия.

Учитывая тот факт, что повышение уровня ангиотензина II нивелирует положительный сосудорасширяющий и натрийуретический эффект от применения иНЕП, казалось логичным выяснить, привело бы снижение уровня ангиотензина II к решению данной проблемы. В исследовании, опубликованном в 1991 г. Seymour et al. [22], приведено сравнение применения селективного иНЕП и каптоприла (иАПФ) как по отдельности, так и в сочетании на модели крыс. Комбинация препаратов привела к большему снижению артериального давления, чем каждый ингибитор по отдельности. Важным шагом стало создание в 1994 г. Fournie-Zaluski таблетированной формы препарата – омапатрилата, блокирующего обе эти системы. Омапатрилат – первый препарат этого класса, прошедший

наибольшее количество клинических испытаний. В рандомизированном клиническом исследовании IMPRESS проведено сравнение омапатрилата с лизиноприлом у 573 пациентов, страдающих ХСН со сниженной ФВ [20], в результате чего было доказано значительное клиническое превосходство омапатрилата.

М. Packer et al. [17] в исследовании OVERTURE сравнивали омапатрилат с эналаприлом у 5770 пациентов, страдающих СН. Отмечались незначительная тенденция к превосходству омапатрилата в основной конечной точке (смертность от всех причин или госпитализация по поводу СН) и значительное уменьшение вторичной конечной точки сердечно-сосудистой смертности или госпитализации. Побочные эффекты в виде ангионевротического отека в группе принимавших омапатрилат регистрировались в 0,8% случаев по сравнению с 0,5% в группе, принимавших эналаприл. Чтобы получить более четкое представление о частоте этого осложнения, было проведено исследование OCTAVE, в которое было включено 25302 пациента, страдающих артериальной гипертензией. Как и ожидалось, омапатрилат превосходил лизиноприл в степени снижения артериального давления, однако количество случаев развития ангионевротического отека было значительно выше в группе принимавших омапатрилат (2,17%), чем в группе принимавших лизиноприл (0,68%). Данный побочный эффект обусловлен действием омапатрилата на деградацию брадикинина путем инактивации фермента аминокислотамидазы Р. В свою очередь брадикинин является не только вазодилататором, но также увеличивает концентрацию простагландина и проницаемость сосудов. Полученные результаты привели к прекращению дальнейших клинических исследований всего класса препаратов – ингибиторов вазопептидазы.

Следующим шагом стало объединение положительных эффектов ингибиторов вазопептидазы (подавление РААС и ингибирование системы нереализина) без их основного негативного эффекта, то есть подавления брадикинина, приводящего к развитию ангионевротического отека. Это было сделано достаточно просто – путем замены иАПФ в омапатрилате на БРА, так как в отличие от иАПФ БРА не тормозят распад брадикинина, в результате чего происходит снижение риска развития ангионевротического отека. В 2003 г. был заявлен новый препарат LCZ696 – супрамолекулярный комплекс, состоящий из 6 молекул валсартана и 6 молекул пролекарства иНЕП – сакубитрила (АНУ377). Данный препарат стал первым в своей группе ангиотензиновых рецепторов-ингибиторов нереализина (АРНИ). В 2010 г. Ruilore [21] сравнил LCZ696 с валсартаном у 1328 больных артериальной гипертензией. Снижение систолического, диастолического и пульсового давления было достоверно ниже в группе больных, принимавших LCZ696 по сравнению с больными, принимавшими валсартан или пролекарство иНЕП (АНУ377) по отдельности. Отмечалась хорошая переносимость LCZ696, без значи-

мых эпизодов развития кашля и ангионевротического отека. В исследовании PARAMOUNT [23] был включен 301 пациент, страдающий СН с сохраненной ФВ, где сравнивались LCZ696 и валсартан. Снижение уровня Nt-proBNP через 12 недель было значительно больше в группе LCZ696; через 36 недель в этой же группе регистрировались лучшие результаты в уменьшении объема и размера левого предсердия, снижении функционального класса ХСН на основании критериев New York Heart Association.

В исследовании PARADIGM-HF проводилось сравнение LCZ696 с эналаприлом у 8442 пациентов, страдающих ХСН со сниженной ФВ. Исследование было прекращено досрочно после 27 месяцев наблюдения по причине значительного клинического превосходства исследуемого препарата [16]. Коэффициент первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН) равнялся 0,8, смерть по любой причине – 0,84 ($p < 0,0001$). Хотя LCZ696 был связан с симптоматической гипотензией чаще, чем эналаприл, это не приводило к отмене препарата. Повышение уровня креатинина крови больше 2,5 мг/дл, калия больше 6 ммоль/л, а также развитие кашля происходило значительно реже в группе принимавших LCZ696, нежели в группе принимавших эналаприл. Однако отмечалась незначительная тенденция к увеличению случаев развития ангионевротического отека в группе принимавших LCZ696 ($n=19$) по сравнению с группой принимавших эналаприл ($n=10$; $p=0,13$). LCZ696 показал дополнительные клинические преимущества, включающие меньшую потребность в интенсификации терапии ХСН, меньшее количество обращений по поводу декомпенсации ХСН и меньшее количество случаев использования препаратов с инотропным действием, механических устройств для стабилизации СН и трансплантации сердца. Результаты исследования PARADIGM-HF выводят новый класс препаратов LCZ696 на лидирующие позиции в лечении ХСН. Однако только реальная клиническая практика покажет эффективность и переносимость препарата, а также комплаентность пациентов к его использованию.

Результаты исследования PARAMOUNT у пациентов, страдающих СН с сохраненной ФВ, послужили стимулом для начала в 2014 г. нового многоцентрового исследования PARAGON, в котором будут сравниваться LCZ696 и БРА у пациентов, страдающих ХСН с сохраненной ФВ. Планируется включить в исследование 4300 пациентов с ФВ ЛЖ $>45\%$.

В настоящий момент доказано, что блокада РААС препаратами из группы иАПФ или БРА замедляет прогрессирование хронической болезни почек у пациентов, страдающих сахарным диабетом и без него. Результаты исследований позволяют предположить, что LCZ696 может превосходить блокаторы РААС в части, касающейся нефропротекции. В исследовании UKHARP (UK Heart and Renal Protection) сравнивается LCZ696 с БРА (ирбесартан) у пациентов, страдаю-

щих протеинурией, на фоне выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации (>20 и <60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$). С учетом того, что ХСН является частым серьезным осложнением у пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, применение LCZ696 может замедлить развитие и/или прогрессирование обоих заболеваний, что требует дальнейших клинических испытаний.

В исследовании PARAMETER сравнивается LCZ696 с БРА (олмесартан) у 432 пожилых пациентов (возраст 60 лет), страдающих артериальной гипертензией, с пульсовым давлением >60 мм рт. ст. Конечные точки изменения систолического и пульсового давлений центральной аорты определены неинвазивно. LCZ696 может стать перспективным препаратом для лечения резистентной артериальной гипертонии.

Таким образом, современная концепция патогенеза ХСН аккумулирует в себе все вышеперечисленные теории на основе их взаимодополнения, так как не приходится рассчитывать на то, что с помощью одной, казалось бы, вполне логичной концепции патогенеза можно объяснить все нарушения у больного, страдающего сердечной недостаточностью, и тем более решить все проблемы терапии, оказывая влияние на единственный механизм развития и прогрессирования недостаточности кровообращения.

Однозначное превосходство нового класса препаратов АРНИ над эналаприлом по результатам клинических исследований не вызывает сомнений. LCZ696 может заменить обычные иАПФ или БРА у многих пациентов, страдающих ХСН со сниженной ФВ. Потенциал использования LCZ696 велик, он может применяться у пациентов, страдающих острой СН, СН и кардиоренальным синдромом, для профилактики ХСН у бессимптомных больных, страдающих гипертрофией ЛЖ, расширением и/или дисфункцией желудочков, при тяжелой гипертонии.

Литература

- Беленков, Ю.Н. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / Ю.Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7 (1). – С. 3–7.
- Мареев, В.Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2017. – № 18 (1). – С. 3–40.
- Curtiss, C. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure / C. Curtiss, J.N. Cohn, T. Vrobel // *Circulation*. – 1978. – Vol. 58. – P. 763–770.
- de Bold, A.J. Atrial specific granules of the rat heart: light microscopic staining and histochemical reactions / A.J. de Bold, J.J. Raymond, S.A. Bencosme // *J. Histochem. Cytochem.* – 1978. – Vol. 26. – P.1094–1102.
- Ferreira, S.H. A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops Jararaca* / S.H. Ferreira // *Br. J. Pharm.* – 1965. – Vol. 24. – P. 163–169.
- Goldblatt, H. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia / H. Goldblatt [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1934. – Vol. 59. – P. 347–379.
- Hata, N. Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study / N. Hata, Y. Seino, T. Tsutamoto // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72. – P. 1787–1793.
- Hinson, J.P. Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide / J.P. Hinson, S. Kapas, D.M. Smith // *Endocrine Rev.* – 2000. – Vol. 21. – P. 138–167.
- Kerr, M.A. The purification and specificity of a neutral endopeptidase from rabbit kidney brush border / M.A. Kerr, A.J. Kenny // *Biochem. J.* – 1974. – Vol. 137. – P. 477–488.
- Kisch, B. Electron microscopy of the atrium of the heart / B. Kisch // *Exp. Med. Surg.* – 1956. – Vol. 14. – P. 99–112.
- Kitamura, K. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma / K. Kitamura [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* – 1993. – Vol. 192. – P. 553–560.
- Ksander, G.M. Dicarboxylic acid dipeptide neutral endopeptidase inhibitors / G.M. Ksander [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38. – P. 1689–1700.
- Levin, E.R. Natriuretic peptides / E.R. Levin, D.G. Gardner, W.K. Sampson // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 321–328.
- Marks, L.S. Tigerstedt and the discovery of renin. An historical note / L.S. Marks, M.H. Maxwell // *Hypertension*. – 1979. – Vol. 1. – P. 384–388.
- Marshall, G.R. A specific competitive inhibitor of angiotensin II / G.R. Marshall, W. Vine, P. Needleman // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1970. – Vol. 67. – P. 1624–1630.
- McMurray, J.J.V. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J.J.V. McMurray, M. Packer, A.S. Desai // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 993–1004.
- Packer, M. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) / M. Packer [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 920–926.
- Pfeffer, M.A. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators / M.A. Pfeffer, E. Braunwald, L.A. Moyé // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P. 669–677.
- Roques, B.P. The enkephalinase inhibitor thiorphan shows antinociceptive activity in mice / B.P. Roques [et al.] // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – P. 286–288.
- Rouleau, J.L. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure / J.L. Rouleau [et al.] // *IMPRESS randomised trial. Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P.615–620.
- Ruilope, L.M. Bloodpressure reduction with LCZ696, a novel dualacting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebocontrolled, active comparator study / L.M. Ruilope [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1255–1266.
- Seymour, A.A. Antihypertensive activity during inhibition of neutral endopeptidase and angiotensin converting enzyme / A.A. Seymour, J.N. Swerdel, B. Abboa-Offei // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 17. – P. 456–465.
- Solomon, S.D. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial / S.D. Solomon [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 1387–1395.
- Stephenson, S.L. The hydrolysis of a-human atrial natriuretic peptide by pig kidney microvillar membranes is initiated by endopeptidase-24.11 / S.L. Stephenson, A.J. Kenny // *Biochem. J.* – 1987. – Vol. 243. – P. 183–187.
- Sudoh, T. A new natriuretic peptide in porcine brain / T. Sudoh [et al.] // *Nature*. – 1988. – Vol. 332. – P. 78–81.
- Sybertz, E.J. SCH 39370, a neutral metalloendopeptidase inhibitor, potentiates biological responses to atrial natriuretic

factor and lowers blood pressure in desoxycorticosterone acetate-sodium hypertensive rats / E.J. Sybertz [et al.] // J. Pharm. Exp. Ther. – 1989. – Vol. 250. – P. 624–631.

27. Timmermans, P.B. Angiotensin II receptor antagonists: From discovery to antihypertensive drugs / P.B. Timmermans [et al.] // Hypertension. – 1991. – Vol. 18. – P. 136–142.

A.V. Koltsov, O.A. Kalimulin, V.A. Kachnov, V.V. Tyrenko, E.N. Tsygan

Past and future of chronic heart failure therapy

Abstract. *The modern concept of the pathogenesis of chronic heart failure accumulates various theories, since it is not necessary to count on the fact that with the help of one seemingly quite logical concept of pathogenesis it is possible to explain all the disorders in a patient suffering from heart failure, and, moreover, to solve all the problems of therapy, affecting the only mechanism of development and progression of circulatory failure. The main steps leading to the development of a new treatment regimen for patients with severe heart failure are summarized. The article covers the history of the discovery of renin-angiotensin-aldosterone and natriuretic systems, as well as the mechanisms of their interaction. The questions of synthesis, secretion, clearance of vasoactive substances regulating these systems are considered. The diagnostic and prognostic significance of drugs aimed at various links of pathogenesis in patients with chronic heart failure was analyzed. Considered both positive and negative results of clinical studies, which in the end led to the creation of a new drug LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. The results of the clinical study PARADIGM-HF were evaluated, and the practical and clinical significance of the possibility of using LCZ696 in different categories of patients was determined. The unequivocal superiority of a new class of drugs angiotensin receptor-neprilysin inhibitor between inhibitor enalapril on the results of clinical studies no doubt. LCZ696 can replace conventional angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers in many patients suffering from chronic heart failure with a reduced ejection fraction.*

Key words: *chronic heart failure, renin-angiotensin-aldosterone system, natriuretic peptides, adrenomedullin, neprilysin, valsartan, sacubitril, omapatrilat.*

Контактный телефон: 8-921-363-93-86; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Е.Е. Фурманов, И.В. Лобачев,
В.В. Закурдаев, М.В. Круглова

Симуляционное обучение в процессе подготовки военно-медицинских специалистов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлена организация обучения военно-медицинских специалистов в симуляционном центре Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Приводится характеристика специализированных модулей симуляционного обучения, а также основных этапов подготовки обучающихся на симуляционном оборудовании. Установлено, что важным направлением совершенствования образовательного процесса при подготовке военно-медицинских кадров является необходимость значительного усиления практического опыта при сохранении должного уровня их теоретических знаний. Таким образом, обязательные модули симуляционного обучения обоснованно занимают своё место между теоретической и практической подготовкой медицинских специалистов в клинике. В отличие от подготовки медицинских специалистов для гражданского здравоохранения, подготовка на симуляционном оборудовании военно-медицинских специалистов имеет свои особенности. Так, симуляционное обучение для медицинских специалистов Вооруженных сил Российской Федерации проводится последовательно и включает освоение базовых навыков (наложение повязок, основы ухода за больными, освоение катетеризации мочевого пузыря, постановки клизм, внутривенных и внутримышечных инъекций, приема Геймлиха и пр.); освоение сердечно-легочной реанимации, навыков наложения швов, наложение жгута, устранение пневмоторакса, овладение навыком коникотомии и торакоцентеза и пр.; освоение общих терапевтических и хирургических навыков (аускультация на симуляторе пациента «Физико», базовые хирургические навыки на симуляторах «ТравмаМен» и «ЛапСим»), отработка навыков по приему родов и пр.; индивидуальное освоение специализированных медицинских навыков (в зависимости от специальности): лапароскопическая хирургия, травматология, офтальмология и пр.; освоение бригадных методов работы (гибридная операционная и пр.). Кроме того, особенностями подготовки медицинских специалистов Вооруженных сил Российской Федерации на симуляционном оборудовании является необходимость проведения практических занятий в полевых условиях (т. е. в условиях, реально приближенным к боевым) в соответствии с должностным назначением выпускников. Для отработки навыков оказания медицинской помощи в военно-полевых условиях используется автономный робот-симулятор 6 класса реалистичности «Цезарь», который отличается высоким запасом прочности и предназначен для эксплуатации в тяжелых условиях.

Ключевые слова: подготовка медицинских специалистов, организация образовательной деятельности, современные образовательные технологии, симуляционное обучение, симуляционный центр, симуляционное оборудование, модули симуляционного обучения, роботы-симуляторы, оценка практических навыков.

Введение. Современные тенденции развития высшего, среднего профессионального и дополнительного профессионального образования определяют кардинальные изменения в организации образовательной деятельности. Введение системы многоуровневого образования, непрерывного медицинского образования и аккредитации медицинских специалистов, создание единого образовательного пространства, реализация компетентностного подхода обуславливают необходимость совершенно нового подхода к организации обучения военных специалистов и внедрению современных образовательных технологий [6].

Важным направлением совершенствования образовательного процесса при подготовке военно-медицинских кадров является необходимость значительного усиления практического опыта при сохранении должного уровня их теоретических знаний. Таким образом, между теоретической и практической подготовкой медицинских специалистов в клинике, обоснованно занимают своё место обязательные модули симуляционного обучения [2].

Симуляционное обучение – это современная инновационная образовательная методика, которая внедряется в модель практической подготовки медицинских специалистов и предусматривает интерактивный вид деятельности («погружение в среду») путем полного или частичного воссоздания реальной клинической картины без сопутствующего риска для пациента [5]. В ходе симуляционного обучения происходит выработка автоматически повторяемых действий, оперативного принятия адекватных решений при различных клинических и неотложных состояниях [4].

Цель исследования. Представить организацию подготовки военно-медицинских специалистов в симуляционном центре Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА).

Материалы и методы. Материалами исследования явились положения основных федеральных законов, нормативно-правовые документы по организации

симуляционного обучения, отчетные документы по проведению аккредитации медицинских специалистов в симуляционном центре ВМА, программы обучающих симуляционных курсов, технические характеристики специализированных модулей симуляционного обучения. В ходе исследования применялись методы структурно-логического и системного анализа.

Результаты и их обсуждение. В ВМА более четырех лет работает симуляционный центр, который существенно способствует повышению практической подготовки обучающихся. Симуляционный центр ВМА прошел аккредитацию общероссийской общественной организации Российского общества симуляционного обучения в медицине (РОСОМЕД) и получил свидетельство о присвоении III (высшего) уровня (рис. 1).

Симуляционный центр ВМА рассчитан на ежедневный прием от 60 до 150 человек в зависимости от вида занятия и категории обучаемых.

Контингент обучающихся в симуляционном центре – это студенты и слушатели, обучающиеся по программам среднего профессионального образования (медицинские сестры, фельдшера), курсанты, студенты и слушатели, обучающиеся по образовательным программам высшего образования (специалитет, ординатура, магистратура), врачи-специалисты частей и учреждений Министерства обороны Российской Федерации, других силовых структур и ведомств, обучающиеся по программам дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка), а также профессорско-преподавательский состав ВМА.

Подобный центр симуляционного обучения – первый в Вооруженных силах Российской Федерации, по своему оснащению – один из лучших в России, находящийся на одном уровне с европейскими. В данном симуляционном центре размещено несколько специализированных модулей: анестезиологический модуль, модуль военно-полевой хирургии, педиатрический модуль, хирургической модуль, фельдшерский модуль, лапароскопический модуль (эндовидеохирургия), модуль освоения базовых хирургических навыков, травматологический модуль.

В структуре модулей заложены роботы-симуляторы 6 класса реалистичности, фантомы, манекены и виртуальные симуляторы по направлениям подготовки с различными практическими возможностями: от наложения шва, постановки клизмы, внутривенных инъекций – до сложных лапароскопических виртуальных операций, травматологического пособия и сложных анестезиологических и реаниматологических сценариев. Некоторые роботы-симуляторы пациента и виртуальные тренажеры (в имеющейся комплектации), находящиеся в Центре, представлены в единственном экземпляре в Российской Федерации.

Так, например, в анестезиологическом модуле размещены симуляторы «человека – пациента» (Human Patient Simulator – HPS) с системой распознавания

лекарственных средств, с программной оболочкой Muse и возможностью подключения различных газов (рис. 2), робот-симулятор ребенка 6 лет «ПедиаСим», робот-симулятор «АйСтен», респираторный тренажер «ТестЧест» и «ПедиаСим», которые позволяют имитировать различные клинические признаки (тоны сердца, звуки дыхания, кишечный шум, прощупываемый пульс, экскурсия грудной клетки, проходимость дыхательных путей и т. д.), воссоздающиеся с помощью математических алгоритмов человеческой физиологии и фармакологии.

Роботы-симуляторы имеют функции диагностики систем кровообращения, дыхания, мочевыведения, реанимационных мероприятий (по поддержанию сердечной деятельности), а также функции имитации травм. «ТестЧест» – симулятор респираторной терапии – предназначен для реаниматологов, анестезиологов и среднего медицинского персонала. Программно-аппаратный комплекс состоит из высокоточного швейцарского механизма под управлением разработанного в Германии программного обеспечения. Комплекс позволяет отработать масочную и эндотрахеальную механическую вентиляцию легких, гемодинамический мониторинг, определение кардиопульмонарной взаимосвязи и другие важнейшие навыки респираторной терапии в реалистичной среде без риска для пациента.

Объединенные в едином функциональном пространстве роботы-симуляторы, манекены, фантомы и современная медицинская аппаратура с возможностью применения реальных газов (наркозная, эндотрахеальная, для искусственной вентиляции легких) позволяют отрабатывать анестезиологические навыки не только индивидуально, но и в составе бригады с применением различных клинических сценариев, самостоятельно разработанных преподавателями кафедры анестезиологии и реаниматологии ВМА [7].

Имеющаяся система видеозаписи позволяет проводить разбор работы бригады по заданному клиническому сценарию как в режиме реального времени, так и по прошествии времени с помощью архивных данных. Это позволяет выводить видеоизображение и необходимые данные медицинской аппаратуры на интерактивные экраны в удаленный учебный класс и разбирать по ходу действий ошибки врачебной бригады с группой обучаемых.

Хорошо себя зарекомендовали такие виртуальные симуляторы, как «ЛапСим», «ЮниСим» и «ВиртуОрт» (с устройством обратной тактильной связи Geomagis Touch). Курсанты и слушатели обучаются методикам выполнения распространенных оперативных вмешательств в виртуальной реальности, что позволяет обучающимся получать в реальном времени зрительную, звуковую, тактильную и эмоциональную информацию о результатах своих действий на виртуальном тренажере (табл.).

Оценка практических навыков по различным показателям, а также общая интегрированная оценка обучающемуся выставляются автоматически с по-

Уровни реалистичности симуляционного оборудования [5]

Уровень реалистичности	Принцип	Состав
Визуальный	Тренинг основан на визуальном восприятии	Классические учебные пособия, плакаты, электронные и компьютерные учебники, обучающие игры, онлайн-тесты
Тактильный	Визуальное восприятие дополняется анализом тактильных ощущений	Тренажеры, фантомы и манекены для отработки практических навыков, в т. ч. сестринского ухода, сердечно-легочной реанимации, интубации, физикальных исследований
Реактивный	Реакция оборудования на действия курсанта и их простейшая, как правило, бинарная оценка: «да» или «нет»	Тренажеры, снабженные системой индикации результата (электронный контроллер со световым или звуковым сигналом, имитация кровотечения)
Автоматизированный	Реакция на основе скриптов – более сложная, но по-прежнему стандартная, запрограммированная	Тренажеры и симуляторы с компьютеризированным управлением и/или видеорегистрацией действий, системой объективной оценки
Аппаратный	Достоверность обучения усиливается за счет взаимодействия симуляторов с действующим медицинским оборудованием	Симуляторы IV уровня, работающие с реальным медицинским оборудованием в реалистичной обстановке – от медицинской мебели вплоть до машины скорой помощи
Интерактивный	Реакция тренажеров вычисляется на основе сложных математических моделей, каждый раз индивидуальна, максимально реалистична	Симуляторы пациента и виртуальные тренажеры с обратной связью, в том числе гапкой – тактильной чувствительностью.
Интегрированный	Интеграция нескольких тренажеров в единый комплекс	Комплексные интегрированные интерактивные симуляционные системы – взаимодействующие виртуальные симуляторы с наличием систем автоматизированной записи протоколов и управления обучением

мощью программного обеспечения. Это позволяет существенно освободить время преподавателя и уделить больше внимания образовательному процессу.

В симуляционном центре ежегодно проводится более 30 мастер-классов и учебных тренингов с приглашением отечественных и зарубежных ученых. В качестве примера можно привести приглашения одних из лучших европейских специалистов симуляционного обучения из Медицинского центра университета ERASMUS и симуляционного центра AQA1 (г. Майец, Германия).

Эффективность симуляционных методик обучения была доказана многими медицинскими специалистами во всем мире [1, 3]. Ординаторы, обучавшиеся на роботах-симуляторах пациента 6 класса реалистичности, получили более высокую оценку (60 против 44%, $p=0,010$), чем ординаторы, тренировавшиеся на манекенах. Виртуальный симуляционный тренинг снижает уровень ошибок при выполнении резидентами их первых 10 лапароскопических холецистэктомий в 3 раза и сокращает длительность операции на 58%.

Программы обучающих симуляционных курсов, применяемые в ВМА, состоят из учебных модулей, включающих несколько практических занятий. Продолжительность модулей от 6 до 24 ч, в зависимости от требований подготовки специалистов конкретной специальности. Для всех категорий обучающихся организован обязательный входной тестовый контроль уровня знаний с помощью интерактивных систем.

В симуляционном центре проводится один из этапов первичной аккредитации медицинских специ-

алистов – этап оценки практических навыков (умений) объективного структурированного клинического экзамена (ОСКЭ) с использованием симуляционного оборудования. С 2019 г. проводится первичная специализированная аккредитация медицинских специалистов [1].

С 2015 г. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ВМА введен в практику ОСКЭ в рамках промежуточного (формативного) контроля (ежегодные курсовые экзамены в ординатуре) и итогового (суммативного) контроля (проведение итоговых экзаменов выпускников по специальности «анестезиология – реаниматология»). При проведении ОСКЭ акцент был сделан на оценке клинической компетенции – способности обучающихся продемонстрировать свои знания на практике.

В ходе проведения ОСКЭ применяется следующее соотношение рабочих станций: сбор анамнеза – до 30%, интерпретация данных – до 20%, физикальное обследование – до 30%, технические процедуры – до 20%. Продолжительность экзамена составляет 2 дня, в структуре ОСКЭ созданы 18 рабочих станций, которые разделены на 4 блока: блок устных рабочих станций, блок письменного ответа, блок станций практических навыков (интубация, базовая сердечно-легочная реанимация с компьютерным контролем, регионарная анестезия, катетеризация сосудов под ультразвуковым контролем) и блок симуляционной сессии. Из результатов самооценки обучаемых следует, что ограниченный опыт работы в условиях симуляции создает стрессогенные условия для участников: 87,5% ощущали эмоцио-



Рис. 1. Свидетельство общероссийской общественной организации «РОСОМЕД» о присвоении симуляционному центру ВМА III (высшего) уровня



Рис. 2. Симуляционное обучение медицинских специалистов на анестезиологическом модуле



Рис. 3. Практическое занятие с использованием робота-симулятора «Цезарь»

нальный дискомфорт; 93,7% экзаменуемых посчитали реалистичность сценария высокой; 87,5% считали себя лучше готовыми после тренинга к решению тех задач, с которыми столкнулись во время симуляции [7].

В отличие от подготовки медицинских специалистов для гражданского здравоохранения, подготовка на симуляционном оборудовании военных врачей имеет свои особенности.

В симуляционном центре ВМА проводятся практические занятия по военно-полевой хирургии с использованием робота-симулятора «Цезарь»: используется имитация подрыва военной машины с последующим оказанием медицинской помощи на различных этапах [5] (рис. 3).

«Цезарь» работает на аккумуляторных батареях (время работы – около 4 ч), оснащен 6 точками кровотечения на конечностях, брюшной полости и в верхней части торса. Данный робот-симулятор имеет вербальные и невербальные реакции на травму и проводимое лечение. Так, крики о помощи, издаваемые «Цезарем», слышны на расстоянии более 100 м. Базовые клинические сценарии позволяют отработать навыки оказания медицинской помощи при таких военных травмах и ранениях, как ампутация и осколочные ранения, ожоги и спинальный шок, закрытая травма черепа и тупая травма грудной клетки, крикотиреотомия при травме лица, ранение от осколочной гранаты до области шеи и конечностей, травмы головы и груди, перелом бедренной кости, множественные огнестрельные ранения груди, правой руки и ноги, частичная и полная ампутация конечности, травма брюшной полости, множественные ранения в результате взрыва и др.

Одной из основных задач повышения качества образования выпускников академии является совершенствование симуляционного обучения: расширение территории симуляционного центра, закупка симуляционного оборудования по другим медицинским специальностям

(офтальмология, нейрохирургия, ультразвуковая диагностика и пр.), проведение циклов по обучению профессорско-преподавательского состава, активное внедрение в повседневную практику мастер-классов. Кроме того, для повышения качества освоения практических навыков медицинскими специалистами Вооруженных сил Российской Федерации, необходимо усилить военно-профессиональный компонент и максимально использовать современные образовательные технологии, в первую очередь – симуляционное обучение.

Литература

1. Имитационное обучение в системе непрерывного медицинского профессионального образования / под ред. чл.-кор. РАМН П.В. Глыбочко. – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2012. – 120 с.
2. Лобачев, И.В. Оценка уровня обученности медицинских специалистов в процессе симуляционного тренинга / И.В. Лобачев, В.О. Драчёв, Е.Е. Фурманов // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – № 4 (60). – С. 171–174.
3. Найговзина, Н.Б. Общероссийская система симуляционного обучения, тестирования и аттестации в здравоохранении / Н.Б. Найговзина [и др.] // Виртуальные технологии в медицине: науч.-практич. журн. – 2013. – № 1 (9). – С. 8.
4. Риклефс, В.П. Факторы успеха симуляционного обучения с использованием высокотехнологичных симуляторов в медицинском вузе / В.П. Риклефс, Р.С. Досмагамбетова // Мат. 1-й Всеросс. конф. по симуляц. обучению в медицине критических состояний с международным участием. – 2012. – С. 78–82.
5. Симуляционное обучение в медицине / сост. М.Д. Горшков. – М.: Изд-во. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2013. – 288 с.
6. Федеральный закон от 29.12.2012 № 273 «Об образовании в Российской Федерации» // Росс. газета. – 2012. – № 5976 (303). – 31 дек.
7. Щеголев, А.В. Применение объективного структурированного клинического экзамена (ОСКЭ) для промежуточной и итоговой аттестации в системе подготовки клинических ординаторов по анестезиологии и реаниматологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова / А.В. Щеголев, [и др.] // Виртуальные технологии в медицине. – № 2(14). – 2015. – 91 с.

E.E. Furmanov, I.V. Lobachev, V.V. Zakurdaev, M.V. Kruglova

Simulation training in the process of education military medical specialists

Abstract. The organization of training of military medical specialists in the simulation center of the Military Medical Academy named after S. M. Kirov. The characteristic of specialized modules of simulation training, as well as the main stages of training students on simulation equipment. It is established that an important direction of improving the educational process in the training of military medical personnel is the need to significantly enhance the practical experience while maintaining the proper level of their theoretical knowledge. Thus, between the theoretical and practical training of medical specialists in the clinic, reasonably take their place mandatory modules of simulation training. Unlike the training of medical specialists for civil health, training on simulation equipment of military medical specialists has its own characteristics. Thus, simulation training for medical specialists of the Armed forces of the Russian Federation is carried out consistently and includes: development of basic skills: dressing wounds, the basics of nursing care, development of catheters, the production of enemas, intravenous and intramuscular injections, Heimlich maneuver, etc.; development of cardiopulmonary resuscitation skills of suturing, the tourniquet, the elimination of pneumothorax, mastering the skill of konikotomia and thoracocentesis, etc.; development of therapeutic and surgical skills (auscultation on the patient simulator, «Physics», basic surgical skills in a simulated «Traumaman» and «Lapsim»), skills for birthing, etc.; individual development of specialized medical skills (depending on the specialty): laparoscopic surgery, traumatology, ophthalmology, etc.; development of team work methods (hybrid operating room, etc.). In addition, the features of training medical specialists of the Armed forces of the Russian Federation on the simulation equipment is the need for practical training in the field (i.e. in conditions really close to combat), in accordance with the official purpose of graduates. To practice the skills of medical care in the military field is used Autonomous robot simulator class 6 realism «Caesar», which has a high margin of safety and is designed for use in difficult conditions.

Key words: training of medical specialists, organization of educational activities, modern educational technologies, simulation training, simulation center, simulation equipment, simulation training modules, simulation robots, assessment of practical skills.

Контактный телефон: +7-911-814-41-13; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

В.Н. Александров¹, В.Н. Болехан¹, А.С. Бунтовская¹,
В.А. Горичный¹, А.Ю. Гурджиева¹, И.А. Иванов¹,
Л.И. Калюжная¹, А.М. Камалов², В.А. Качнов¹,
А.А. Кокорина¹, С.Н. Колюбаева¹, Е.И. Корешова¹,
А.Е. Коровин¹, А.В. Кривенцов¹, М.А. Михальченков¹,
Л.А. Мякошина¹, О.А. Нагибович¹, Д.В. Овчинников¹,
Н.В. Пак¹, О.В. Протасов¹, И.В. Рудченко²,
Т.С. Свеклина¹, М.О. Соколова¹, А.Е. Трандина¹,
В.В. Тыренко¹, В.Е. Чернов¹, В.С. Чирский¹

Развитие клеточных технологий, молекулярно-генетических исследований и тканевой инженерии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Военном инновационном технополисе «ЭРА»

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа

Резюме. Сегодня на площадках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Военного инновационного технополиса «ЭРА» в сотрудничестве с ведущими научными центрами страны проводится ряд прикладных научно-исследовательских работ в области молекулярно-генетических исследований, клеточных технологий и тканевой инженерии, призванных преодолеть неудовлетворительные результаты терапии ряда заболеваний, а также способствовать их качественной своевременной диагностике и профилактике. Приведены некоторые результаты многолетней работы ученых и клиницистов вышеуказанных организаций в области регенеративной медицины и генетики. Представлен опыт создания моделей лечения ишемического инсульта, застойной сердечной недостаточности, токсического цирроза печени, критической ишемии нижних конечностей, синдрома короткой кишки, первые результаты поиска генетических предикторов внезапной сердечной смерти и хронической сердечной недостаточности, итоги клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов на основе мезенхимальных стромальных клеток. Показан определенный задел для новых исследований и разработок, доклинических и клинических испытаний, имеющих важное значение для диагностики и лечения отдельных соматических болезней. Акцентировано внимание органов военного управления всех уровней к разработке и внедрению в реальную клиническую практику клеточных технологий и тканевой инженерии. Обращено внимание на не сформированную до конца законодательную базу в области биотехнологий, что сдерживает её развитие. Регенеративная медицина и генетика, при всей их перспективности, требуют постоянного корректного планирования, наличия разнопрофильных специалистов, высокотехнологичного оборудования и больших вложений, что во многом может обеспечить сотрудничество ведущих научно-исследовательских организаций.

Ключевые слова: молекулярно-генетические исследования, генетика, клеточные технологии, клеточная терапия, тканевая инженерия, регенеративная медицина, биотехнологии, военная медицина, научная рота, передовая терапия, биомедицинский клеточный продукт.

Введение. В настоящее время большинство подразделений Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА), в том числе научно-исследовательский центр (НИЦ) проводят исследования в области передовых методов диагностики и лечения заболеваний. В рамках регенеративной медицины приоритетными направлениями являются разработки в области молекулярно-генетических исследований, клеточных технологий, тканевой инженерии и 3D-биопечати с целью внедрения результатов в клиническую практику военно-медицинских организаций.

В ноябре 2018 г. Верховный Главнокомандующий В.В. Путин посетил Военный инновационный технополис «ЭРА» (ВИТ «ЭРА») и познакомился с работой и результатами деятельности испытательной лаборатории биотехнических систем и технологий. После ее открытия у военно-медицинских организаций появилась возмож-

ность объединять усилия и сотрудничать с ведущими научными учреждениями нашей страны при выполнении исследований по клеточным и смежным направлениям.

Приоритетными задачами данной лаборатории в части клеточных технологий являются поиск, исследование и экспериментальная апробация технологий по созданию биомедицинских клеточных продуктов, искусственных органов, методик криоконсервации тканей, подготовка предложений по их внедрению в клиническую практику, а также разработка технологии 3D-биопечати.

Цель исследования. Обосновать целесообразность сотрудничества в области клеточных технологий, тканевой инженерии и молекулярно-генетических исследований между ВМА и ВИТ «ЭРА».

Материалы и методы. Анализируются открытые отечественные литературные источники по данной проблематике.

Результаты и их обсуждение. Под руководством Главного Военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации (ГВМУ МО РФ) сотрудники ВМА совместно с представителями Московского физико-технического института проделали большую работу по проектированию, оснащению, вводу в эксплуатацию оборудования, а также внедрению новых технологий выделения клеточного материала, получению навыка работы с культурами клеток, созданию экспериментальной биологической среды для 3D-печати (рис. 1).

Одной из важнейших задач лаборатории является подготовка научных сотрудников, что предполагает обучение и обмен опытом в рамках научных мероприятиях. Так, в период 28–29 марта 2019 г. в г. Анапа состоялся круглый стол, посвященный научному взаимодействию ВМА и ВИТ «ЭРА», на котором присутствовали представители ГВМУ МО РФ, Главного управления научной и интеллектуальной деятельности МО РФ, Фонда перспективных исследований, академики Российской академии наук. Главным итогом работы круглого стола стало подписание договора о совместной научной деятельности между двумя учреждениями – ВМА и ВИТ «ЭРА».

Операторы научной роты ВИТ «ЭРА» приняли активное участие в XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, который проходил в Санкт-Петербургском государственном университете. 20 апреля 2019 г. на секционных заседаниях форума военнослужащие представили пять докладов по результатам своей научной деятельности. Все работы были удостоены дипломами.

5 июня 2019 г. в военном инновационном технополисе «ЭРА» состоялось заседание Совета министров обороны стран Содружества Независимых Государств. Высоких гостей познакомили с работой технополиса. Министр обороны РФ С.К. Шойгу с коллегами посетили в том числе лабораторию биотехнических систем и технологий, где им были представлены достижения операторов научной роты в области клеточных технологий.

В настоящее время завершена подготовка экспонатов, выполненных совместно специалистами ВМА и операторами ВИТ «ЭРА» для экспозиции «Военная медицина» в рамках Международного военно-технического форума «Армия-2019».

Молекулярная генетика позволяет определять генетическую предрасположенность и оценивать влияния генотипа на развитие и течение различных заболеваний. Одним из направлений научно-исследовательской работы, проводимой на базе НИЦ ВМА совместно с ВИТ «ЭРА», является поиск генетических предикторов внезапной сердечной смерти (ВСС). Исследуются гены, ассоциированные с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в образцах

крови молодых лиц, разделенных на группы низкого и умеренного риска [5]. Выявлены некоторые тенденции к наличию определенных генетических вариантов в группе умеренного риска. Для выявления мутаций, непосредственно ассоциированных с риском возникновения ВСС, которые не могут быть определены с помощью ПЦР из-за их вариативного положения в генах, запланировано провести таргетное секвенирование с использованием оборудования, которое имеется в НИЦ ВМА. Итогом проводимой работы станет совершенствование диспансеризации и углубленного медицинского обследования лиц с повышенным риском ВСС, корректировка профилактических мероприятий и разработка рекомендаций по оценке риска развития внезапной сердечной смерти.

Другое направление посвящено определению генетических маркеров у больных старше 40 лет, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка сердца. Исследования проводятся совместно с кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВМА. Используя ПЦР в реальном времени проводится определение генетических вариантов, связанных с риском развития гипертонии, тромбофилии, нарушения углеводного и липидного обменов, метаболизма лекарственных препаратов и др., всего более 40 генов. Основным критерием отбора пациентов является уровень натрийуретического пептида и/или его N-концевого предшественника. По итогам данного поиска предполагается выявить гены, ассоциированные с различным течением ХСН и разработать рекомендации по диагностике и направленной персонализированной терапии на основе полученного генотипа.

Планируется секвенирование генов гистосовместимости человека (HLA) 1 и 2 классов с применением специального оборудования, которым располагает ВМА (секвенаторы MiSeq и HiSeq, Illumina, США). Для трансплантации органов и тканей, криоконсервации и криохранении стволовых клеток пуповинной крови планируется определять 72 аллелей класса 1 и 13 аллелей класса 2. Часто возникает необходимость анализа сразу нескольких доноров и реципиентов, чтократно увеличивает объем исследования. Проведение вышеуказанного и другого современного оборудования сделает возможным автоматизировать процесс, что сократит время анализа, унифицирует результаты исследования и позволит одновременно анализировать 12 и более образцов. Внедрение этой высокотехнологичной методики, наряду с другими инновациями, позволит Военно-медицинской академии быть ведущим центром трансплантационной координации в России.

Технология клеточной терапии включает в себя несколько этапов, каждый из которых в условиях эксперимента и ограниченных клинических исследований был отработан в НИЦ ВМА – получение клеточного материала у донора, сепарация необходимой фракции клеток, культивирование (при необходимости) до необходимого количества и введение реципиенту.

В выполненных ранее работах нами совместно с Санкт-Петербургским государственным педиатриче-

ским медицинским университетом [2, 6, 7, 10] были получены и усовершенствованы экспериментальные модели целого ряда болезней человека, которые характеризуются высокой смертностью, резистентностью к существующей терапии и являются актуальными для клинической медицины – ишемический инсульт, застойная сердечная недостаточность, токсический цирроз печени, критическая ишемия нижних конечностей, синдром короткой кишки. На этих экспериментальных моделях была показана безопасность, эффективность клеточной терапии, оптимальные количества и пути доставки клеток к поврежденному органу или ткани. В частности, показано значимое улучшение неврологического статуса у крыс, перенесших ишемический инсульт, в ответ на клеточную терапию, выполненную на 14-е сутки, а не в первый или третий дни ишемической атаки, что нашло морфологическое обоснование (рис. 2) [4].

Успешный опыт активации ангиогенеза после клеточной терапии критической ишемии в эксперименте и эпителизации раны стопы после клеточной терапии диабетической стопы, равно, как и нормализации фракции выброса при клеточной терапии застойной сердечной недостаточности у лабораторных животных, создает задел для создания биомедицинских клеточных продуктов для последующего использования их в доклинических и клинических исследованиях после лицензирования производственной площадки в НИЦ ВМА.

Одним из главных сдерживающих факторов развития в области биомедицинских технологий сегодня является отсутствие полностью созданной законодательной базы [3]. Несмотря на то, что в нашей стране не до конца сформированы инфраструктура, регламент, налаженное производство, бизнес модели и клинические результаты регенеративная медицина вышла за пределы научных лабораторий и процедурных кабинетов и встала на путь доказательной медицины. Не отстает от данного тренда и Военно-медицинская академия. Так, в период 2016 по 2017 г. на базе двух кафедр (термических поражений и военно-полевой хирургии) и НИЦ ВМА выполнялись клинические исследования биомедицинских клеточных продуктов, представляющих культивированные *in vitro* мезенхимальные стромальные клетки. Было показано, что один из них – клеточно-коллагеновый комплексный продукт (КККП™) в виде геля безопасен и эффективен у пациентов, получивших термические ожоги II–IIIa степени, противопоказаний для его применения у этих больных не выявлено. Установлено, что второй продукт – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК™) в виде суспензии для подкожного и внутримышечного введения эффективен и безопасен в комплексном лечении пациентов с повреждениями кожных покровов и мягких тканей различной этиологии. Противопоказаний для его применения у пациентов с повреждениями кожных покровов и мягких тканей различной этиологии также не выявлено.

НИЦ ВМА имеет собственные разработки в тканевой инженерии – совокупности технологий, нацеленных на создание аналогов естественного органа, ткани. Прин-

ципальная организация тканеинженерного органа, ткани соответствует таковой их естественной структуре и включает каркас (скаффолд) – аналог стромы или внеклеточного матрикса и органо-тканеспецифичные клетки, заселенные на скаффолд, как носитель клеток. Таким образом, основными инструментами тканевой инженерии выступают клетки и клеточные носители (скаффолды, матриксы).

Ранее специалистами НИЦ был получен децеллюляризованный матрикс печени крысы посредством детергентно-перфузионной децеллюляризации донорского органа. Подтверждено, что бесклеточный каркас достаточен для его заселения клетками благодаря сохранности микроархитектуры каркаса, сосудистой системы, как в ее портальной, так и в артериальной части (рис. 3, 4). Подтверждена возможность использования мультипотентных мезенхимных стромальных клеток как источника, способного в силу своей пластичности дифференцироваться в клетки с фенотипом первичных гепатоцитов [1].

Важная область современной тканевой инженерии – разработка тромборезистентных неиммуногенных протезов кровеносных сосудов, ибо ангиопластика искусственными сосудистыми протезами вследствие их относительной тромборезистентности и биологической несовместимости сопряжена с высоким риском развития тромбозов, воспалительных осложнений и летальных исходов. В научно-исследовательской лаборатории тканевой инженерии НИЦ совместно с Институтом высокомолекулярных соединений РАН, г. Санкт-Петербург разработан двухслойный протез аорты (рис. 5). Совместив в себе позитивные свойства материала биологического и синтетического происхождения, протез обеспечил абсолютную функциональность после трансплантации в инфраренальный отдел аорты крысам в долгосрочном периоде (более двух лет) (рис. 6, 7).

В ВМА активно развивается направление, связанное с пластикой экспериментальных дефектов органов и тканей, в частности трахеи (рис. 8) [9]. Для более успешной адаптации трансплантата в организме реципиента планируется закрытие дефектов двухслойным материалом, прекондиционированным *in vivo*, в целях его предсуществующей трансплантации реваскуляризации [11]. Совместно с ВИТ «ЭРА» выполняются исследования по трансплантации ацеллюлярной твердой мозговой оболочки, проводится поиск эквивалента биоинженерной кожи.

Дальнейшее развитие исследований в ВМА и ВИТ «ЭРА» в области регенеративной медицины будет направлено на совершенствование технологий восстановления поврежденных органов и тканей, что, безусловно, востребовано не только в мирное, но и в военное время. Планируется получать гемопоэтические стволовые клетки, мезенхимальные стромальные клетки из пуговины, костного мозга, жировой ткани, а также наработать индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. Создание тканеспецифичных клеточных препаратов потребует культивирования хондроцитов и дермальных



Рис. 1. Отработка технологий культивирования клеток операторами научной роты лаборатории биотехнических систем и технологий ВИТ «ЭРА»

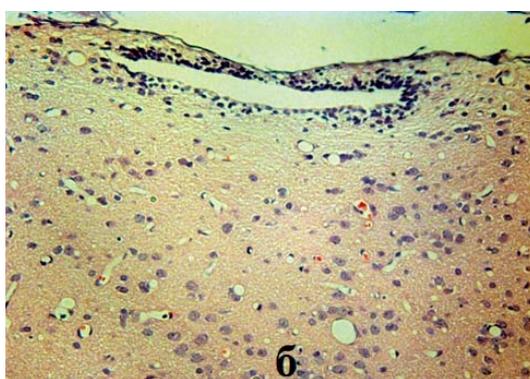
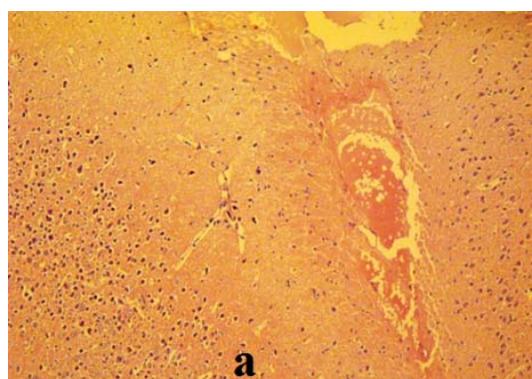


Рис. 2. Результат введения мононуклеаров красного костного мозга через 14 суток после инсульта: а – неполная репаративная регенерация инфаркта мозга с формированием кисты, ув. $\times 100$; б – эндимимальная пролиферация в стенке III желудочка, ув. $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

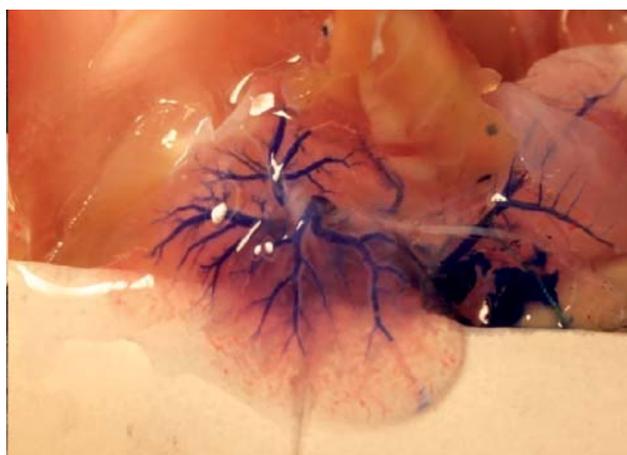


Рис. 3. Децеллюляризованный матрикс печени с сохраненной сосудистой сетью. Инъекция красителя через v. Portae

фибробластов. Параллельно будут проводиться работы по созданию противоопухолевых вакцин. В дальнейшем будут изготавливаться аутологичные и аллогенные препараты, которые должны быть востребованы специалистами для лечения хирургических (раны, ожоги, переломы длинных трубчатых костей), онкологических (гемобластозы, опухоли головы, шеи, легких, кишечни-

ка), терапевтических (инфаркты, сердечная недостаточность, склеродермия), неврологических (инсульты, боковой амиотрофический склероз, нейросенсорная тугоухость), эндокринных (диабетическая стопа), моногенных (серповидноклеточная анемия, β талассемия) и др. заболеваний. Будут продолжены исследования по разработке и созданию биоинженерных органов и

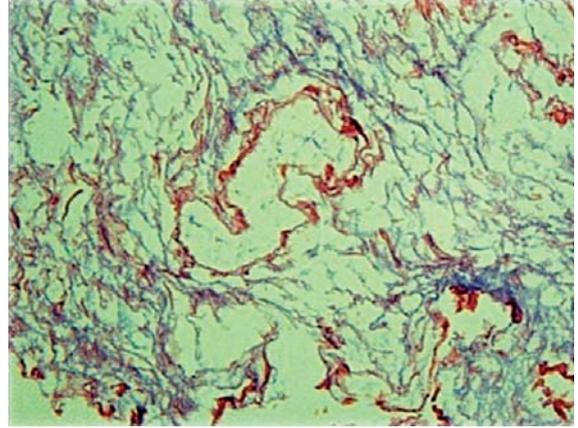
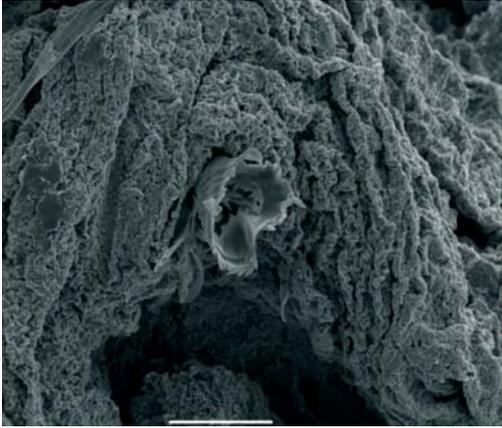


Рис. 4. Децеллюляризованный матрикс печени. Сканирующая электронная и световая микроскопия, окрашивание гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

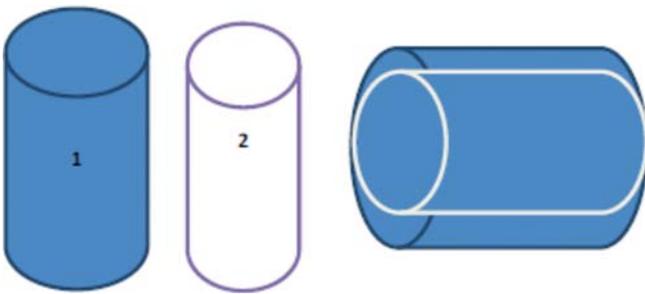


Рис. 5. Принципиальная схема двухслойного сосудистого протеза: 1 – протез из децеллюляризованного сосуда; 2 – протез из биорезорбируемого материала



Рис. 7. Двухслойный сосудистый протез через 9 месяцев после имплантации в аорту экспериментального животного (крысы)

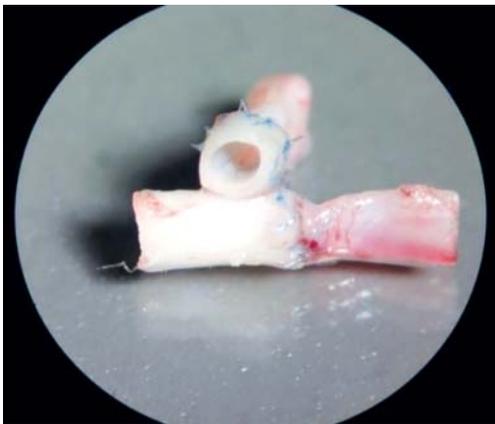


Рис. 6. Внешний вид двухслойного сосудистого протеза через 1 месяц после имплантации



Рис. 8. Имплантация двухслойной биорезорбируемой заплатки в искусственно созданный окончатый дефект трахеи крысы

тканей на основе соединительнотканых матриксов. Кожа, трахея, сосуды, печень, созданные в наших лабораториях, смогут быть использованы в лечении экспериментальных животных и человека. Используя технологию 3D биопечати, мы сможем подойти к созданию ряда искусственных тканей и органов (кожа, сосуды, щитовидная железа, почка), в которых нуждаются пациенты.

Таргетное и полногеномное секвенирование будет направлено на выявление генетических маркеров ин-

дивидуальной чувствительности, создание персонализированных методик диагностики, лечения и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. Результатом станет решение актуальных проблем хирургии и терапии.

Продолжится работа и по внедрению метода HLA-типирования в интересах трансплантологии, а также как необходимый этап криоконсервации и криохранении стволовых клеток пуповинной крови и других клеток.

Заключение. Сегодня на площадках ВМА и ВИТ «ЭРА» в сотрудничестве с ведущими научными центрами страны проводится ряд прикладных научно-исследовательских работ в области молекулярно-генетических исследований, клеточных технологий и тканевой инженерии, призванных преодолеть неудовлетворительные результаты терапии ряда заболеваний, а также способствовать их качественной своевременной диагностике и профилактике. Полученные и приведенные в статье результаты в области регенеративной медицины, очевидно, являются определенным заделом для предстоящих научно-исследовательских работ, доклинических и клинических исследований, имеющих важное значение для диагностики и лечения актуальных заболеваний.

В то же время нельзя не отметить, что, несмотря на огромные затраты, полученные результаты в области биотехнологий небольшие, что связано с колоссальными научными и техническими трудностями, с которыми встречаются исследователи и производители. Поэтому в настоящее время за рубежом, например, главной тенденцией в области использования клеточных, аддитивных технологий и тканевой инженерии в военной медицине является концентрация материальных и финансовых ресурсов на прикладных исследованиях для оказания медицинской помощи. Более того, из рассмотрения исключаются работы в данной области, носящие фундаментальный характер, финансируются только такие проекты, которые позволяют прямо транслировать научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы в практику медицины с получением конкретного результата с высокой долей вероятности и в ближайшей временной перспективе [8].

Литература

1. Александров, В.Н. Тканевая инженерия печени / В.Н. Александров [и др.] // Вестн. Росс. воен-мед. акад. – 2014. – № 3 (47). – С. 197–202.
2. Александров, В.Н. Экспериментальный цирроз печени / В.Н. Александров, Л.И. Калюжная, В.Ю. Сухов // Вестн. Росс. воен-мед. акад. – 2016. – № 4 (56). – С. 113–117.
3. Ивченко, Е.В. Современное состояние законодательной базы в области обращения биомедицинских клеточных продуктов в Российской Федерации // Е.В. Ивченко [и др.] // Вестн. Росс. воен-мед. акад. – 2017. – № 3 (59). – С. 151–155.
4. Калюжная, Л.И. Эффективность клеточной терапии, проведенной в разные сроки у крыс с вызванной ишемией головного мозга / Л.И. Калюжная [и др.] // Вестн. Росс. воен-мед. акад. – 2016. – № 4 (56). – С. 127–131.
5. Колюбаева, С.Н. Некоторые генетические факторы сердечной смерти / С.Н. Колюбаева [и др.] // Боткинские чтения. – 2019: тез. докл. науч. конф. – СПб., 2019. – С. 122.
6. Кривенцов, А.В. Доксорубин-индуцированная застойная сердечная недостаточность и ее клеточная терапия в эксперименте / А.В. Кривенцов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2017 – Т. 18, № 2 (101). – С. 152–160.
7. Маслянюк, О.В. Поиск оптимального варианта клеточной терапии критической ишемии конечностей в эксперименте / О.В. Маслянюк [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 41–45.
8. Нагибович, О.А. Современное состояние и перспективы клеточных технологий, аддитивного производства и тканевой инженерии в военной медицине / О.А. Нагибович, А.С. Голота, А.Б. Крассий // Воен. мед. журн. – 2019. – Т. 340, № 4. – С. 60–63.
9. Фигуркина, М.А. Децеллюляризованная ткань трахеи для пластики ее окончатых дефектов / М. А. Фигуркина и [и др.] // Гены и клетки: мат. 3-го нац. конгр. по регенеративной медицине. – 2017. – Т. 12 (3). – С. 250.
10. Хубулава, Г.Г. Моделирование застойной сердечной недостаточности у крыс / Г.Г. Хубулава [и др.] // Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания. – 2008. – Т. 9, № S6. – С. 127.
11. Шабаров, И.А. Гетеротопическая трансплантация тканеинженерной конструкции в эксперименте / И.А. Шабаров [и др.] // Актуальные вопросы экспер. и клин. мед. – 2019: тез. докл. науч. конф. – СПб.; 2019. – С. 315–316.

V.N. Alexandrov, V.N. Bolekhan, A.S. Buntovskaya, V.A. Gorichny, A.Yu. Gurdzhieva, I.A. Ivanov, L.I. Kalyuzhnaya, A.M. Kamalov, V.A. Kachnov, A.A. Kokorina, S.N. Kolubaeva, E.I. Koreshova, A.E. Korovin, A.V. Kriventsov, M.A. Mikhailchenkov, L.A. Myakoshina, O.A. Nagibovich, D.V. Ovchinnikov, N.V. Pak, O.V. Protasov, I.V. Rudchenko, T.S. Sveklina, M.O. Sokolova, A.E. Trandina, V.V. Tyrenko, V.E. Chernov, V.S. Chirsky

Development of cell technology, molecular genetics and tissue engineering in S.M. Kirov military medical academy and Military innovation technopolis «ERA»

Abstract. Today a lot of different applied researches take place at the bases of the S.M. Kirov Military Medical Academy and Military innovation technopolis «ERA» in cooperation with leading research centers of the country in the field of molecular genetic, cell technologies and tissue engineering, designed to overcome the unsatisfactory results of the treatment of various diseases, as well as to promote timely diagnosis and early intervention. Some results of cooperative longlasting work of scientists and clinicians of the above organizations refer to regenerative medicine and genetics are given. The experience of creating models of treatment of ischemic stroke, congestive heart failure, toxic liver cirrhosis, critical lower limb ischemia, short bowel syndrome, the first search results of genetic predictors of sudden cardiac death and chronic heart failure, the results of clinical studies on biomedical cell products based on mesenchymal stromal cells are given. A certain background for future research and development, preclinical and clinical studies important for diagnosis and treatment of somatic diseases. There is a close attention of the military authorities of all levels to development and introduction cell technologies and tissue engineering into real clinical practice. We pay attention to the absence of a fully formed legislative framework of biotechnology, that hinders its development. Regenerative medicine and genetics, for all of their perspectives require permanent planning, presence research specialists of different profiles, high-tech equipment and large investments, which can be reached by collaboration of leading research organizations.

Key words: molecular genetic studies, genetic, cell technology, cell therapy, tissue engineering, regenerative medicine, military medicine, scientific company, advanced therapy, biomedical cell product.

Контактный телефон: +7-904-339-17-14; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Д.В. Овчинников, Р.А. Яковлев, А.С. Кривец

Развитие трансфузиологии в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова: к 100-летию первого иммунологически обоснованного переливания крови в России

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассмотрены важнейшие события в истории переливания крови, связанные с Военно-медицинской академией имени С.М. Кирова, в том числе первое успешное прямое переливание крови от человека к человеку в России 8 (20) апреля 1832 г., выполненное акушером кафедры повивального искусства, судной медицины и медицинской полиции Императорской медико-хирургической академии А.М. фон Вольфом, и трудный путь общественного признания этого события с полным научным уничтожением автора на страницах Военно-медицинского журнала. Многие факты, в отличие от ранних публикаций, восстановлены по первоисточникам, прежде если и цитированным, то по поздним описаниям, оттого зачастую не точным. По первоисточникам приведены сведения о первом успешном в России переливании крови человеку и существовавших на тот период взглядах на технику, оснащение и показания к этой процедуре. Отдельно приведены сведения о жаркой публичной дискуссии академиков и практиков об этом революционном новшестве в клинической медицине. Проанализированы предпосылки важнейшего в отечественной хирургии и трансфузиологии события – первого в стране переливания крови с учетом групповой совместимости, выполненного В.Н. Шамовым и его помощниками – Н.Н. Еланским, И.Р. Петровым, П.Я. Страдынем и С.В. Гейнацем 23 июня 1919 г. в госпитальной хирургической клинике профессора С.П. Федорова Военно-медицинской академии. Полученные сыворотки, при сравнении с американскими, показали их полное соответствие, что имело громадное значение не только для медицины, но и для экономики молодого Советского государства, зажатого в тисках Гражданской войны и разрушенной экономики. Все участники этого исследования в последующем внесли существенный вклад в развитие не только отечественной трансфузиологии, но и хирургии в целом.

Ключевые слова: история медицины, переливание крови, Военно-медицинская академия, А.М. фон Вольф, В.Н. Шамов, Д. Бланделл, акушерство, хирургия, трансфузиология.

История трансфузиологии насыщена событиями, интерес к которым не утрачивается на протяжении многих десятилетий. Важнейшей составной частью развития трансфузиологии является история переливания крови. Она остается дискуссионной на предмет приоритетов до сих пор [8]. Мы не ставили задачу вновь пересказать ее, а лишь напомнить и пролить свет на два события, имеющие разные трактовки в медицинской литературе, – первое успешное переливание крови в России и первое переливание крови с учетом групповой совместимости.

Клиническую методику переливания крови человеку разработал в Англии акушер Джеймс Бланделл (James Blundell, 1790–1877). Он сконструировал специальный аппарат, предложил биопробу на совместимость и провел 10 прямых гемотрансфузий, первые две из них были выполнены не по поводу кровотечений, половина из восьми оставшихся была удачна. Эти результаты были доложены на заседании Лондонского медико-хирургического общества 22 декабря 1818 г. и опубликованы им в журнале «Medico-chirurgical transactions», а затем и в «Ланцете» (рис. 1) [14–17]. Таким образом, Д. Бланделл не только разра-

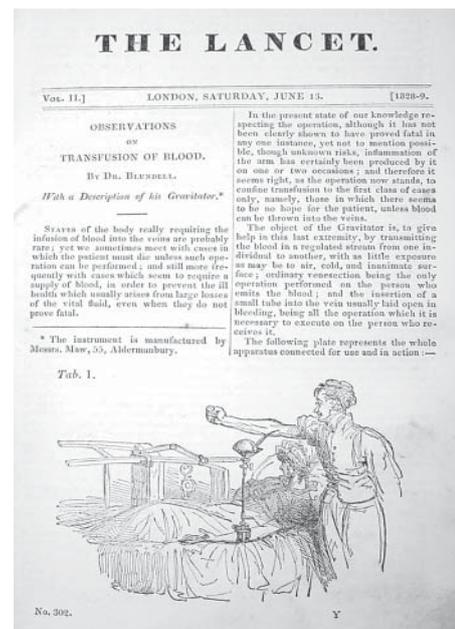


Рис. 1. Статья Д. Бланделла «Successful case of transfusion» из журнала The Lancet. 1829. Vol. II. № 1. P. 431–432.



Рис. 2. Профессор Н.Н. Еланский (1894–1964)



Рис. 3. Приват-доцент В.Н. Шамов (1882–1962)

батывал методику, но и приложил немало усилий для ее популяризации и обучения других специалистов.

С именем сотрудника кафедры повивального искусства, судной медицины и медицинской полиции Императорской медико-хирургической академии (ИМХА) – акушера Андрея Мартыновича фон Вольфа связано первое успешное прямое переливание крови в России. Информация о его персоне крайне скудна. Вероятнее всего, он родился около 1785 г., окончил ИМХА и, будучи учеником С.Ф. Хотовицкого, являлся младшим акушером кафедры ИМХА, хотя говорит о себе как о старшем столичном акушере. В отличие от многих публикаций, в период освоения методики переливания крови кафедрой повивального искусства, судной медицины и медицинской полиции ИМХА руководил академик С.А. Громов (1774–1856), он же на момент 1832 г. был старшим городовым акушером Санкт-Петербурга, а С.Ф. Хотовицкий являлся адъюнкт-профессором кафедры. В 1830 г. А.М. фон Вольф побывал в клинике у доктора Д. Бланделла в Лондоне, где изучил методику переливания крови и приобрел авторский инструмент для переливания крови, продемонстрированный им на заседании общества практических врачей Санкт-Петербурга. Это общество стало преемником «Немецкого врачебного общества в Санкт-Петербурге». Такое название было вполне правомерно, поскольку в состав его входили лица, считавшие своим родным языком немецкий. Общество издавало свои протоколы, именуемые в интернет-изданиях и ряде публикаций как «Вестник немецких врачей» [1, 3]. Умер А.М. фон Вольф в чине коллежского советника в 1852 г.

В дом статского советника И.В. Рогинского по Большой Мастерской улице (ныне – Лермонтовский пр., д. 9) 8 (20) апреля 1832 г. к умиравшей от потери крови родильнице был приглашен А.М. фон Вольф. «...Разрешившись от бремени за несколько часов перед тем, она уже боролась со смертью от чрезвычайной потери крови. При таком отчаянном положении почти кончающейся женщины я немедленно решил прибегнуть к операции переливания крови, и тем самым спасена была жизнь матери большого семейства...», - так описывает события сам доктор в «Кратком отзыве на статью г. профессора Буяльского «О переливании крови»» в выпуске «Ведомостей Санкт-Петербургской городской полиции» 18 апреля 1846 г. [18].

Эта же статья, но двумя месяцами ранее была опубликована заслуженным профессором ИМХА И.В. Буяльским в газете «Северная пчела». В ней автор провел обзор данных о переливании крови, отметив активную работу в этом направлении английских, американских и французских акушеров в противовес осторожности российских врачей, которая, собственно, и побудила его описать технику гемотрансфузий и показания к ним. «Весьма счастливым себя почту, – завершал статью Буяльский, – если эти немногие строки положат основание такому важному делу, какова операция переливания крови, сколько мне, по крайней мере, известно, до сих пор еще никем у нас не произведенная и которую я сам имею твердое намерение предпринять при первом к тому случае» [4, 5]. Во многих статьях эта дискуссия цитируется по публикации «Военно-медицинского журнала» (часть

47, № 2, С. 422–448), в которой после повторения опубликованных в газетах статей И.В. Буяльского и А.М. фон Вольфа акушеру строго указывается на недопустимость спора с академиком.

Не случайно, что И.В. Буяльский как анатом и хирург не знал об успехах по переливанию крови, ведь XIX в. для трансфузиологии прошел под знаменами акушеров, спасавших погибающих от кровопотери рожениц. Обзор по переливанию крови подготовил и опубликовал в 1830 г. в «Военно-медицинском журнале» профессор С.Ф. Хотовицкий. Первое успешное переливание выполнено в 1832 г. А.М. фон Вольфом (протокол заседания общества немецких врачей, на котором были доложены результаты, был опубликован только в 1842 г.). В 1865 г. защищена диссертация о переливании крови В.В. Сутугиным (1839–1900, тайный советник, доктор медицины, приват-доцент ИВМА и член медицинского совета МВД), в которой впервые в мире предлагалось консервировать кровь для ее последующего применения, а также впервые говорилось о возможности реинфузии. Всех их объединяла причастность к кафедре ИМХА (ныне – кафедра акушерства и гинекологии) [9, 10, 20]. К сожалению, об этом не знал их современник – заслуженный профессор академии И.В. Буяльский, спустя почти век об этом не вспомнил и другой хирург Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова – Н.Н. Еланский [6] (рис. 2).

Эксперименты с переливанием крови или ее компонентов проводились в течение многих десятилетий. Были спасены сотни жизней, еще больше пациентов погибло, но никто не мог понять, почему кровь, перелитая от одного человека к другому, в одном случае творит чудеса, а в другом – стремительно убивает. И лишь вышедшая в 1901 г. в австрийском медицинском журнале «*Wiener klinische Wochenschrift*» статья ассистента кафедры патологической анатомии Венского университета Карла Ландштейнера «О явлениях агглютинации нормальной крови человека» позволила превратить переливание крови из лотереи в рядовую медицинскую процедуру, а автору спустя три десятилетия принесла Нобелевскую премию [19].

Первую в мире гемотрансфузию с учетом групп крови произвел американский хирург Джордж Крайль в 1907 г. Впервые в России такая процедура была выполнена 23 июня 1919 г. в госпитальной хирургической клинике Военно-медицинской академии под руководством приват-доцента Владимира Николаевича Шамова (1882–1962), рисунок 3 [6].

История переливания крови с учетом групповой совместимости в нашей стране начинается в 1913 г. – после успешной защиты В.Н. Шамовым докторской диссертации на тему «Значение физических методов для хирургии злокачественных новообразований». С учетом реальных и потенциальных возможностей В.Н. Шамова ему предоставляется право на заграничную командировку, и он отправляется в научную командировку в Европу и Соединенные Штаты Америки (США), где работает в клиниках всемирно известных ученых. В 1914 г. В.Н. Шамов посетил клинику Д.

Крайля в Кливленде (США), где и ознакомился с организацией работы по переливанию крови. В то время в европейских странах врачи весьма скептически относились к гемотрансфузиям, считали их применение совершенно необоснованным с научной точки зрения. В отчете о заграничной командировке младший врач 102 пехотного Вятского полка В.Н. Шамов писал: «... наша русская, как и вообще европейская медицина, находится под большим влиянием Германии, это влияние всюду сказывается ... и в научных взглядах ... Несколькими более самостоятельным путем идет развитие культуры в Англии и Америке, и их как практическая, так и научная медицина развивается более независимым от Европы образом. Особенно Америка, все развитие которой совершается с головокружительной быстротой, которая берет всюду все завоевания культуры, перерабатывает и развивает их по-своему, начинает занимать во многих областях первенствующее и самостоятельное место». «Итак, предварительным испытанием крови намеченных доноров, – резюмировал В.Н. Шамов первые итоги проделанной им работы, – можно выбрать из них такого, кровь которого может быть без опасения осложнений перелита в сосудистую систему реципиента». Из трех трансфузий, сделанных В.Н. Шамовым в 1919–1921 гг., в двух случаях была перелита кровь родственников: больному мальчику – кровь его матери (100 мл), другой больной – кровь брата (420 мл) [12, 13].

Позднее в журнале «Новый хирургический архив» В.Н. Шамов напишет: «В бытность свою в Америке я имел возможность многократно наблюдать благодетельные результаты переливания крови как в клинике самого Крайля, так и у других хирургов. Что касается моего собственного опыта, то он пока очень мал, так как в наше голодное время, к сожалению, крайне трудно найти лицо, которое бы согласилось дать кровь для переливания. Я имею пока всего три случая переливаний, и они всецело подтверждают результаты других авторов» [6].

В 1914 г. в связи с началом Первой мировой войны В.Н. Шамову приходится вернуться на родину, где он работает старшим ассистентом госпитальной хирургической клиники С.П. Федорова Военной медицинской академии, продолжая свои исследования по трансфузиологии. Операции по переливанию крови не только возрождаются в годы войны, но и распространяются с огромной быстротой. Хирурги Антанты, пользуясь цитратной методикой заготовки крови, делали сотни гемотрансфузий в военно-полевых условиях. На их опыте было подтверждено значение переливания крови как самого могучего средства борьбы с травматическим шоком, потерей крови. Более того, применение цитратной методики переливания крови в армиях Антанты являлось преимуществом перед армиями Германии и ее союзников [7]. Наша страна, многие годы отрезанная войной и блокадой от научной жизни Запада, совершенно отстала в этом отношении. Между тем потребность в новой методике у нас была ничуть не меньше.



Рис. 4. Член-корреспондент АМН СССР П.Я. Страдынь (1896–1958)



Рис. 5. Академик АМН СССР И.Р. Петров (1893–1970)



Рис. 6. Профессор С.В. Гейнац (1898–1958)

В 1919 г. В.Н. Шамов вместе со своими помощниками – аспирантом Н.Н. Еланским (1894–1964, в последующем Герой Социалистического труда, главный хирург Министерства обороны Союза Советских Социалистических Республик – СССР), врачом П.Я. Страдынем (рис. 4) (1896–1958, в последующем член-корреспондент Академии медицинских наук СССР), студентами И.Р. Петровым (рис. 5) (1893–1970, в последующем академик Академии медицинских наук СССР) и С.В. Гейнацем (рис. 6) (1898–1958, в последующем профессор) – провел исследования, позволившие выделить четыре группы крови и получить стандартные сыворотки для их определения. Чтобы получить гемагглютинирующие сыворотки, пришлось обследовать огромное количество людей путем перекрестных реакций от разделенных по изогемагглютинационным свойствам доноров. После выделения стандартных сывороток было проведено переливание крови с учетом гемагглютинационной совместимости крови донора и реципиента. Эти сыворотки несколько лет спустя были сопоставлены с американскими и оказались совершенно идентичными [2].

Очевидно, проблемы донорства и послужили стимулом того, что В.Н. Шамов первым в мире затем тщательно изучил и обосновал возможность переливания крови, взятой от трупа (кадаверная, фибринолизированная кровь), и в 1928 г. предложил использовать эту методику трансфузии в клинике. Он увлек этим профессора С.С. Юдина, который впервые в мировой практике 23 марта 1930 г. произвел успешное переливание трупной крови. В 1962 г. В.Н. Шамов и С.С. Юдин за разработку и внедрение в практику методики заготовки и использования фибринолизированной крови были удостоены Ленинской премии [11].

Литература

1. Абашин, В.Г. Становление клинического акушерства и гинекологии в России и Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / В.Г. Абашин, А.А. Шмидт, А.П. Кальченко // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 4. – С. 289–296.
2. Александров, Н.Н. Научная и научно-организационная деятельность профессора В.Н. Шамова / Н.Н. Александров [и др.] // Сб. научн. тр. по хирургии и нейрохирургии, посвящ. пятидесятилетней деятельности проф. В.Н. Шамова. – Л.: Харьков, 1958. – С. 10–15.
3. Будко, А.А. И.Ф. Буш и Немецкое врачебное общество / А.А. Будко, А.В. Шабунин // И.Ф. Буш и развитие медицины в XVIII–XIX веках: мат. симп. – СПб., 2002. – С. 109–114.
4. Буяльский, И.В. О переливании крови. *Transfusio sanguinis* / И.В. Буяльский // Северная пчела. – 1846. – № 28. – С. 111.
5. Буяльский, И.В. О переливании крови. *Transfusio sanguinis* / И.В. Буяльский // Северная пчела. – 1846. – № 29. – С. 115.
6. Еланский, Н.Н. Переливание крови / Н.Н. Еланский. – М. – Л.: Гос. изд., 1926. – 181 с.
7. Еланский, Н.Н. Переливание крови в военной обстановке / Н.Н. Еланский // Нов. хир. архив. – 1929. – № 17. – С. 426–447.
8. Иванов, Д.О. Этапы истории переливания крови в акушерстве и педиатрии / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко // Пробл. жен. здоровья. – 2012. – Т. 7. – № 2. – С. 79–87.
9. Сутугин, В.В. О переливании крови: дис. ... на степень д-ра медицины / В.В. Сутугин – СПб.: Тип. Я. Третья, 1865. – 58 с.
10. Хотовицкий, С.Ф. Переливание крови / С.Ф. Хотовицкий // Воен.-мед. журн. – 1830. – Т. 15, ч. 2. – С. 389–394.
11. Хубутя, М.Ш. Переливание кадаверной крови – выдающееся достижение российской трансплантологии и трансфузиологии (к 85-летию создания метода) / М.Ш. Хубутя [и др.] // Трансплантология. – 2015. – № 4. – С. 61–73.
12. Шамов, В.Н. Из хирургических наблюдений в Англии и Северной Америке / В.Н. Шамов // Воен.-мед. журн. – 1914. – Т. 240. – № 7. – С. 400–423.
13. Шамов, В.Н. Из хирургических наблюдений в Англии и Северной Америке / В.Н. Шамов // Воен.-мед. журн. – 1914. – Т. 240. – № 8. – С. 8–26.

14. Шифман, Е.М. Джеймс Бланделл и «Эдинбургский след» в развитии гемотрансфузии (собственное исследование) / Е.М. Шифман, Г.В. Филиппович // Общ. реаниматол. – 2006. – Т. 2. – № 3. – С. 61–66.
15. Blundell, J. Experiments on the transfusion of blood by the syringe / J. Blundell // Med. Chir. Trans. – 1818. – Vol. 9. – Pt. 1. – P. 56–92.
16. Blundell, J. Some account of a case of obstinate vomiting in which an attempt was made to prolong life by the injection of blood into the veins / J. Blundell // Med. Chir. Trans. – 1818. – Vol. 10. – P. 310–312.
17. Blundell, J. Successful case of transfusion / J. Blundell // Lancet. – 1829. – Vol. 2, № 1. – P. 431–432.
18. Huestis, D.W. First Blood Transfusion in Russia (1832) / D.W. Huestis // Transfus. Med. – 2004. – Vol. 44. – № 9. – P. 1367–1369.
19. Landsteiner, K. Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes / K. Landsteiner // Wiener klinische Wochenschrift. – 1901. – Vol. 14. – S. 1132–1134.
20. von Wolff, [A.M.] Ueber Transfusions des Blutes / [A.M.] von Wolff // Vermischte Abhandlungen aus dem gebiete der Heilkunde von einer Gesellschaft practischer Ärzte zu St. Petersburg. – 1842. – Vol. 6. – P. 190–192.

D.V. Ovchinnikov, R.A. Yakovlev, A.S. Krivets

Development of transfusiology in the Military medical academy of S.M. Kirov: dedicated to the 100th anniversary of the first immunologically justified blood transfusion in Russia

Abstract. The article describes the most important events in the history of blood transfusions tied with the Military Medical Academy. Among them is the first successful direct blood transfusion from person to person in Russia on April 8 (20) 1832 by the obstetrician of the Department of Midwifery, medicine and medical police of the Imperial Medical-Surgical Academy A.M. von Wolf and the difficult path of public recognition of this event with the complete scientific destruction of the author on the pages of the Military Medical Journal. Various facts, in contrast to earlier publications, were reconstructed from original sources, earlier if cited, then from later descriptions, which is why they are often incorrect. The background of the most important event in domestic surgery and transfusiology on June 23, 1919 in the hospital surgical clinic of the Military Medical Academy, Professor S.P. Fedorov – the country's first blood transfusion with regard to group compatibility, made by V.N. Shamov and his assistants, N.N. Elansky, I.R. Petrov, P.Ya. Stradin and S.V. Geynac. Compared with the United States, the obtained sera showed full compliance with the United States, which was of tremendous importance not only for medicine but also for the economy of the young Soviet State. All participants in this study subsequently made a significant contribution to the development of not only domestic transfusiology but also surgery in general.

Key words: a history of medicine, blood transfusion, Military Medical Academy, A.M. von Wolf, V.N. Shamov, J. Blundell, obstetrics, surgery, transfusiology.

Контактный телефон: 8-812-292-32-01; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Строительство генеральных госпиталей в эпоху Петра Великого

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Государственный Эрмитаж, Санкт-Петербург

Резюме. В исследовании использован большой документальный материал из фондов Российского государственного исторического архива (Санкт-Петербург) о строительстве архитектурного комплекса генеральных госпиталей на Выборгской стороне военной столицы России в эпоху Петра Великого. Все приведенные факты истории строительства генеральных госпиталей подтверждены архивными документами первой трети XVIII в.: указами и распоряжениями Петра I, официальными документами и протоколами Канцелярии от строений о строительстве каменных зданий Адмиралтейского (Морского) и Военно-сухопутного госпиталей, отчетами архитектора Д. Трезини о ходе строительства, перепиской Канцелярии от строений с Военной и Адмиралтейской коллегиями, документами о завершении основных этапов строительных работ в первой (восточной) половине госпитального комплекса и о переводе в нее больных Адмиралтейского ведомства (1723). Представлены подробная «Опись каменному и деревянному строению гошпитали, которая на Выборгской стороне, первой половине...», составленная Д. Трезини в 1724 г., документы о передаче этой половины госпиталя в ведомство Адмиралтейской коллегии (1726), о затянущихся строительных работах в западной половине комплекса (Военно-сухопутный госпиталь), о передаче Военно-сухопутного госпиталя в ведомство Военной коллегии (1726), официальные документы о закладке общей каменной госпитальной церкви (1734); указ Екатерины I 1725 г. о переводе больных и раненых военнослужащих из старого деревянного госпиталя на Малой Неве в новый каменный Военно-сухопутный госпиталь на Выборгской стороне, документы о фактическом переводе по указу этого госпиталя на Выборгскую сторону (1726), а также другие архивные материалы.

Ключевые слова: архивные документы, строительство каменного госпиталя на Выборгской стороне, указы Петра I, указы Екатерины I о госпиталях, опись Д. Трезини построенной половины госпиталя, перевод больных «морских служителей» в новый каменный госпиталь, перевод больных военнослужащих с Малой Невы в новый каменный госпиталь на Выборгской стороне.

2 ноября 1723 г. лейб-медик Петра I И. Блюментрост (Blumentrost) писал директору Канцелярии от строений У.А. Синявину, что с «господином архитектором Дрезиним говорил словесно, дабы при новой гошпитали устроить надлежащие покои про аптеку». И. Блюментрост сообщал о недопустимости задержки строительства и просил «аптекарские покои и камору для анатомии построить, дабы за тем аптекарское дело и действо анатомии не остановилось» [1]. Архитектору Трезини и прапорщику Канцелярии от строений Ф. Харзееву были посланы соответствующие указы. Санкт-Петербург являлся военной столицей России и в период длительной Северной войны остро нуждался в скорейшем введении в строй нового комплекса Военно-сухопутного и Адмиралтейского госпиталей на Выборгской стороне.

В то время, когда в восточной половине каменного госпиталя, которую строили «сверху реки Невы» (сверху вниз по течению), уже вели отделочные работы (Адмиралтейский госпиталь), западную половину, строящуюся «вниз реки Невы» (Военно-сухопутный госпиталь), по указу Его Величества надлежало в том же строительном сезоне 1723 г. до наступления зимы обязательно подвести под кровлю. Осенью 1723 г. по указу Императора для возведения стропил и купола

на западной половине госпиталя по контракту был нанят подрядчик П.С. Истомин с условием закончить эту работу за полтора месяца. Первоначальная стоимость работ была оценена в 250 рублей. Следует уточнить, что в то время «тендор» проводился по регламенту Государственной Адмиралтейской коллегии, по которому «велено зажечь свечу, которая б горела сутки по оным подрядчикам, которые подписались быть при той свече неотлучно...». Если за это время они не «одумаютца и меньше той цены не возьмут» или других подрядчиков «с добрыми поруками» не явится, то договор будет заключен на ту же сумму. В конечном итоге договор заключили на сумму 185 рублей, «и вышеписанная свеча горением окончилась». По регламенту при свече дежурил обер-офицер Батальона от строений [2].

Когда горела свеча, в восточной половине госпиталя уже завершалась основная часть столярных и токарных работ. По указу Петра I их выполняли по контракту, заключенному на общую сумму 680 рублей, «саксонской нации иноземцы» – мастера И.Г. Геринг и Г. Хорман со своими мастеровыми людьми, которые должны были выполнить эти работы за три месяца [3]. 27 сентября 1723 г. Д. Трезини подал ведение в Канцелярию от строений о выполненной столярной работе,

а 30 сентября сообщил, что «в первозделанную половину» Госпиталя следует изготовить для больных 700 кроватей «единоспальных» по данным образцам и к каждой кровати по складному столу, о чем было «публиковано в народ» для проведения торгов и заключения контракта [4].

Наконец в декабре 1723 г. восточная половина госпиталя «каменным и прочим строением совершилась», и по указу Его Императорского Величества в нее были переведены больные «морские служители» Адмиралтейского ведомства. Факт перевода этих больных, подтвержденный архивными документами, указывает на их пребывание до 1723 г. в другом помещении [5]. 13 декабря 1723 г. Д. Трезини получил указ Петра I подробно описать законченную половину каменного госпиталя, «в которую уже переведены Адмиралтейского ведомства больные служители», и за своей подписью подать опись в Канцелярию от строений немедленно [6]. Затем по указу Императора построенную половину здания с описью надлежало передать в диспозицию Адмиралтейской коллегии с распиской. Однако, несмотря на пребывание больных в этой половине госпиталя, оформление официальных документов о приеме ее в ведомство Адмиралтейской коллегии затянулось.

18 сентября 1724 г. после вторичного указа Императора Д. Трезини наконец подал в Канцелярию от строений доношение с приложением описи половины нового строения: «Опись каменному и деревянному строению гошпиталя, которая на Выборгской стороне, первой половине, в которую переведены из Адмиралтейского ведомства болные служители» [7]. К описи прилагался план с указанием на нем изображенных позиций с литерами и номерами, соответствующими представленной описи. Сохранность и местонахождение этого плана Д. Трезини не установлены. Помимо основного П-образного в плане каменного здания на берегу Невы, госпитальный комплекс включал в себя и деревянные постройки (рис. 1).

Согласно описи Д. Трезини по факту: «Всего вышешписанное каменное строение гошпиталя в два апартамента (этажа), длиною на 59 сажнях 3 аршина и три с четвертью аршина (1 аршин равен 71,12 см; 1 сажень равна 3 аршинам, т. е. 213,36 см), в которых вышина в первом апартаменте в полатах и сенях от полу до потолку 5 аршин. Во втором верхнем апартаменте 5 аршин с половиною». Ширина здания равнялась 5 сажням «без пол-аршина». С набережной стороны здания вдоль нижнего и верхнего этажей проходила галерея, «в которой пилястров каменных снизу до кровли тридцать четыре, а между ними поставлены перила с точеными балясами, которых внизу поставлено 480, выкрашены красною черленью». На галерее второго этажа было 538 баляс, также выкрашенных черленью с охрой. Ширина галереи с пилястрами составляла 4 аршина, в ней были настелены деревянные дощатые полы, потолки полукружием подбиты досками, между пилястрами сделаны деревянные арки [8]. Здание, на фасаде которого преобладали красно-белые тона, смотрелось ярким пятном на фоне широкой Невы.

Ширина всего строения вместе с галереей равнялась 6 сажням и – аршина, кровля, которая имела 6 слуховых окошек со стороны Невы, была покрыта гонтом (дранкой) и выкрашена «красною черленью с суриком на масле». Вокруг всего здания под кровлей проходил деревянный карниз. В палатах и сенях было 45 дверей столярной работы створных на железных крюках и петлях с защелками. Каждая дверь имела остекление и была выкрашена «под ореховой цвет». Деревянные рамы каждого из 128 застекленных окон госпитального здания были снабжены железными угольниками, петлями и крюками. Переплеты оконных рам снаружи были зелеными, а изнутри выкрашены «под ореховой цвет» [9].

Фактически в интерьерах по описи: «кроватей единоспальных – 136; двойных – 23; четверных – 40; скамей – 53; столов – 17; шкапов – 2», еще один большой

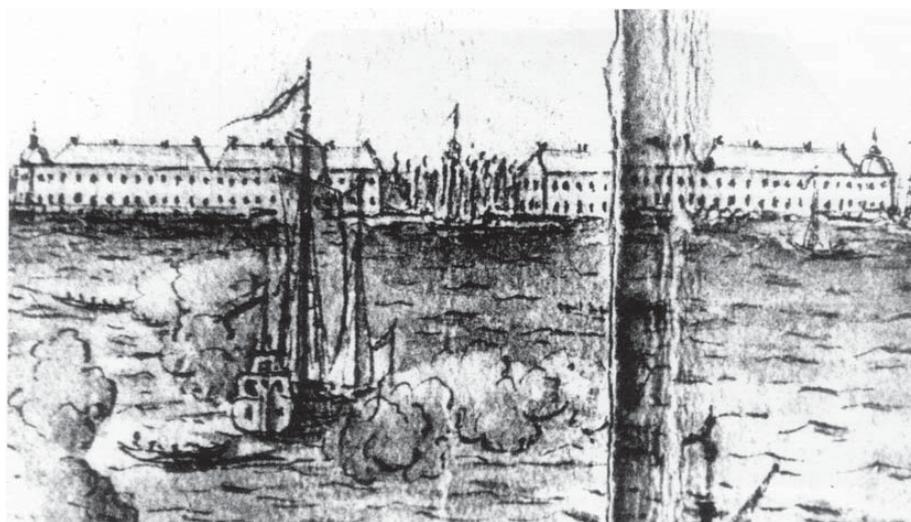


Рис. 1. Госпиталь на Выборгской стороне. Архитектор Д. Трезини. Фрагмент рисунка художника Х. Марселиуса. 1725 г.

аптекарский шкаф с выдвигаемыми ящиками. Кроме того, наверху под кровлей лежали еще не установленные кровати (550) и прикроватные складные столы. Изразцовых печей для отопления «живописных – 4, белых – 9, зеленых – 8», а также 8 кирпичных голландских печей, одна хлебная и 4 камина [10]. Полы везде были настелены дощатые, гладко выстроганные, потолки и стены выбелены, простенки были мазанковыми. Лестницы между 1-м и 2-м этажами, на каждом из которых располагалось по 30 госпитальных покоев, имели перила с точеными балясами.

Согласно проекту на одном конце каждой половины госпитального здания, там, где находился анатомический театр, был возведен восьмиугольный купол, снаружи покрытый белым железом, изнутри подбитый гладко выстроганными досками, имевший три застекленных окна с деревянными переплетами и дверь на крюках и петлях. Вокруг того купола с четырех сторон были поставлены перила со 158 точеными балясами, выкрашенными зеленой краской. Над куполом лантернин (световой фонарь, завершающий купольное покрытие), «в котором 8 окошек, в каждом по 19 стекол» в деревянном переплете, снаружи выкрашенных в зеленый, а изнутри – в белый цвет. В 1724 г., кроме основного госпитального каменного здания на сваях, было построено и временное деревянное строение «по чертежу», пока не выстроят «регулярное на каменном фундаменте» [11]. Низкий болотистый берег Невы перед госпиталем был выложен фашинами (связками прутьев).

По документам на плане Д. Трезини, приложенном к описи, под литерами были указаны: «А» – мост до бани; «В» – баня с кирпичной печью и с предбанником; «С» и «Г» – нужники; «Д» – мост от галереи к поварне; «Е» – поварня с кирпичным очагом, между хлебных изб; «F» – избы хлебные; «по берегу пивоварня «I» с кирпичным очагом; «К» – амбар; «L» – погреб, срублен из бревен и опущен в землю; «M» – надпогребница. Баня и две хлебные избы имели по два небольших застекленных окна. Двери всех построек были снабжены железными крюками и петлями, кровля покрыта гонтом. В конце описи стоит подпись: Trezzini [12].

В декабре 1724 г. официальные документы о приеме в Адмиралтейское ведомство восточной половины госпиталя, в которой уже лечились больные и раненые «морские служители», все еще не были оформлены, а 28 января 1725 г. Император Петр Великий скончался. На престол вступила Екатерина I, по указу которой, данному Д. Трезини в июле 1725 г., также велено было передать по описи законченную половину госпиталя в ведомство Адмиралтейской коллегии с распиской.

11 февраля 1726 г. Д. Трезини подал «репорт» (рапорт) в Канцелярию от строений, где сообщал, что «вышеозначенное каменное и деревянное строение первой половины гошпитали... по описи... в ведомство Государственной Адмиралтейской коллегии... отдано с росписью» назначенному от той коллегии комиссару С. Чирину. К «репорту» была приложена опись с распиской о приеме [13].

Судя по архивным документам, обе половины каменного госпитального здания строили на уже существовавшем фундаменте, который после разбора мазанок пришлось ремонтировать и укреплять, но при общем долготрое западная половина каменного здания (Военно-сухопутный госпиталь) продвигалась медленнее. Установить точную причину этого трудно. Во-первых, восточную половину госпитального комплекса «сверх реки Невы от угла до церкви» (со стороны современного Литейного моста, Морской госпиталь) по проекту Д. Трезини начали строить раньше [14]. Во-вторых, постоянно сказывался недостаток денег, стройматериалов и строителей. Смерть Петра I также замедлила строительство во всем Санкт-Петербурге, в том числе строительство госпиталя на Выборгской стороне. Но время шло, и работы продолжались.

Когда в восточной половине каменного госпиталя уже принимали первых больных и раненых «морских служителей», в 1724 г. из-за отсутствия денег тормозилось строительство западной половины здания, отчего страдали больные и раненые Военно-сухопутного ведомства. В протоколе Канцелярии от строений от 2 сентября 1724 г. записано: «Шпиталь, которая строится на Выборгской стороне, строением весьма отпавляетца слабо», фундамент «подпорчен», печи делать не начинали. «А за не имуществом в Канцелярии от строений денег поспешать строением той шпитали невозможно. А из Военной коллегии в окончании той шпитали строением ныне понуждают». Для ускорения было решено в Военную коллегию послать промеморию (прошение) и требовать в помощь дополнительную рабочую силу: «чтоб к той гошпитали для всяких работ повелено было определить салдат пятьсот человек» [15]. Чтобы не задерживать долготрой, многие штукатурные работы выполнялись не только летом, но и зимой. По указу Его Величества и по распоряжению У.А. Синявина архитектору Д. Трезини велено было заранее подать ведомость с перечнем необходимых столярных работ в западной половине госпиталя для заключения контракта с подрядчиком. Эти работы на общую сумму 1100 рублей по договору выполнял И.Г. Геринг [16]. К 17 октября 1724 г. больше половины столярных и токарных работ им было сделано [17].

Каменный госпитальный комплекс, выходящий главным фасадом на Неву, имел симметричную композицию, центром которой должна была стать госпитальная церковь, расположенная между Морским и Сухопутным госпиталями (рис. 2).

В сентябре 1724 г. Д. Трезини получил Высочайший указ вместо модели немедленно сделать чертеж госпитальной церкви, «которой быть между шпитали, ... чтоб алтарь был в середине, а кругом того алтаря чтобы стоять салдатам». Как только чертеж будет готов, следовало сразу же известить об этом Его Императорское Величество и «репортовать» в Канцелярию от строений [19]. Строительство каменной церкви, начатое еще при жизни Д. Трезини, затянулось и продолжалось еще долгие годы после

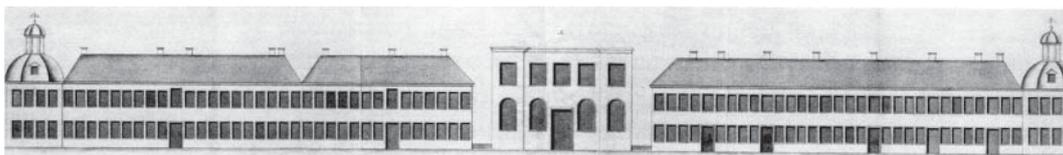


Рис. 2. Госпиталь на Выборгской стороне. Архитектор Д. Трезини. 1720–1732 гг. Фиксационный чертеж (1740-е гг.).
Центральная часть (госпитальная церковь) не достроена

смерти автора (1734) другими архитекторами (М.Г. Земцовым, учеником и помощником Д. Трезини, и П.-А. Трезини) по измененному проекту (в проекте Д. Трезини расположение алтаря не соответствовало канонам русской православной церкви). 18 октября 1734 г. в фундамент госпитальной церкви была заложена мраморная плита с надписью: «Во имя Господне повелением Ея Императорского Величества Анны Иоанновны Самодержицы Всероссийской во основание сея святыя церкви для военных гошпиталей Морской и Сухопутной сей первый камень положен лета 1734, октября 18». Церковь была наречена «В память преславнаго чудесе Господа Бога и Спаса нашего Иисуса Христа о исцелении расслабленнаго» [26].

В соответствии с проектом Д. Трезини по распоряжению директора Канцелярии от строений У.А. Синявина от 28 мая 1724 г. надлежало у западной половины «гошпитали купол обивать белым железом так, как у первой половины обито», паяльщиков б человек взять у архитектора Микетти и определить к этому свинцового дела «мастера Корнилиуса Гарлия». А «работу отправлять немедленно, чтоб тот купол обит был к пришествию Его Императорского Величества в Санкт-Петербурх». Мастеру Гарлию велено «быть неотлучно, исправлять те работы во всякой скорости». Указы Императора об этом были посланы к мастеру Гарлию, «к архитектурному гезелю Михайлу Земцову и для ведома к архитектору Трезину» [18]. На следующий день 29 мая на обивание купола было отпущено 4000 листов жести.

К строительству и декоративному оформлению важных объектов Санкт-Петербурга, к числу которых относился новый комплекс Военно-сухопутного и Адмиралтейского госпиталей на Выборгской стороне, с самого начала привлекались лучшие архитекторы, художники и другие мастера того времени по выбору и по указам самого Государя. Одним из них являлся живописец Александр Иванович Захаров (1667–1743), состоявший в штате Канцелярии от строений, занимавшийся росписью, оформлением интерьеров и другими работами. Он всегда бывал «у живописных работ в доме Его Императорского Величества» в Санкт-Петербурге, а также в загородных дворцах. А.И. Захаров, имевший команду своих учеников и выполнявший различные виды работ на строительных объектах, 29 мая 1724 г. получил указ из Канцелярии от строений немедленно выкрасить кровлю на строящейся половине каменного госпиталя на Выборгской стороне [20]. Судя по протоколам Канцелярии за 1724 г., можно предположить, что художник, кроме этого,

выполнял какие-то росписи для госпиталя: «У живописца Александра Захарова взять ведомости немедленно, коликое число для росписывания красками ко шпитали... и других работ» требуется материалов [21].

Строительство Военно-сухопутного каменного госпиталя на Выборгской стороне, не завершённое при жизни Петра I, продолжалось. 12 мая 1725 г. состоялось очередное заседание Канцелярии от строений. Наряду с другими вопросами, в протоколе заседания имеется важная запись о переводе больных и раненых Военно-сухопутного ведомства с Малой Невы (Большая Невка) в новый госпиталь на Выборгской стороне: послать указы «Ея Величества Государыни Императрицы... к архитектору Трезину и к прапорщику Харзееву... Велеть им шпиталь всяким строением поспешать. А в Военную коллегияу послать промеморию и требовать, чтоб в гошпиталь в первую половину (Морской госпиталь), в которой имеютца порожние покои, также и во вторую половину (Военно-сухопутный госпиталь) в зделанные покои из старых Гошпиталей, которые на Малой Неве реке, повелено было салдат перевезть, и деревянное строение, которое при тех старых шпиталях имеетца, повелено было отдать к тем каменным гошпиталям». Когда в «Военной коллегии определение учинено будет, тогда от старых гошпиталей деревянное годное строение перевезть и в надлежащих местах при каменной гошпитали построить» [22].

23 августа 1725 г. из Государственной военной коллегии в Канцелярию от строений была подана промемория за подписью князя Василия Долгорукова. В ней сообщалось, что по указу Ея Императорского Величества Военная коллегия провела осмотр и оценку госпитальных казарм, расположенных на Малой Неве на Санкт-Петербургском острове, с привлечением купцов из Контролерной конторы при Комиссариате. По осмотру оказалось, что некоторые казармы годны в перестройку, а другие, «кроме дров», ни на что не годны. По указу годное строение старых деревянных казарм следовало по оценке отдать в Канцелярию от строений и «перевезть к новопостроенным каменным гошпиталям», а негодное, «когда больные из тех казарм переведены будут во оныя генеральные гошпитали,... употребить в дрова к гошпиталю» [23]. В Канцелярии от строений «о том ведать и учинить» по Высочайшему указу. Указ в Комиссариат об этом был послан 18 августа 1725 г. «У сей промемории Ея Императорского Величества печать» [24].

Указ о переводе больных военнослужащих с Санкт-Петербургского острова с Малой Невы в новый камен-

ный госпиталь на Выборгской стороне был исполнен, что подтверждает промемория из Государственной военной коллегии в Канцелярию от строений от 30 марта 1726 г.: «Во оной гошпитали содержатца болные от Военной Сухопутной и Морской коллегии, и для того разделена та гошпиталь пополам» [25]. Однако строительство всего комплекса к тому времени еще не завершилось. Предстояло построить два боковых каменных флигеля, общую госпитальную церковь в центре и выложить фашинами всю прилегающую территорию. Строительство общей госпитальной церкви так и не было завершено окончательно (каждый госпиталь имел свою отдельную церковь). После неоднократных перестроек здания общей госпитальной церкви, в том числе и под анатомический театр (1803), в конечном итоге в этом здании разместили фундаментальную библиотеку Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, которая находится там и поныне.

21 марта 1726 г. по указу Императрицы Екатерины I западная половина каменного госпиталя была передана в «смотрение и отправление» Военной коллегии для проведения дальнейших строительных работ. Теперь обе коллегии, Военная и Адмиралтейская, должны были принимать самое непосредственное участие в ходе строительства с привлечением своих средств, мастеровых, работных людей и солдат [25].

Принимая во внимание эти указы Екатерины I, а также предшествующие указы и распоряжения Петра Великого, следует учитывать, что, помимо госпиталей на Выборгской стороне и на Малой Неве, в Санкт-Петербурге существовали и другие госпитали и лазареты для военнослужащих. Поэтому нельзя исключить того, что с введением в строй на Выборгской стороне нового каменного, современного по тем временам комплекса госпитальных зданий большой вместимости в них могли быть переведены больные из разных лазаретов и госпиталей северной столицы. Этот вопрос требует дополнительного изучения.

На основе архивных документов нами рассмотрены некоторые исторические факты строительства генеральных госпиталей на Выборгской стороне Санкт-Петербурга эпохи Петра Великого. Однако остается еще немало вопросов, порой неожиданных, которые требуют дальнейшего исследования исторических и архивных источников, и делать окончательные выводы и заключения на эту тему пока рано.

Литература

1. Российский государственный исторический архив (РГИА) / Ф. 467. – СПб., 1723. – Оп. 2. – Д. 336. – Л. 548, 548.
2. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1723. – Оп. 4. – Д. 591. – Л. 38, 40, 41.
3. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1723. – Оп. 4. – Д. 591. – Л. 48, 51.
4. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1723. – Оп. 4. – Д. 591. – Л. 52, 53, 56.
5. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1723. – Оп. 2. – Д. 44. – Л. 1392, 1393, 1395.
6. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1723. – Оп. 2. – Д. 44. – Л. 1393.
7. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1724. – Оп. 4. – Д. 592. – Л. 2, 2.
8. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1724. – Оп. 4. – Д. 592. – Л. 9.
9. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1724. – Оп. 4. – Д. 592. – Л. 9.
10. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1724. – Оп. 4. – Д. 592. – Л. 10.
11. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1724. – Оп. 4. – Д. 592. – Л. 11.
12. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1724. – Оп. 4. – Д. 592. – Л. 12, 13.
13. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1726. – Оп. 4. – Д. 591. – Л. 92.
14. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1720. – Оп. 1. – Д. 10в. – Л. 514, 514.
15. РГИА / Ф. 470. – СПб., 1724. – Оп. 5. – Д. 15. – Л. 3.
16. РГИА / Ф. 470. – СПб., 1724. – Оп. 5. – Д. 9. – Л. 44.
17. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1724. – Оп. 2. – Д. 426. – Л. 270 – 272.
18. РГИА / Ф. 470. – СПб., 1724. – Оп. 5. – Д. 11. – Л. 50.
19. РГИА / Ф. 470. – СПб., 1724. – Оп. 5. – Д. 15. – Л. 91, 92.
20. РГИА / Ф. 470. – СПб., 1724. – Оп. 5. – Д. 11. – Л. 62.
21. РГИА / Ф. 470. – СПб., 1724. – Оп. 5. – Д. 15. – Л. 87об, 88.
22. РГИА / Ф. 470. – СПб., 1725. – Оп. 5. – Д. 23. – Л. 61, 61.
23. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1725. – Оп. 4. – Д. 591. – Л. 76.
24. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1725. – Оп. 4. – Д. 591. – Л. 76.
25. РГИА / Ф. 467. – СПб., 1726. – Оп. 2. – Д. 57а. – Л. 67–70, 73–80.
26. РГИА / Ф. 796. – СПб., 1734. – Оп. 35. – Д. 43. – Л. 2.

V.O. Samoilo, N.V. Milasheva

The construction of the general hospitals in the epoch of Peter the Great

Abstract. For our study, we used lots of documentary materials from the collections of the Russian State Historical Archive in Saint Petersburg relating to the construction of an architectural complex of buildings of the general hospitals at the Vyborg Side of the military capital of Russia in the epoch of Peter the Great. All the facts of the history of construction of the general hospitals are confirmed by archival documents, including decrees and orders by Peter I, official documents and protocols of the Chancellery of buildings on the construction of stone buildings of the Admiralty (Marine) and Land military hospitals, reports of the architect D. Trezzini on the construction works, the correspondence of the Chancellery of buildings with the Military and the Admiralty college, documents on the completion of main stages of construction works in the first (eastern) part of the hospital buildings and on the transmission of patients from Admiralty department. Presented: detailed «Description of the stone and wooden buildings of the Hospital at the Vyborg Side, first part...» by D. Trezzini made in 1724, documents on the transfer of this part of the hospital to the Admiralty college, on construction works in the western part of hospital complex (Land military hospital), orders by Catherine I of 1725 on the transmission of patients of military service from old wooden hospital on Malaya Neva to the new stone Land military hospital at the Vyborg Side as well as other historical documents and materials.

Key words: archival documents, stone hospital at the Vyborg Side, construction, orders by Peter I, orders by Catherine I, description of part of hospital by D. Trezzini.

Контактный телефон: 8-921-427-43-20; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Е.А. Казакова, В.Н. Мокроусов

220 лет преподавания ботаники в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (к первому выпуску провизоров)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проведен исторический анализ преподавания ботаники в Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии. Освещены ключевые периоды организации и становления преподавания ботаники в Медико-хирургической академии (позднее в Военно-медицинской академии). Преподавание ботаники в Медико-хирургической академии проводилось со времени её основания (1798 г.). Подготовка специалистов в области фармации началась в 1808 г., когда в Императорской медико-хирургической академии открылось фармацевтическое отделение. Показана роль ботаники как пропедевтической дисциплины для преподавания фармакогнозии (науки о лекарственных растениях). Описана история создания и устройства Аптекарского огорода (первого ботанического сада в Российской Империи) и Ботанического сада при Медико-хирургической академии (1843 г.). В 1860 г. была открыта самостоятельная кафедра ботаники, фитомии и физиологии. Проанализирован вклад многих известных ученых того времени в становление и совершенствование преподавания ботаники в Медико-хирургической академии. Описана методика преподавания ботаники специалистами в области ботаники и фармации. Показана историческая связь ученых-ботаников нескольких поколений, взаимосвязь преподавания ботаники с преподаванием смежных дисциплин в этот исторический период. В 1930 г. кафедра ботаники прекратила самостоятельное существование; курс ботаники преподавался на разных кафедрах. С 1952 г. отдельный курс ботаники упразднен, а ботанический раздел входил как составная часть в курс общей биологии. С 2013 г. по настоящее время в академии проводится подготовка курсантов и студентов по специальности «Фармация». В учебном плане для обучающихся по этой специальности предусмотрено изучение ботаники в виде отдельного курса.

Ключевые слова: история преподавания ботаники, Медико-хирургическая академия, история военной медицины в России, фармацевтические кадры, профессора ботаники, академический ботанический сад, кафедра ботаники Военно-медицинской академии, кабинет ботаники Императорской медико-хирургической академии.

Введение. С 1 сентября 2013 г. в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) после более чем 130-летнего перерыва возобновлено обучение курсантов и слушателей по специальности «Фармация». В системе подготовки провизоров ботаника является общетеоретической базисной дисциплиной и входит в кластер биологических наук. Ботаника нужна для овладения специальной фармацевтической дисциплиной – фармакогнозией; кроме того, она дает будущим провизорам основы биологических знаний, необходимые для понимания и усвоения медико-биологических дисциплин – микробиологии, физиологии человека, биохимии, фармакологии и других. Начиная с курса ботаники, осуществляется формирование у обучающихся компетентности в отношении лекарственных растений, лекарственного растительного сырья и препаратов растительного происхождения. Преподавание ботаники должно обеспечить развитие у обучающихся интереса к своей специальности.

Цель исследования. Изучить организацию преподавания ботаники в Медико-хирургической академии (МХА); выявить наиболее существенные достижения профессоров и сотрудников МХА и ВМА в преподавании ботаники и показать их вклад в подготовку фармацевтических кадров для армии и флота России.

давании ботаники и показать их вклад в подготовку фармацевтических кадров для армии и флота России.

Материалы и методы. Методологическую основу исследования составляют принципы историзма, объективности и системности. Для исторического анализа были использованы документы из архивов кафедры биологии, библиотеки и музея академии.

Результаты и их обсуждение. Преподавание ботаники в МХА проводилось со времени основания академии. Роль ботаники в подготовке военных врачей и фармацевтических специалистов за этот период претерпела значительные изменения.

Историю преподавания ботаники в МХА (позднее в ВМА) условно можно разделить на несколько временных отрезков (периодов).

Первый период – с открытия МХА, т. е. с 1798 по 1860 г.: ботаника преподавалась совместно с «*materia medica*» и другими дисциплинами.

Второй период – с 1860 по 1930 г.: самостоятельная кафедра ботаники.

Третий период – с 1930 по 2013 г.: кафедра ботаники прекратила самостоятельное существование; курс ботаники преподавался сначала на кафедре биологии, а с 1943 по 1952 г. – на кафедре фармации с ботаникой

лекарственных растений. С сентября 1952 г. отдельный курс ботаники упразднен, а ботанический раздел входил как составная часть в курс общей биологии.

Четвертый период – с 2013 г. по настоящее время: в ВМА возобновлена подготовка курсантов и слушателей по специальности «Фармация», воссоздан самостоятельный курс ботаники, который как преподавательская базисная дисциплина вошел в систему подготовки провизоров.

Первый период. При учреждении МХА (1798 г.), преобразованной из Врачебного училища [2], среди первых семи кафедр была создана кафедра ботаники. Учебной базой кафедры был знаменитый Ботанический сад на Аптекарском острове. Ботанику с основания академии и до 1803 г. преподавал профессор Григорий Федорович Соболевский, автор фундаментального труда «Флора Санкт-Петербургской губернии». Эстафету чтения предмета принял у него профессор фармации Т.А. Смеловский. Большое внимание в преподавании ботаники в этот ранний период уделялось демонстрации живых растений, не реже одного раза в неделю назначались ботанические экскурсии. Учебным руководством первоначально служило пособие «Первоначальные основания ботаники» Н.М. Амбодика-Максимовича (1795) (рис. 1), позднее замененное «Философией ботаники» К. Линнея в сокращенном русском переводе Т.А. Смеловского (1800). Доктор медицины и хирургии, академик Т.А. Смеловский был инициатором и организатором при МХА первой в России высшей фармацевтической школы по подготовке провизоров. Его сменил профессор Ф.Х. Стефан (1804 г.), а затем И.Ф. Рудольф

[1]. Профессор Я.В. Петров составил список культивируемых в саду растений.

В 1808–1860 гг. в академии было 3 отделения – медицинское, ветеринарное и фармацевтическое. Ботаника в то время изучалась медиками и фармацевтами на 2-м курсе, а будущими ветеринарами – на 1-м курсе [1]. Заметим, что вплоть до 1817 г. ботаника входила в число выпускных экзаменов.

С 1825 г. ботанику на кафедре ботаники и фармакологии читает профессор Александр Петрович Нелюбин. С 1833 по 1838 г. ботанику преподавал Павел Федорович Горянинов на кафедре естественной истории (зоологии, ботаники, минералогии). Был составлен собственный учебник – «Начальные основания ботаники» профессора П.Ф. Горянинова (1827 г.), рисунок 2 [6].

Началось создание коллекций и гербария (насчитывавшего в 1808 г. 6500 листов), что послужило основой ботанического кабинета [7]. В 1842–1859 гг. ботанический кабинет располагался на 2 этаже в восточной части здания бывшего Сухопутного госпиталя (ныне Большой Сампсониевский пр., д. 1).

Встал вопрос об устройстве нового Ботанического сада – ближе к академии. Впервые этот вопрос поднимался официально в ноябре 1806 года ректором академии И.П. Франком в его проекте преобразования академии. Но к осуществлению этого плана и передаче под разведение сада участка земли, ранее принадлежавшего Морскому госпиталю, приступили



Рис. 1. Титульный лист учебника Н.М. Амбодика-Максимовича «Первоначальные основания ботаники» (1795 г.)

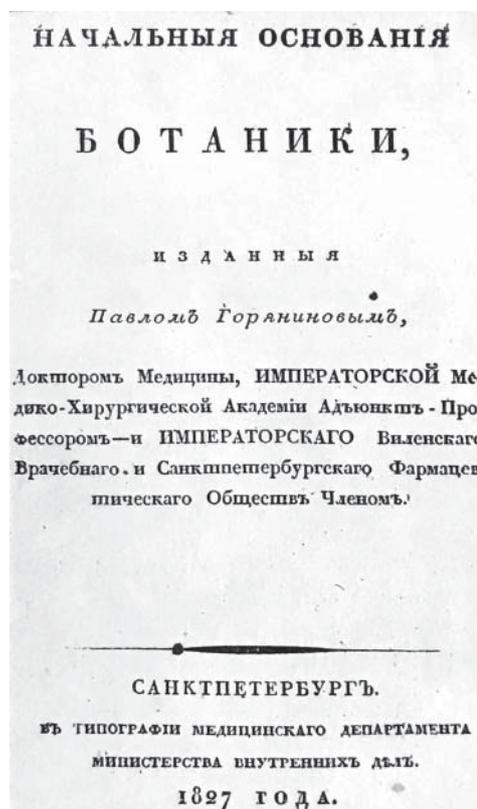


Рис. 2. Титульный лист учебника профессора П.Ф. Горянинова «Начальные основания ботаники» (1827 г.)

только в 1843 г. По результатам доклада военного министра, император Николай I разрешил устройство академического сада [4]. Заведование садом поручается садовнику.

В курсе ботаники тогда изучали «органологию растений в отношении анатомическом, гистологическом, химическом, физиологическом и патологическом, с показом организации растений на рисунках и свежих растениях, терминологию и частную ботанику». Для упражнения в определении растений использовались сады: академический, Императорский ботанический, Таврический, а также экскурсии в загородные места; кроме того, и академическая библиотека. По окончании курса каждый студент составлял описание одного или двух растений [1].

Второй период. Самостоятельная кафедра ботаники, фитомии и физиологии была открыта в сентябре 1860 г. Профессором на эту кафедру первоначально был выбран Л.И. Вейс. С 1862 г. ботанику читал А.С. Фаминцын. Его лекции часто сопровождались демонстрациями. В разное время на кафедре преподавали видные профессора К.Е. Мерклин (пополнивший коллекцию микропрепаратами), А.Ф. Баталин, И.П. Бородин, В.К. Варлих.

Важным событием в жизни кафедры в этот период стало строительство на Боткинской улице нового здания, заложенного по проекту военного инженера В.Ф. Андриевского и целиком отведенного под

кафедру (рис. 3). Здесь разместился ботанический кабинет и находилась большая аудитория. Южный фасад здания был целиком занят оранжереей (рис. 4). Строительство было закончено в конце 1865 г., и 7 января 1866 г. профессор Карл Евгеньевич Мерклин уже читал очередную лекцию в новом помещении [8].

Двухэтажное здание оранжереи выстояло, несмотря на все перипетии времени, и было отреставрировано как объект культурного наследия с сохранением его первоначального внешнего облика (ныне ул. Боткинская, д. 10).

После ухода К.Е. Мерклина в отставку кафедру ботаники ненадолго (1878–1880) занял Иван Парфеньевич Бородин. Однако в 1880 г. он был снят с должности в связи с закрытием двух первых курсов в академии. В 1881 г. фармацевтическое отделение было упразднено [5].

Младшие курсы были вновь открыты в 1884 г., и на кафедру был избран Александр Федорович Баталин, занимавший ее вплоть до 1893 г. Временной отрезок с 1884 по 1893 г. являлся, несомненно, периодом расцвета деятельности кафедры и в организации учебного процесса, и в развитии научной работы. С 1884 – 1885 учебного года ботаника преподавалась на двух подготовительных курсах. На младшем излагалась анатомия, морфология и систематика растений, на старшем – физиология растений, бактериология и учение о патогенных грибах [1].

Лекционный курс по ботанике, разработанный А.Ф. Баталиным специально для слушателей ВМА, отличался глубиной содержания и ясностью изложе-

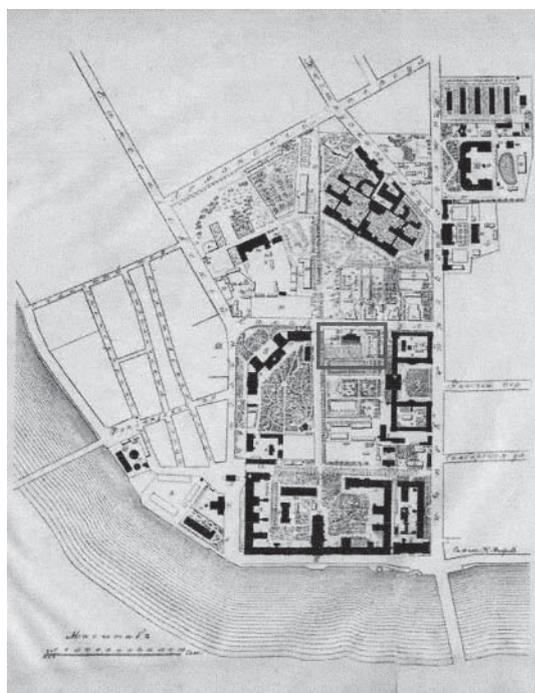


Рис. 3. План Императорской медико-хирургической академии. 1898 г. Опубликовано: «История Императорской военно-медицинской (бывшей медико-хирургической) академии за 100 лет: 1798–1898». – СПб., 1898. Вклейка. Ботаническая лаборатория с оранжереей обозначена на плане по ул. Самарской (ныне – Боткинской)



Рис. 4. Здание ботанической лаборатории. Внутренний вид оранжереи. Ок. 1898 г. Выпускной альбом ВМА за 1899 г.

ния. В лекциях по анатомии и морфологии растений были отражены новейшие данные того времени. При описании анатомического строения той или иной ткани или органа он стремился охарактеризовать их происхождение, их физиологическую функцию. Аналогично он поступал и при морфологическом описании отдельных органов растения. При этом он акцентировал внимание на большой пластичности формы растения в зависимости от условий окружающей среды, подтверждая это фактическими данными. Изучение систематики растений А.Ф. Баталин начал с рассмотрения общих вопросов классификации растений, давал представление об искусственных и естественных системах. Несмотря на сжатый объем раздела «Физиология растений» лекционного курса, он отличался стройностью и ясностью изложения. Большим достоинством этого раздела являлось то, что отдельные физиологические процессы рассматривались в нем в связи с конкретными условиями существования растений. Большим достижением А.Ф. Баталина была организация практических занятий.

В 1893 г. профессор Иван Парфеньевич Бородин повторно возглавил кафедру ботаники и оставался в этой должности вплоть до 1899 г. Ботаника при профессоре Бородине преподавалась на первых двух курсах. На первом курсе излагались морфология растений, основы систематики и анатомии растений; на втором – физиология растений, споровые растения (особенно грибы).

На лекциях и практических занятиях И.П. Бородин демонстрировал наглядные пособия: таблицы, рисунки, атласы, фотোগраммы, модели цветков. Иван Парфеньевич творчески относился к учебному процессу, скрупулезно продумывал все детали лекционного материала и его иллюстративного сопровождения. И.П. Бородин впервые предложил на практических занятиях, проводившихся зимой, определять растения по гербарным образцам и фиксированному в спирте материалу. Теперь этот метод ведения занятий является общепринятым.

Признанием пользовались учебники И.П. Бородина – знаменитые в ту эпоху «Краткий учебник ботаники» (1899 г., к 1930 году выдержал тринадцать изданий) и «Курс анатомии растений» (выдержал пять изданий – в 1888, 1900, 1904, 1910, 1938 гг.).

Третий период. Кафедра просуществовала до 1930 г., после чего слилась с кафедрой биологии. С 1931 по 1935 г. лекции по ботанике в ВМА читал Афанасий Николаевич Данилов – профессор Ботанического института, ботаник и физиолог растений.

В ботаническом разделе программы 1933–1934 гг. было 2 лекции («Фотосинтез и его значение для всего органического мира» и «Основы систематики растений») и 6 лабораторных занятий: 1. Слоевищные растения. 2. Мхи. 3. Папоротникообразные растения. 4. Размножение семенных растений. 5. Эволюция растений. 7. Определение растений.

С 1935 по 1941 г. лекции по ботанике читал Владимир Иванович Полянский, руководивший ботани-

ческим отделом в академии [3]. В 1937 г. он опубликовал «Краткое руководство по ботанике». В 1944 г. Владимир Иванович получил звание профессора.

В 1941 г. в связи с сокращением штатов раздел ботаники в курсе общей биологии был ликвидирован, а ВМА эвакуирована из блокадного Ленинграда в Самарканд. Постановлением Государственного комитета обороны № 2539 от 25 ноября 1942 г. в Самарканде была сформирована кафедра фармации с ботаникой лекарственных растений. Занятия на этой кафедре начались в сентябре 1943 г., где и возобновилось преподавание ботаники в период с 1943 по 1945 г.

С 1947 г. по 1963 г. в ВМА ботанику на кафедре биологии и паразитологии преподавал Семен Ефимович Шпилень. Он защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук, получил в 1952 г. звание доцента, последняя должность в академии – старший преподаватель. С.Е. Шпилень проводил занятия по ботанике для курсантов и слушателей объемом около 18 ч (без отдельного зачета), 4 ч из которых были лекционными, 14 ч – лабораторные занятия, на которых изучались гербарии и микропрепараты. Кроме того, в практические занятия входила тема выживаемости в экстремальных условиях. С.Е. Шпилень написал книгу «Азбука природы: лекарственные растения» (1983). В парке академии Семен Ефимович разбил небольшой аптекарский огород.

С уходом С.Е. Шпилени (в особенности с 1970 г.) ботаническая тематика в курсе биологии была свернута. Аптечный огород был изъят из ведения кафедры, а его территория была передана в подразделение «Цветоводство». С этого времени сотрудники и курсанты на этом участке не работали, живые аптечные коллекции были заменены декоративными растениями.

В 1983 г. в связи с капитальным ремонтом здания кафедры и переездом кафедры биологии (с ул. акад. Лебедева, д. 4 в помещения на Клинической ул., д. 6) усилиями доцента Игоря Карповича Теравского были подготовлены отдельные стенды по съедобным, ядовитым и лекарственным растениям, отличающиеся высокой оформительской эстетикой. Большинство материалов были подготовлены И.К. Теравским и старшим лаборантом Марией Александровной Нуждиной, имевшими опыт подобной работы с довоенных времен. Практически заново был создан ботанический класс. Занятия в нем с особым интересом воспринимались курсантами, врачами-гигиенистами, эпидемиологами, терапевтами и другими специалистами.

С начала 1980-х гг. при участии доцента Дмитрия Тарасовича Жоголева и старшего лаборанта Антонины Ивановны Юркиной в течение 5 лет активно создавались гербарные коллекции. В 1982 г. небольшой ботанический раздел еще сохранялся в курсе биологии. Тема лабораторного занятия по общей биологии на первом курсе факультетов подготовки

врачей «Высшие растения. Основные свойства живого» была утверждена начальником кафедры биологии и паразитологии Валентином Петровичем Щербиной. Целью занятий было ознакомление слушателей с основными свойствами высших растений, выяснением их хозяйственного и медицинского значения.

В 1985 г. по инициативе доцента Д.Т. Жоголева было организовано выездное практическое занятие в учебном центре на базе ВМА в г. Красное Село по изучению с курсантами и слушателями лекарственных, съедобных и ядовитых растений Северо-Запада России в рамках исследования выживания в экстремальных условиях. Такие выезды продолжались до 1993 г., затем занятия по изучению лекарственных, съедобных и ядовитых растений продолжились на кафедре биологии вплоть до 2010 г.

До 2010 г. отдельные вопросы ботанического раздела сохранялись в курсе биологии. На занятиях при изучении раздела «Биология клетки» рассматривались отдельные микропрепараты и устанавливались различия растительной и животной клетки. С 90-х гг. XX в. до 2010 г. на кафедре биологии для курсантов, изучающих лечебное дело, гербарии лекарственных растений были вынесены в практическую часть экзамена по биологии.

Четвертый период. В 2013 г. в ВМА возобновлена подготовка курсантов и слушателей по специальности «Фармация». Данная дисциплина (объемом 10 учебных единиц) входит в базовую часть математического и естественнонаучного цикла, изучается во 2-м и 3-м семестрах; по дисциплине предусмотрен экзамен. С 2013 г. при непосредственном участии доцента Казаковой Елены Альбертовны на кафедре биологии возрожден курс ботаники, который не преподавался с 1930 г., что потребовало существенного обновления материально-технической базы и подготовки новых для кафедры учебно-методических комплексов по двум дисциплинам по специальности 33.05.01 «Фармация». Созданы учебно-методические комплексы по дисциплинам «Ботаника» (252 ч) и «Полевая практика по ботанике» (72 ч); разработаны программы, тематические планы.

Преподавание ботаники в ВМА усилилось созданием группы энтузиастов – Е.А. Казаковой, Н.И. Петруняк, А.А. Ливановой. Они в короткий срок разработали цикл лекций и практических занятий по этим дисциплинам. Ежегодно организуются экскурсии в Ботанический сад им. Петра Великого и в Государственный природный комплексный заказник «Лебяжий» для курсантов, слушателей и студентов. Ежегодно проводится выезд курсантов и слушателей в учебный центр ВМА на летнюю полевую практику, которая служит для успешного закрепления полученных теоретических знаний практическими умениями. Летняя практика по ботанике призвана показать обучающимся многообразие растений в их естественной среде обитания и научить ориентироваться в этом многообразии.

В 2018 г. к 220-летию академии после многолетнего перерыва состоялся первый выпуск провизоров.

13 октября 2018 г. прошла акция, приуроченная к юбилею ВМА, – небольшой участок исторического парка академии был отдан под посадку лекарственных растений, кустарников и цветов. Символическую грядку вскопали сразу несколько заведующих кафедрами ВМА. Первые растения посадили представители командования и профессорско-преподавательского состава академии. Об истории становления подготовки фармацевтических кадров в России, неотъемлемой частью которой является ботаника, всегда будет напоминать небольшой аптекарский садик в историческом парке ВМА.

Выводы

1. Преподавание ботаники в Медико-хирургической (позднее Военно-медицинской) академии имеет глубокие исторические корни.

2. В Медико-хирургической (позднее – Военно-медицинской) академии преподавание ботаники прошло четыре этапа становления: первый этап – 1798–1860 гг.; второй этап – 1860–1930 гг.; третий этап – 1930–2013 гг.; четвертый этап – с 2013 г. по настоящее время.

3. На первом этапе были осуществлены дифференциация курса «*materia medica*» и выделение курса ботаники в самостоятельную учебную дисциплину.

4. На втором этапе была сформирована структура преподавания ботаники, основное назначение которой – пропедевтика курса фармакогнозии. Содержание курса составляли основы систематики и анатомии растений.

5. На третьем этапе в условиях создания курса общей биологии структура естественнонаучного цикла с обособленными курсами ботаники и зоологии была разрушена. Начальные сведения по ботанике были включены в курс общей биологии.

6. На четвертом (современном) этапе ботаника играет важную роль в подготовке провизоров как пропедевтическая дисциплина для курса фармакогнозии.

Литература

1. Бородин, И.П. Исторический очерк кафедры ботаники в Императорской Военно-медицинской академии (1798–1898) / И.П. Бородин. – СПб.: Тип. М-ва внутр. дел, 1898. – 40 с.
2. Будко, А.А. Военно-медицинская академия в контексте истории медицины России XVIII века / А.А. Будко // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 4. – С. 246–250.
3. Два века преподавания ботаники в Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии // Мат. юбил. научн.-практ. конф., посвящ. 200-летию кафедры биологии им. акад. Е.Н. Павловского «Актуальные вопросы медицинской биологии и паразитологии». – СПб.: ВМА, 2009. – С. 48–49.
4. История Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет. 1798–1898 / под ред. Н.П. Ивановского. – СПб.: Тип. М-ва внутр. дел, 1898. – 828 с.
5. Мирошниченко, Ю.В. Вклад Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии в развитие фармации и системы медицинского снабжения (к 215-й годовщине образования

- Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова) / Ю.В. Мирошниченко [и др.] // Вестн. Росс. воен-мед. акад. – 2013. – № 4. – С. 247–251.
6. Приложение к Истории Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет. 1798–1898 / под ред. Н.П. Ивановского. – СПб.: Тип. М-ва внутр. дел, 1898. – С. 331.
7. Прозоров, Г.М. Академические акты. Материалы для истории Императорской Санкт-Петербургской Медико-хирургической академии, в память 50-летия ее собранные / Г.П. Прозоров. – СПб.: Тип. М-ва внутр. дел, 1850. – 42 с.
8. Столетие военного министерства: 1802–1902 гг. Императорская военно-медицинская (Медико-хирургическая) академия: исторический очерк. Ч. 1. До царствования Императора Александра II. Ч. 2. До 1902 г. включительно / Г.Г. Скориченко. – СПб.: Синод. тип., 1902. – 506 с.

E.A. Kazakova, V.N. Mokrousov

220 years of teaching botany in the Military medical academy named by S.M. Kirov (to the first issue of pharmacists)

Abstract. A historical analysis of the teaching of botany in the Military Medical (Medico-Surgical) Academy was conducted. The key periods of the formation and development of teaching botany in the Medico-Surgical Academy, then in the Military Medical Academy are highlighted. The teaching of botany in the Medico-Surgical Academy has been conducted since the foundation of the Academy (1798). The training of specialists in the field of pharmacy began in 1808, when a pharmaceutical department was opened at the Imperial Medical-Surgical Academy. The role of botany as a propaedeutic discipline for teaching pharmacognosy (the science of medicinal plants) is shown. The history of the creation and design of the Pharmaceutical Garden (the first botanical garden in the Russian Empire) and the Botanical Garden at the Medical-Surgical Academy (1843) is described. In 1860, an independent department of botany, phytomy and phytophysiology was opened. Analyzed the contribution of many famous scientists of the time in the formation and improvement of the teaching of botany in the Medical-Surgical Academy. The technique of teaching botany by specialists in the field of botany and pharmacy is described. The historical connection of botanist scientists of several generations, the relationship of teaching botany to teaching related disciplines in this historical period is shown. In 1930, the Department of Botany ceased to exist independently; The course of botany was taught in different departments. Since 1952, a separate course of botany has been abolished, and the botanical section was included, as a component, in the course of general biology. From 2013 to the present, the Academy has been training cadets and students in the specialty «Pharmacy». The curriculum for students in this specialty provides for the study of botany in the form of a separate course.

Key words: history of teaching botany, Medical-Surgical Academy, history of military medicine in Russia, pharmaceutical personnel, professor of botany, Academic Botanical Garden, Department of Botany of the Military Medical Academy, Botany Office of the Imperial Medical-Surgical Academy.

Контактный телефон: +7-921-309-18-49; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

И.Д. Косачев, С.Я. Ивануса,
П.Н. Зубарев, К.Р. Хозин

Сын священника Е.И. Богдановский — выдающийся хирург, учёный, педагог

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматриваются основные научные педагогические и практические вехи Е.И. Богдановского – выдающегося хирурга Императорской медико-хирургической академии. Евстафий Иванович был разносторонним хирургом и ученым, успешно оперировал известного художника-баталиста В.В. Верещагина, поэта Н.А. Некрасова, лечил С.П. Боткина, императора Александра II. Е.И. Богдановскому принадлежит ряд работ по онкологии, урологии, травматологии и пластической хирургии. Он первым сформулировал основные требования к костно-пластическим операциям, а также разработал резекции коленного, плечевого, локтевого, лучезапястного, фаланго-метакарпального и тазобедренного суставов. Из хирургической научной школы профессора Е.И. Богдановского вышла плеяда крупных ученых и хирургов: С.П. Коломнин, Н.А. Круглевский, М.С. Субботин, В.А. Ратимов, Л.Л. Левшин, А.С. Бельцов, А.Х. Ринек, В.В. Максимов (профессор Варшавского университета), И.А. Праксин (профессор Казанского университета), А.Д. Павловский (профессор Киевского университета). Е.И. Богдановский оперировал крайне медленно, в своих действиях он старался исходить не из интересов «оператора, его ассистентов и присутствующих студентов», а из интересов больного. Его девиз: «Не нанести вреда, если не можешь принести пользу». В 1880 г. профессор Е.И. Богдановский был удостоен звания академика, а в 1884 г. ему были присвоены титул тайного советника и звание заслуженного профессора Императорской военно-медицинской академии.

Ключевые слова: Евстафий Иванович Богдановский, костно-пластические операции, Императорская медико-хирургическая академия, оперативная хирургия, урология, «каменная болезнь».

В XIX столетии в становлении и развитии отечественной хирургии принимала участие плеяда замечательных ученых: Н.И. Пирогов, С.П. Боткин, А.А. Китер, П.А. Дубовицкий, П.П. Заблоцкий-Десяковский, П.П. Пелехин, Н.В. Склифосовский, М.С. Субботин и другие. К этому созвездию имен по праву относятся имя выдающегося ученого и создателя Санкт-Петербургской школы хирургов Е.И. Богдановского [22, 23, 24].

Евстафий Иванович Богдановский родился 20 сентября 1833 г. в селе Подолково Мстиславского уезда Могилевской губернии в семье протоиерея. Окончив Могилевскую духовную семинарию, он в 1853 г. поступил в Императорскую Санкт-Петербургскую медико-хирургическую академию «казеннокоштным студентом». Способный и трудолюбивый юноша все годы был лучшим учеником. На первых курсах много занимался анатомией, которую преподавал талантливый ученик Н.И. Пирогова – прозектор Платонов, а на старших курсах увлекся хирургией, которую преподавал ученик Н.И. Пирогова – профессор П.Ю. Неммерт. В 1858 г. Е.И. Богдановский окончил академию и был награжден золотой медалью и именной премией академика И.Ф. Буша, а имя его было занесено на мраморную доску.

После окончания академии Е.И. Богдановский был зачислен во Врачебный институт для усовершенствования врачей и подготовки научно-педагогических кадров и прикомандирован ко 2-му Военно-сухопутному госпиталю. Свою специализацию по хирургии

Е.И. Богдановский начал под руководством профессора А.А. Китера – ученика и соратника великого Н.И. Пирогова. А.А. Китер в том время был руководителем кафедры госпитальной хирургии академии. Е.И. Богдановский, помимо хирургии, занимался хирургической анатомией под руководством профессора М.А. Фаворского, готовил для его лекций препараты и исполнял у него должность прозектора. Он быстро стал отличным оператором и ближайшим помощником А.А. Китера в его клинической практике. Как и Н.И. Пирогов, Богдановский занимался также экспериментальными исследованиями и выполнил ряд важных научных работ [21, 22, 25].

В 1861 г. Е.И. Богдановский защитил докторскую диссертацию «О резекциях локтевого сочленения» [8]. Подробный и весьма положительный отзыв на неё дали профессора А.А. Китер и П.П. Заблотский-Десятовский. Отзыв двух авторитетных хирургов – учеников Н.И. Пирогова свидетельствовал о научной и практической ценности этого капитального труда. Е.И. Богдановский блестяще выдержал все испытания и стал доктором медицины и хирургии. Его диссертация получила высокую оценку медицинской общественности.

Молодого учёного направили в двухгодичную зарубежную командировку [30]. Он работал в клиниках Вены и Берлина, Парижа и Лондона, которые возглавляли известные хирурги Л. Диттель, Б. Лангенбек, И. Вильямс, О. Нелатон, Ш. Рише, Фергюсон. Он долгие



Профессор Евстафий Иванович Богдановский (1884)

время работал у знаменитого Р. Вирхова, постигая новую тогда технику микроскопических исследований, а под руководством Й. Гиртля совершенствовался в хирургической анатомии. В зарубежных клиниках и лабораториях Е.И. Богдановский выполнил ряд интересных работ, например о лечении варикозной болезни нижних конечностей [4, 5, 13, 14].

В 1863 г. Е.И. Богдановский вернулся в Петербург с весьма обширным запасом научных сведений и отличной практической подготовкой. В сентябре этого же года он был избран адъюнкт-профессором академии по кафедре хирургической академической клиники, начал читать хирургическую анатомию студентам 4-го курса и руководить занятиями студентов 5-го курса по оперативной хирургии [29]. Одновременно Е.И. Богдановский продолжал свои научные исследования и в течение 1863–1867 гг. опубликовал ряд научных статей: «О резекциях коленного сустава» [7], «Об отношении фиброидов к саркомам» [10], «Учение о резекциях сочленений» [17]. В 1867 г. Конференция академии поручила Е.И. Богдановскому чтение курса лекций на кафедре оперативной хирургии, где он был избран экстраординарным профессором и получил учёное звание профессора. Незадолго до этого события он представил академической Конференции исторический очерк развития оперативной хирургии и программу преподавания этой науки. Доклад был очень высоко оценен известными профессорами академии и свидетельствовал о большой эрудиции автора.

В 1867 г. профессор Е.И. Богдановский был избран руководителем кафедры теоретической хирургии, при которой не было клиники. Он обратился к Конференции академии с просьбой о предоставлении ему

палаты в хирургическом стационаре и кабинета для научной работы, но ходатайство его не имело успеха. Однако уже в марте 1868 г. Е.И. Богдановский был избран ординарным профессором новой кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, став её первым официальным руководителем. При кафедре было госпитальное хирургическое отделение. Одновременно он продолжал возглавлять кафедру теоретической хирургии до 1869 года [19].

Высочайшим повелением Государя Императора 29 августа 1869 г. в Императорской медико-хирургической академии впервые были организованы курсы усовершенствования военных врачей сроком на 1 год. Профессор А.А. Китер и Е.И. Богдановский составили учебную программу теоретических и практических занятий с военными врачами. С целью повышения уровня их подготовки Е.И. Богдановский добился увеличения числа гражданских мест в хирургических отделениях военного госпиталя.

В сентябре 1870 г. Е.И. Богдановский возглавил кафедру госпитальной хирургии, основанную в 1841 г. Н.И. Пироговым, и был бессменным ее руководителем до конца своей жизни (1888 г.) В настоящее время это кафедра и клиника факультетской хирургии им. С.П. Федорова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова [30].

Евстафий Иванович обладал высочайшим педагогическим мастерством. Его клинические лекции всегда привлекали слушателей строгой логикой изложения, точностью терминологии и доказательностью при разборе любого патологического состояния. Лекции, тщательно записанные прилежными студентами, были опубликованы в 1887 г. в двухтомном сборнике «Записки по клинической хирургии» (первый выпуск содержал 51 лекцию). В течение нескольких лет они были чуть ли не единственным руководством при проведении занятий на кафедре госпитальной хирургии. Его современники считали, что Е.И. Богдановский не обладал красноречием, но его лекции отличались строго научным и логическим направлением, поразительной ясностью и при сжатом изложении – богатством содержания. Даже его противниками они признавались классическими как по форме, так и по содержанию и были понятны слушавшим их [2, 3].

Е.И. Богдановский был отличным педагогом, повседневно воплощающим в жизнь пироговский принцип клинического преподавания всех разделов хирургии. Студенты любили и почитали его за простое, тёплое и внимательное отношение к болящему солдату или простолюдину, ценили его строгое отношение к возложенным на себя обязанностям профессора и клинициста.

Евстафий Иванович был прямым и очень принципиальным человеком. В Конференции академии он вел себя весьма самостоятелно и решительно, многократно вел горячую полемику с профессорами Конференции. Во время Русско-турецкой войны 1877–1878 гг. Е.И. Богдановский работал в военных госпиталях в районе Кишинева – Яссы в качестве консультанта-

хирурга от общества Красного Креста. Он успешно оперировал известного художника-баталиста В.В. Верещагина, получившего ранение во время боя минного катера «Шутка» с турецким пароходом в июне 1877 г. Кроме того, Е.И. Богдановский в присутствии генерала М.И. Драгомирова вступил в дискуссию с самим Н.И. Пироговым. В споре с великим хирургом ему удалось отстоять свое мнение о поставленном диагнозе, а пострадавший, о котором шла речь, избежал грозившей ему ампутации нижней конечности.

Е.И. Богдановский первым сформулировал основные требования к костно-пластическим операциям: 1) максимальное соответствие трансплантата величине и форме костного дефекта, куда он пересаживается; 2) полная неподвижность костных фрагментов и прочная фиксация пересаженного трансплантата; 3) обстоятельства, которые способствуют заживлению, если не всей, то большей части раны первичным натяжением. Выполнение этих требований, как показал опыт, во многом способствовало развитию костной трансплантации. Он сделал важный вывод, что, «оставляя надкостную плеву (т. е. надкостницу – прим. автора), если только она не расстроена, можно удалить и более значительную часть суставных концов, не рискуя получить непрочный и слишком подвижный сустав». Он тщательно разбирал возможные осложнения после вмешательства на костях (такие как пиемия, эмболический процесс и др.) и показывал, что опасения по поводу их развития нередко преувеличены. Он установил показания к резекции локтевого сустава и проанализировал механизм восстановления движений предплечья после резекции локтевого сустава. Вопрос этот был в то время совершенно неисследованным [8].

«Для соединения краёв раны рекомендовал швы из тонкой железной или медной проволоки вместо шёлка. Медную проволоку предварительно прокаливали, «чтобы сделать ее мягкой и стерильной»... Преимущество металлических швов состоит в том, что они менее раздражают края раны сравнительно со швами из ниток и могут быть оставляемы в ране на более продолжительное время. Металлические швы дольше могут быть не снимаемы, что весьма важно при заживлении раны после резекции», – утверждал Е.И. Богдановский [8].

В последующие годы Евстафий Иванович разработал резекции и других суставов: тазобедренного, плечевого, лучезапястного, фаланго-метакарпального. «По своему значению и цели резекция сочленений принадлежит к числу первостепенных хирургических пособий». Он анатомически исследовал сращения между бедренной и большеберцовой костями после резекции коленного сустава и изложил условия, необходимые для сохранения движений нижней конечности после этой операции. Выделив показания к резекции, подробно описал технику операции и последующее лечение, обращая внимание на возможные осложнения. В обобщающей монографии «Учение о резекциях сочленений» [17] Е.И. Богдановский подчеркивал, что «резекции суставов часто позволяли избежать ампутации конечностей». Редактор журнала «Нормальная и

патологическая гистология и клиническая медицина» профессор М.И. Руднев работу «Патологоанатомические изменения в коленном суставе и фунгозное воспаление тазобедренного сустава» назвал «перлом, украшающим журнал» [18].

Е.И. Богдановский был разносторонним хирургом и учёным, ему принадлежит ряд работ по онкологии, урологии, травматологии, пластической хирургии. Многие из них представляют научную ценность и актуальны до настоящего времени. Он часто использовал метод экспериментального изучения, как это делал Н.И. Пирогов. Став заведующим госпитальной хирургической клиникой, он прежде всего организовал при ней экспериментальную лабораторию. В своей работе «Лечение варикозных опухолей на нижних конечностях впрыскиванием раствора полуторахлористого железа» Е.И. Богдановский привёл материал экспериментального изучения предложенного им метода с детальным анализом патолого-анатомических изменений в стенках кровеносных сосудов [6].

Е.И. Богдановскому принадлежит ряд работ по онкологии. Так, в работе «О стрельчатом прожигании и хирургическом его употреблении» [9] он анализирует патолого-анатомические изменения в ранах, оставшихся после применявшегося тогда удаления опухолей каустическими средствами (хлористым цинком), и определяет показания и противопоказания к применению этого метода лечения. В статье «Об отношении фиброидов к саркомам» [10] Е.И. Богдановский писал о результатах гистологического исследования развития и строения этих опухолей и описывал свои наблюдения о злокачественном перерождении фиброидов, указывая, что точное распознавание их у больных возможно лишь при микроскопическом исследовании. В «Записках по клинической хирургии» [3] он подробно разбирал различные доброкачественные и злокачественные опухоли: фибромы, миомы, рак грудной железы, опухоль глазницы, ангиомы, рак губы и кожи, саркомы верхней челюсти и бедра, аденомы, а также метастатические опухоли. Характерно, что Е.И. Богдановский выступал за активное и радикальное лечение опухолей, разумеется, с учётом показаний к операции. Описывая, например, саркому лопатки, он указывал: «Лечение – одно: удалить, возможно, совершеннее всю опухоль и, если потребуется, то и часть scapulae». «Что касается лечения, – писал он об изъязвившемся раке, – то никакие прижигания не могут помочь в данном случае, ввиду чего следует, не жалея здоровой ткани, вырезать всё, что поражено новообразованием» [9, 10].

Е.И. Богдановский внёс значительный вклад в развитие отечественной урологии. Он многие годы тщательно и подробно изучал мочекаменную болезнь и выполнил свыше 150 операций по поводу камней мочевого пузыря. Итоги этой работы он подвёл в монографии «О каменной болезни» [5], вызвавшей большой интерес у отечественных и зарубежных хирургов. Это первый том из шести томов монографии «Клиническая хирургия». Он всесторонне проанализировал показания к операции у всех больных, лечившихся в

госпитальной хирургической клинике, рассмотрел вопросы клинического распознавания камней мочевого пузыря, описал применявшиеся способы оперативного лечения. Характерно, что Е.И. Богдановский выступал за применение при хирургическом лечении камней мочевого пузыря операции бокового промежностного сечения, отдавая ей явное предпочтение перед операцией так называемого высокого (надлонного) сечения. По мнению Н.А. Круглевского, «один этот труд давал ему право на европейскую известность». Преждевременная смерть не позволила осуществить намеченный грандиозный план: он успел отредактировать и подготовить к печати лишь второй выпуск – «О патологических новообразованиях». В «Записках по клинической хирургии» [2,3] Е.И. Богдановский описал диагностику и оперативное лечение таких урологических заболеваний, как болезни предстательной железы, стриктуры мочеиспускательного канала и др.

Ему принадлежат интересные наблюдения об аневризмах артерий, о фунгозном воспалении тазобедренного сустава, о травмах костей конечности и черепа. Широкий кругозор и энциклопедическую образованность по хирургии показали опубликованные в «Военно-медицинском журнале» обзоры Е.И. Богдановского «Об успехах теоретической хирургии за 1863–1864 гг.» [11] и «Обзор успехов хирургической патологии и оперативной хирургии за 1865–1866 гг.» [12].

Вслед за Н.И. Пироговым, утвердившим в отечественной медицине анатомио-физиологическое клиническое направление, Е.И. Богдановский ввёл в хирургическую науку и практику новую тогда «хирургическую патологию» (в то время многие называли её «патологическим направлением в хирургии»). Богдановский отлично знал патологическую анатомию, владел методами микроскопического и микрохимического анализа. Он сумел описать «очное понимание сущности и развития хирургических заболеваний в разнообразных тканях человеческого организма... Он был первым профессором клинической хирургии, давшим широкое применение микроскопическому анализу при обосновании диагноза сложных заболеваний» [32].

На важность патологии в хирургии нередко указывал Н.И. Пирогов: именно он организовал в Медико-хирургической академии наряду с анатомическим институтом кабинет патологической анатомии. Е.И. Богдановский продолжил дело, начатое Н.И. Пироговым. Этому способствовал его интерес к общей патологии, к патолого-анатомическим исследованиям, появившийся еще при изучении трансплантации костей и резекции суставов и особенно окрепший в лаборатории Вирхова. «Вместо господствовавшего тогда грубого аналитического направления, – писал историк медицины Л.Я. Скороходов, – Богдановский ввел чисто патологическое, и тогда теоретическая хирургия превратилась в хирургическую патологию» [33].

Е.И. Богдановский был искусным выдающимся диагностом и хирургом. Особенно ему удавались

пластические, в том числе костно-пластические операции. Например, из 23 проделанных им сложных операций резекции верхней челюсти лишь одна окончилась летально (4,3%). В те же годы у знаменитого Лангенбека из 23 подобных операций умерло 8 (32%), а у Бильрота из 27 – 7 (26,9%). Именно в России в клинике Е.И. Богдановского впервые произведены экстирпация гортани, операция резекции выходной части желудка при раке с благоприятным исходом [4].

Однако Е.И. Богдановский далеко не всегда выступал за активные хирургические вмешательства, он был скорее хирургом консервативного направления. «Оперативное вмешательство, считал он, должно основываться только на твёрдых, определённых показаниях». К скальпелю, по его мнению, следовало прибегать только или в крайних безотлагательных случаях, или же когда от терапевтического лечения нельзя было ожидать пользы. В своей хирургической деятельности Е.И. Богдановский руководствовался девизом: «Sinonprodest, neposeas» – «Не наноси вреда, если не можешь принести пользы». Современники называли его «хирургом-консерватором, разумно-осторожным оператором» [29].

Е.И. Богдановский оперировал крайне медленно, в своих действиях он старался исходить не из интересов «оператора, его ассистентов и присутствующих студентов», а из интересов больного.

Е.И. Богдановский был чрезвычайно популярным клиницистом. Он лечил поэта Н.А. Некрасова и оперировал его вместе с приехавшим в Петербург Т. Бильротом. У поэта было обнаружено «раковое образование толстой и прямой кишок, прорастающее в соседние органы и нарушающее отход каловых масс. Операция – колостомия левой поясничной области – длилась 25 минут». Н.А. Некрасов хорошо перенес хирургическое вмешательство, на третий день после операции колостома стала функционировать. Лечил он и своего коллегу – видного терапевта С.П. Боткина, многих других известных лиц. 1 марта 1881 г. Богдановского вызывали к тяжело раненому императору Александру II, но помочь ему Е.И. Богдановский не смог [35].

В 1880 г. профессор Е.И. Богдановский был удостоен звания академика, а в 1884 г. ему были присвоены титул тайного советника и звание заслуженного профессора Императорской военно-медицинской академии.

В 1883 г. Общество русских врачей в Санкт-Петербурге под председательством С.П. Боткина торжественно праздновало 50-летний юбилей профессора Е.И. Богдановского. Многочисленные речи, произнесенные на этом заседании, адреса, поднесенные юбиляру, и статьи, появившиеся в медицинской и общей печати, единодушно характеризовали его как замечательного научного деятеля, педагога и хирурга. Педагогическая деятельность Евстафия Ивановича была лучше всего охарактеризована в «Медицинском вестнике»: «Медицинская академия обязана профессору Богдановскому совершенным изменением в преподавании того раздела хирургии, который по тогдашнему времени назывался теоретической хирургией. Благодаря ему теоретическая

хирургия перестала даже по имени существовать в академии, и место ее заняла хирургическая патология, преподавание которой ведется демонстративно и отчасти экспериментально» [20, 36].

15 января 1884 г. Общество русских врачей отмечало юбилей 25-летней деятельности Е.И. Богдановского. В зал общины Красного Креста, где состоялось торжественное заседание, юбиляра ввел председатель общества С.П. Боткин: «Дорогой товарищ! Как ни высока для общественного деятеля та награда, которую он получает в виде приветствия целой корпорации, в виде общего признания его заслуг, но, конечно, не ввиду этой награды трудились Вы на поприще хирургии как врач и преподаватель: любовь к человеку, любовь к истине были истинными стимулами Вашей неустанной деятельности. Примите же от меня лично как председателя Общества русских врачей, почётным членом которого вы состоите, как от вашего товарища, перед глазами которого протекала ваша двадцатипятилетняя деятельность, наконец, как от Вашего пациента и искреннего почитателя приветствие в этот торжественный день». Эти замечательные слова С.П. Боткина, а также выступивших с приветствиями Н.В. Склифосовского, И.Т. Глебова, Ф.Н. Заварыкина и представителей хирургических обществ Петербурга и Москвы отразили тот высокий авторитет, который по заслугам снискал себе видный российский хирург Е.И. Богдановский [26, 34].

Из хирургической научной школы профессора Е.И. Богдановского вышла плеяда крупных ученых и хирургов: С.П. Коломнин, Н.А. Круглевский, М.С. Субботин, В.А. Ратимов, Л.Л. Левшин, А.В. Якобсон, П.Ф. Баровский, А.С. Бельцов, А.Х. Ринек, В.В. Максимов (профессор Варшавского университета), И.А. Праксин (профессор Казанского университета), А.Д. Павловский (профессор Киевского университета). Е.И. Богдановский дал дорогу в жизнь нескольким поколениям практических врачей-хирургов и крупных ученых [27].

Профессор Е.И. Богдановский умер скоропостижно 11 (23) октября 1888 г. от разрыва аневризмы аорты, проводя операцию в своей клинике. «Так умирает истинный воин на поле брани при исполнении священного долга защитника Отечества; так умер русский доктор хирургии Е.И. Богдановский при исполнении своих обязанностей учителя и врача», – писал в своих воспоминаниях Е.П. Таубе. Е.И. Богдановский был похоронен на кладбище Александро-Невской лавры. Память его была увековечена мраморной доской с надписью: «Здесь, среди своих учеников, не окончив начатой им в аудитории операции, скончался 11 (23) октября 1888 г. профессор Евстафий Иванович Богдановский». В вестибюле перед входом на кафедру факультетской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова стоит бронзовый памятник-бюст, отлитый на пожертвования учеников Е.И. Богдановского и торжественно открытый 11 октября 1897 г. [15, 28].

«Медицинская академия обязана профессору Е.И. Богдановскому совершенным изменением в преподавании того отдела хирургии, который по тогдашнему



Памятник Е.И. Богдановскому в вестибюле перед входом на кафедру факультетской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

времени назывался теоретической хирургией. Благодаря профессору Е.И. Богдановскому теоретическая хирургия перестала даже по имени существовать в академии». Можно смело утверждать, что заслуги Богдановского как перед русской хирургией, так и перед Военно-медицинской академией громадны» [1].

Евстафий Иванович Богдановский занял почётное место в истории отечественной хирургии.

Литература

1. Белогорский, П.А. Госпитальная хирургическая клиника при Императорской военно-медицинской академии в 1841–1898 гг.: дисс. ... д-ра медицины / П.А. Белогорский. – СПб., 1898. – 279 с.
2. Богдановский, Е.И. Записки по клинической хирургии профессора Богдановского, составленные студентами 5-го курса Военно-медицинской академии: записки 1876 года, из лекций 1875–1876 гг. / Е.И. Богдановский. – СПб., 1887. – Вып. 1. – 164 с.
3. Богдановский, Е.И. Записки по клинической хирургии профессора Богдановского, составленные студентами 5-го курса Военно-медицинской академии: записки 1886–1887 гг., из лекций 1875–1876 гг. / Е.И. Богдановский. – СПб., 1887. – Вып. 2. – 179 с.
4. Богдановский, Е.И. Извлечение из дыхательного горла трахеотомической трубки: отчет / Е.И. Богдановский. – СПб. [б. г.]. – 4 с.
5. Богдановский, Е.И. Клиническая хирургия: каменная болезнь / Е.И. Богдановский. – СПб., 1887. – Вып. 1. – 448 с.
6. Богдановский, Е.И. Лечение варикозных опухолей на нижних конечностях впрыскиванием раствора полторахлористого железа / Е.И. Богдановский // Мед. вестн. – 1862. – № 35. – С. 339–342; № 36. – С. 347–348; № 37. – С. 353–357; № 38. – С. 370–373.
7. Богдановский, Е.И. О резекциях коленного сустава / Е.И. Богдановский // Мед. вестн. – 1863. – № 46. – С. 450–452.
8. Богдановский, Е.И. О резекциях локтевого сочленения: дисс. ... д-ра мед. и хирургии, лекаря Евстафия Богдановского,

- ординатора Санкт-Петербургской госпитальной хирургической клиники / Е.И. Богдановский. – СПб., 1861. – 120 с.
9. Богдановский, Е.И. О стрелчатом прижигании в хирургическом его употреблении / Е.И. Богдановский // Мед. вестн. – 1862. – № 45. – С. 435–439; № 46. – С. 443–447; № 47. – С. 455–459; № 48. – С. 463–468; № 49. – С. 471–473.
 10. Богдановский, Е.И. Об отношении фиброидов к саркомам / Е.И. Богдановский // Оттиск из Протоколов Заседаний О-ва русских врачей. – СПб., 1864. – 10 с.
 11. Богдановский, Е.И. Обзор успехов теоретической хирургии за 1863–1864 гг. / Е.И. Богдановский // Воен.- мед. журн. – 1866. – № 9. – С. 1–30; № 10. – С. 31–52; № 11. – С. 53–82; № 12. – С. 83–108.
 12. Богдановский, Е.И. Обзор успехов хирургической патологии и оперативной хирургии за 1865 и 1866 годы профессора Евстафия Богдановского / Е.И. Богдановский // Воен.- мед. журн. – 1869. – № 4. – С. 113–160; № 6. – С. 161–208; № 8. – С. 209–240; № 9. – С. 241–272; № 10. – С. 273–298.
 13. Богдановский, Е.И. Опыты переноса костей от одного животного к другому / Е.И. Богдановский // Мед. вестн. – 1861. – № 10. – С. 85–89.
 14. Богдановский, Е.И. Отчет (поездка за границу) / Е.И. Богдановский. – [б. м.], [б. г.]. – 10 с.
 15. Богдановский, Е.И. Последняя лекция профессора Е.И. Богдановского, прочитанная им за полчаса до смерти 11-го октября 1888 года: (записана куратором больного студентом V курса П. Бахтиным). – СПб., 1888. – 3 с.
 16. Богдановский, Е.И. Разъяснение содержания ответа лейб-хирурга Гирша на замечания проф. Богдановского по поводу научной деятельности д-ра Рейера / Е.И. Богдановский. – СПб., 1883. – 24 с.
 17. Богдановский, Е.И. Учение о резекциях сочленений / Е.И. Богдановский, адъюнкт-проф. Импер. мед.-хирург. акад., д. чл. О-ва рус. врачей в С.-Петербурге. – СПб., 1867. – Ч. 1. – 96 с.
 18. Богдановский, Е.И. Фунговое воспаление тазобедренного сустава / Е.И. Богдановский // Журн. для нормальной и пат. гистологии, фармакологии и клин. медицины. – 1870. – Т. 2. – С. 247–253.
 19. Зубарев, П.Н. Богдановский Евстратий Иванович / П.Н. Зубарев, А.В. Епифанов, И.Д. Косачев // Кафедра общей хирургии (1800–2000). – СПб.: ВМА, 2000. – С. 9.
 20. История Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет (1798–1898) / под ред. Н.П. Ивановского. – СПб., 1898. – 1156 с.
 21. Колосов, Г.А. Профессор Евстафий Иванович Богдановский (по поводу столетия со дня рождения) / Г.А. Колосов. – Смоленск, 1933. – С. 3–18.
 22. Курыгин, А.А. Профессор Евстафий Иванович Богдановский (1833–1888) / А.А. Курыгин, В.В. Семенов // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 2. – С. 9–11.
 23. Мирский, М.Б. Выдающийся русский хирург Е.И. Богдановский (к 150-летию со дня рождения) / М.Б. Мирский // Вестн. хирургии им. Грекова. – 1984. – Т. 132, № 3 – С. 143–145.
 24. Мирский, М.Б. Сын белорусской земли. Хирург и экспериментатор Евстафий Богдановский / М.Б. Мирский // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 1. – С. 3–12.
 25. Мультиановский, П. Некролог Евстафия Ивановича Богдановского. [Речь над могилой Е.И. Богдановского] / П. Мультиановский. – СПб., 1888. – 3 с.
 26. Описание празднования двадцатипятилетия учёно-учебной деятельности профессора и академика Императорской военно-медицинской академии, доктора медицины и хирургии Евстафия Ивановича Богдановского. – СПб., 1884. – 56 с.
 27. Оппель, В.А. История русской хирургии / В.А. Оппель. – Вологда: Вологодское обл. гос. изд-во, 1923. – С. 119.
 28. Памяти профессора Е.И. Богдановского : [статьи и речи]. – СПб., 1898. – 27 с.
 29. Поздеев, А.Е. Кафедра оперативной хирургии в ИВМА (бывшей ИМХА). Исторический очерк: дисс. ... д-ра медицины / А.Е. Поздеев. – СПб., 1898. – 215 с.
 30. Профессора Военно-медицинской (медико-хирургической) академии / под ред. А.Б. Белевитина. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: ВМедА, 2008. – С. 256.
 31. Российский Государственный военно-исторический архив (РГВИА). – Фонд № 316. Оп. Д. 116. – Л. 8 с об., 9 с об.
 32. Сталь, А. Пережитое и передуманное студентом, врачом и профессором (быль) / А. Сталь. – СПб., 1908. – Кн. 1. – С. 171.
 33. Скороходов, Л.Я. Краткий очерк истории русской медицины / Л.Я. Скороходов. – Л., 1926. – С. 167.
 34. Славянский, К.Ф. Двадцать семь лапаротомий (доклад, назначенный к чтению в О-ве русских врачей на торжественном заседании 15 янв. 1884 г. в честь почет. чл. проф. Е.И. Богдановского, по поводу исполнившегося 25-летнего служения его науке и страждущему человечеству) / проф. К.Ф. Славянский, чл. О-ва рус. врачей в Петербурге. – СПб., 1884. – 26 с.
 35. Сорокин, Ю.Э. Болезнь Н.А. Некрасова и хирург Е.И. Богдановский / Ю.Э. Сорокин // Вестн. хирургии им. Грекова. – 1973. – Т. 111, № 7. – С. 135–138.
 36. Яковсон, А.В. Речь, произнесенная на юбилейном обеде в честь профессора Евстафия Ивановича Богдановского / А.В. Яковсон. – СПб., 1884. – 8 с.

I.D. Kosachev, S.Ya. Ivanus, P.N. Zubarev, K.R. Khozin

Son of the priest E.I. Bogdanovsky – outstanding surgeon, scientist, teacher

Abstract. *The main scientific pedagogical and practical milestones of E.I. Bogdanovsky – an outstanding surgeon of the Imperial medical-surgical academy. Evstafy Ivanovich was a versatile surgeon and scientist who successfully operated on the famous battle-painter V.V. Vereshchagin, poet N.A. Nekrasov, treated S.P. Boikin, Emperor Alexander II. E.I. Bogdanovsky owned a number of works on oncology, urology, traumatology and plastic surgery. He first formulated the main requirements for osteoplastic operations, as well as developed resections of the knee, shoulder, elbow, radiocarpal, phalangeal-metacarpal and hip joints. From the surgical scientific school of Professor E.I. Bogdanovsky was a pleiad of prominent scientists and surgeons: S.P. Kolomnin, N.A. Kruglevsky, MS Subbotin, V.A. Ratimov, L.L. Levshin, A.S. Beltsov, A.Kh. Rinek, V.V. Maksimov (Professor of the University of Warsaw), I.A. Praxin (Professor of Kazan University), A.D. Pavlovsky (Professor of Kiev University). E.I. Bogdanovsky operated very slowly, in his actions he tried to proceed not from the interests of «the operator, his assistants and the students present», but from the interests of the patient. His motto: «do no harm if you can't do any good». In 1880, Professor E.I. Bogdanovsky was awarded the title of academician, and in 1884 he was given the title of Privy Councillor and the title of Honored Professor of the Imperial Military Medical Academy.*

Key words: *Evstafy Ivanovich Bogdanovsky, osteoplastic surgeries, Imperial medical surgical academy, operative surgery, urology, «stone disease».*

Контактный телефон: +7-911-976-34-01; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

А.К. Иорданишвили

У истоков отечественной военной стоматологии (к 120-летию со дня рождения полковника медицинской службы Я.Э. Бронштейна)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены малоизвестные широкому кругу медицинской общественности страны сведения из жизни видного челюстно-лицевого хирурга и стоматолога, одного из патриархов отечественной стоматологии ветерана Великой Отечественной войны доктора медицинских наук доцента полковника медицинской службы Якова Эммануиловича Бронштейна, который стоял у истоков отечественной стоматологии и был в числе первых, кто создал отечественную военную стоматологию. Приведены данные о становлении Я.Э. Бронштейна как военного врача, врача-стоматолога и челюстно-лицевого хирурга, его боевой путь в период советско-финской и Великой Отечественной войн. Обращаясь к жизни, профессиональной и общественной деятельности Якова Эммануиловича, можно найти не только интересные научные факты из истории стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, но и аналогии с современностью, ответы на многие клинические проблемы специальности и медицины сегодняшнего дня. Отмечены основные направления его научной деятельности, которая коснулась вопросов практически всех разделов стоматологии челюстно-лицевой хирургии. Его исследования посвящены изучению патогенеза основной патологии зубов – кариеса и патологии пародонта, а также актуальным вопросам челюстно-лицевой, реконструктивной и пластической хирургии лица и челюстей. Большой вклад внёс Я.Э. Бронштейн в изучение стоматологических аспектов авиационной медицины – выявление роли гипоксемии и эмоционального фактора в происхождение эндогенных гипо- и авитаминоза С, а также значении массивных доз аскорбиновой кислоты в повышении высотного «потолка» у лётчиков и в предупреждении и лечении пародонтопатий. Труды Я.Э. Бронштейна явились одними из наиболее важных при создании профессором Д.А. Энтиным первой отечественной теории кариеса зубов, а также разработки патогенеза заболеваний пародонта. Я.Э. Бронштейн был настоящим профессионалом, и к тому же знатоком истории отечественной военной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Доцент Я.Э. Бронштейн не создал своей научной школы, но будучи одним из основоположников отечественной стоматологии и военной стоматологии нашей страны, а также школы военных врачей-стоматологов и челюстно-лицевых хирургов, по праву должен быть признан одним из патриархов отечественной стоматологии.

Ключевые слова: военная медицина, челюстно-лицевая хирургия, стоматология, деятельность Я.Э. Бронштейна, стоматологические заболевания, первая отечественная теория кариеса зубов, патогенез патологии пародонта, авиационная стоматология, профилактика стоматологических заболеваний.

В 2018 г. исполнилось 120 лет со дня рождения Якова Эммануиловича Бронштейна. Имя видного учёного, организатора военного здравоохранения, блестящего челюстно-лицевого хирурга и педагога, доцента, доктора медицинских наук полковника медицинской службы мало известно стоматологической общественности нашей страны и стран ближнего зарубежья и не освещена в солидных изданиях по истории стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [1, 2, 5, 11, 13].

Его профессиональная деятельность долгие годы была неразрывно связана с военной стоматологией и челюстно-лицевой хирургией. Вместе с Д.А. Энтиным, М.К. Гейкиным и В.В. Фиалковским он находился у истоков отечественной стоматологии и много сделал для становления нового самостоятельного раздела военной медицины – военной стоматологии и для подготовки высококвалифицированных челюстно-лицевых хирургов. Я.Э. Бронштейн родился на Украине в семье зубного врача. В июле 1917 г. он успешно сдал экзамены на звание мастера зуботехнического ре-

месла при Харьковской ремесленной управе, в 1920 г. окончил 1-ю Харьковскую государственную одонтологическую школу, а в 1925 г. – Государственный институт медицинских знаний (ГИМЗ) в Ленинграде. Свою деятельность начал внештатным ординатором кафедры стоматологии ГИМЗ и челюстно-лицевого отделения Государственного травматологического института им. Р.Р. Вредена, где работал под руководством проф. А.А. Лимберга. С ноября 1927 г. его жизнь связана с Военно-медицинской академией им. С.М. Кирова (ВМА), где Я.Э. Бронштейн прошел путь от преподавателя до исполняющего обязанности начальника кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии – главного стоматолога Министерства обороны Союза Советских Социалистических Республик (СССР).

В 1938 г. ученым советом 1-го Ленинградского медицинского института Я.Э. Бронштейну по совокупности научных трудов на тему «Физико-химические свойства зуба как полупроницаемой биологической мембраны и роль их в патогенезе кариеса» была присуждена учёная степень кандидата медицинских наук.



Доктор медицинских наук доцент полковник медицинской службы Я.И. Бронштейн (фото, 1946 г.)

Именно Я.Э. Бронштейну вместе с Д.А. Энтиным принадлежит приоритет в экспериментальном изучении биологических и физико-химических свойств твёрдых тканей зуба. Результаты этих исследований остаются актуальными и по сей день приводятся в современных учебниках по стоматологии [6, 8].

Во время советско-финской войны Я.Э. Бронштейн занимал должность начальника специальной стоматологической бригады ВМА. В годы Великой Отечественной войны он вел активную лечебную и педагогическую работу в клинике кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии академии на 127 коек, эвакуированной в г. Самарканд. С мая 1942 г. до сентября 1945 г. в связи с отсутствием проф. Д.А. Энтина, который был назначен главным стоматологом Рабоче-крестьянской Красной армии и проходил военную службу в Москве, он исполнял обязанности начальника кафедры. Кроме того, в 1943–1944 гг. Я.Э. Бронштейн руководил доцентурой по стоматологии при кафедре госпитальной хирургии Самаркандского медицинского института, за что был награждён Почётной грамотой Президиума Верховного Совета Узбекской Советской Социалистической Республики.

После возвращения в 1944 г. кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ВМА в Ленинград Я.Э. Бронштейн руководил на фронте производственной практикой группы челюстно-лицевых хирургов II факультета ВМА и принимал активное участие в боевых операциях 23-й и 59-й армий по взятию г. Выборга.

В 1951–1953 гг., после выхода в отставку профессора генерала-майора медицинской службы Д.А.

Энтина, возглавлявшего кафедру челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ВМА, Я.Э. Бронштейн исполнял обязанности начальника кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ВМА (обязанности главного стоматолога Министерства обороны СССР в этот период времени исполнял профессор полковник медицинской службы В.М. Уваров, который был в те годы главным стоматологом Военно-морского флота СССР). В 1952 г. Я.Э. Бронштейн успешно защищает докторскую диссертацию на тему: «Костно-пластическое возмещение инфицированных костных изъянов нижней челюсти (к вопросу о ранней костной пластике нижней челюсти)», а в 1953 г. Я.Э. Бронштейн уходит в запас и переезжает в г. Кисловодск. В 1968 г. его жизнь трагически оборвалась в один день с его женой, они добровольно ушли из жизни.

Перу доктора медицинских наук доцента полковника медицинской службы Я.Э. Бронштейна принадлежат более 50 научных работ, из которых 12 выполнены за период Великой Отечественной войны. Он один из соавторов VI тома книги «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1942–1945 гг.» (1951). Его исследования посвящены изучению патогенеза основной патологии зубов – кариеса и патологии пародонта, актуальным вопросам челюстно-лицевой и реконструктивной хирургии лица и челюстей. Большой вклад внёс Я.Э. Бронштейн в изучение стоматологических аспектов авиационной медицины – выявление роли гипоксемии и эмоционального фактора в происхождение эндогенных гипо- и авитаминоза С, а также значения массивных доз аскорбиновой кислоты в повышении выносливости «потолка» у лётчиков и в предупреждении и лечении пародонтопатий. Эти направления в последующем получили дальнейшее развитие на кафедре челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ВМА только в конце XX в. [3, 4]. Неоценим вклад Якова Эммануиловича в изучении истории военной стоматологии и стоматологии практического здравоохранения. Он принимал участие в подготовке к изданию рукописи «Руководство по оказанию стоматологической помощи в Советской армии и Военно-морском флоте» [12]. Написанный им «Исторический очерк кафедры стоматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» (1947) до сих пор остаётся наиболее полным научным трудом по данному вопросу, хотя никогда не издавался.

Я.Э. Бронштейн был членом правления Ленинградского отделения Всероссийского стоматологического общества (1937–1938, 1940–1941), ученым секретарем этого общества (1946–1947), почётным членом Кисловодского стоматологического общества. Родина высоко оценила заслуги Я.Э. Бронштейна. Он был награждён орденами Красного Знамени, Красной Звезды, медалями, значком «Отличник РККА».

Светлую память о Якове Эммануиловиче Бронштейне – мудром, добром человеке, требовательном, талантливым руководителе, замечательном педагоге, крупном учёном и блестящем челюстно-лицевом хирурге хранится в сердцах его многочисленных

учеников, коллег и сослуживцев. Следует полностью согласиться с мнением тех, кто свидетельствует, о том что Я.Э. Бронштейн оставил большое научное наследие [7, 9, 10], подняв отечественную стоматологическую науку на должную высоту. Сегодняшнее поколение военных врачей, стоматологов, хирургов, челюстно-лицевых и пластических хирургов должны помнить о его вкладе в военную стоматологию и отечественную медицину вообще.

Литература

1. Гольбрайх, В.Р. Галерея видных хирургов отечественной стоматологии / В.Р. Гольбрайх. – Волгоград, 1985. – 64 с.
2. Гольбрайх, В.Р. Научные наследия отечественных учёных челюстно-лицевой хирургии / В.Р. Гольбрайх. – Волгоград, 1987. – 72 с.
3. Иорданишвили, А.К. Стоматологические заболевания у лётного состава / А.К. Иорданишвили. – СПб.: Ривьера, 1996. – 76 с.
4. Иорданишвили, А.К. Морфофункциональная оценка жевательного аппарата у различных категорий лётного состава (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук / А.К. Иорданишвили. – СПб.: ВМА, 1998. – 317 с.
5. Иорданишвили, А.К. Военная стоматология в России / А.К. Иорданишвили, А.А. Поленс. – СПб.: Нордмед-издат, 1998. – 55 с.
6. Иорданишвили, А.К. Стоматологическое здоровье нации и пути его сохранения (вклад военных стоматологов в профилактику и лечение заболеваний зубов, пародонта и слизистой оболочки полости рта / А.К. Иорданишвили [и др.] // Пародонтология. – 2015. – № 1 (74). – С.78–80.
7. Иорданишвили, А.К. Клиническая ортопедическая стоматология / А.К. Иорданишвили. – М.: МедПресс, 2008. – 208 с.
8. Иорданишвили, А.К. Теории происхождения кариеса: первая отечественная / А.К. Иорданишвили // Эндодонтия today. – 2018. – № 4. – С. 73–76.
9. Комаров, Ф.И. Военная медицина и стоматология: материалы к истории специальности / Ф.И. Комаров, А.К. Иорданишвили // Пародонтология. – 2006. – № 2 (39). – С. 83–88.
10. Мироненко, Г.С. Музей стоматологии Санкт-Петербурга / Г.С. Мироненко. – СПб.:Нордмедиздат, 1998. – 288 с.
11. Прохвятилов, Г.И. Кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: краткий исторический очерк. 75 лет / Г.И. Прохвятилов, А.К. Иорданишвили. – СПб.:Нордмедиздат, 2004. – 64 с.
12. Руководство по оказанию стоматологической помощи в Советской армии и Военно-морском флоте. – М.: Воен. изд-во МО СССР. – 68 с.
13. Троянский, Г.Н. Краткие биографические данные и направления исследований отечественных ученых в области зубопротезирования и стоматологии / Г.Н. Троянский, Л.С. Персин. – М., 1997. – 160 с.

A.K. Iordanishvili

At the origins of the national military dentistry (to the 120th anniversary of the colonel of the medical service Ya.E. Bronstein)

Abstract. The information about the life of a prominent maxillofacial surgeon and dentist, one of the patriarchs of domestic dentistry, World War II veteran, doctor of medical sciences, assistant professor, colonel of medical service Yakov Emmanuilovich Bronstein, who stood at the origins of domestic dentistry and was among the first who created domestic military dentistry. The data on the formation of Ya.E. Bronstein as a military doctor, dentist and maxillofacial surgeon, his combat career during the Soviet-Finnish armed conflict and the Great Patriotic War. Turning to the life and professional and social activities of Yakov Emmanuilovich, one can find not only interesting scientific facts from the history of dentistry and maxillofacial surgery, but also analogies with modernity, answers to many clinical problems of the specialty and medicine of today. The main directions of his scientific activity, which touched the questions of practically all sections of oral and maxillofacial surgery, are noted. His research is devoted to the study of the pathogenesis of the main pathology of the teeth – caries and periodontal pathology, as well as topical issues of maxillofacial, reconstructive and plastic surgery of the face and jaws. A great contribution was made by Ya.E. Bronstein in the study of the dental aspects of aviation medicine – identifying the role of hypoxemia and the emotional factor in the origin of endogenous hypo- and avitaminosis C, as well as the significance of massive doses of ascorbic acid in raising the «ceiling» in pilots and in preventing and treating periodontal diseases. Truly Ya.E. Bronstein was one of the most important in the creation of Professor D.A. Entin first national theory of dental caries, as well as the development of the pathogenesis of periodontal disease. It is noted that Ya.E. Bronstein was a refined expert in the history of Russian military dentistry, maxillofacial surgery and a true professional in these medical specialties. Associate Professor Ya.E. Bronstein did not create his own scientific school, but being one of the founders of domestic dentistry and military dentistry of our country, as well as the school of military dentists and maxillofacial surgeons, should rightfully be recognized as one of the patriarchs of domestic dentistry.

Key words: military medicine, maxillofacial surgery, dentistry, Ya.E. Bronstein, dental diseases, the first domestic theory of dental caries, the pathogenesis of periodontal pathology, aviation dentistry, prevention of dental diseases.

Контактный телефон: +7-921-549-41-44; e-mail: vmeda-nio@mil.ru

Правила для авторов

В журнал «Вестник Российской военно-медицинской академии» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам учебной и учебно-методической, научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с полуторными интервалами между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр и электронный вариант на CD-диске. Текст необходимо печатать в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10.

4. **В начале первой страницы указываются универсальный десятичный код (УДК), инициалы и фамилия автора и название статьи (на русском и английском языках), наименование кафедры или лаборатории и учреждения, где выполнена работа, телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией.**

5. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** (объемом не менее 200 и не более 250 слов). В резюме должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме не должно содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

6. Текст статьи должен быть тщательно выверен и не содержать орфографических, грамматических и стилистических ошибок.

7. Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму изготовителя и страну.

8. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование

лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

9. **Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением не менее 300 dpi, размером не менее 5×5 см и последовательно пронумерованы. Иллюстрации и подписанные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.**

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы в конце статьи. В начале списка в алфавитном порядке указываются отечественные авторы, затем – иностранные, также в алфавитном порядке.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1–2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике: руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Алисиевич, В.Н. Теория зарубежной судебной медицины: учеб. пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

Автореферат диссертации

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. – СПб.: ВМедА, 1997. – 34 с.

Из сборника

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения : тезисы докл. науч. конф. – СПб.: ВМедА, 1999. – С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов». – М.: Наука, 2003. – С. 17–19.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии: учеб. пособие для студентов медвузов. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – Ч. 1., гл. 2. – С. 124–169.

Из журнала

Жукова, М.В. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с мальформацией Киари I типа / М.В. Жукова [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 1 (33). – С. 50–55.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. – 1996. – № 8 (1332). – С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. – 1996. – 5 сент.

Статья из продолжающегося издания

Линденбратен, А.Л. Опыт использования процессуального подхода к оценке качества медицинской помощи / А.Л. Линденбратен // Бюллетень НИИ соц. гигиены, экон. и упр. здравоохранением. – 1993. – Вып. 1. – С. 36–45.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / М.А. Карамуллин, А.Н. Шутко, А.Е. Сосюкин и др.; опубл. 20.01.2006, Бюлл. № 02. – С. 22–25.

12. Статья должна сопровождаться:

– направлением руководителя организации в редакцию журнала;

– экспертным заключением о возможности опубликования в открытой печати.

13. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

14. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

15. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

16. Присланные материалы по усмотрению редакционной коллегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

17. **Принятые статьи публикуются бесплатно.** Рукописи статей авторам не возвращаются.