

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

Проф. Е.Б. Брусина

Заместитель главного редактора

Проф. Т.В. Попонникова

Научный редактор

Проф. Д.Ю. Кувшинов

Ответственный секретарь

Проф. Л.А. Леванова

Редакционный совет

- Академик РАН, проф. В.Г.Акимкин (Москва, Россия)
Проф. М. Абу-Абдаллах (Ливан)
Проф. О. Ассадиан (Великобритания)
Академик РАН, проф. Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия)
Член-корр. РАН, проф. О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия)
Проф. Т.Е. Белокриницкая (Чита, Россия)
Проф. А.Д. Ботвинкин (Иркутск, Россия)
Академик РАН, проф. Н.И. Брико (Москва, Россия)
Член-корр. РАН, засл. деят. науки РФ, проф. И.В. Бухтияров (Москва, Россия)
Академик РАН, проф. В.И. Злобин (Иркутск, Россия)
Засл. деят. науки, проф. С.Н. Занько (Республика Беларусь)
Проф. Е.Ф. Кира (Москва, Россия)
Проф. А. Крамер (Германия)
Проф. М. Лех (Польша)
Академик РАН, проф. М.А. Медведев (Томск, Россия)
Проф. Е.Л. Потеряева (Новосибирск, Россия)
Член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
Проф. Н.В. Рудаков (Омск, Россия)
Проф. А.Б. Салмина (Красноярск, Россия)
Проф. В. Цубке (Германия)
Проф. В.В. Цуканов (Красноярск, Россия)
Проф. А. Шиндлер (Германия)
Член-корр. РАН, проф. О.И. Уразова (Томск, Россия)
Проф. Г.А. Ушакова (Кемерово, Россия)
Проф. М. Эл-Джефут (Иордания)

Редакционная коллегия

- Проф. Н.В. Артымук (Кемерово, Россия)
Проф. Е.В. Григорьев (Кемерово, Россия)
Проф. В.М. Ивойлов (Кемерово, Россия)
Проф. Е.В. Коськина (Кемерово, Россия)
Проф. Е.А. Киселева (Кемерово, Россия)
Проф. Л.В. Начева (Кемерово, Россия)
Проф. А.Л. Онищенко (Новокузнецк, Россия)
Проф. Е.А. Тё (Кемерово, Россия)

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

Prof. Elena B. Brusina, MD, PhD

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Tatiana V. Poponnikova, MD, PhD

Science Editor

Prof. Dmitriy Y. Kuvshinov, MD, PhD

Technical Editor

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, PhD

Editorial Board

Prof. Vasiliy G. Akimkin, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Michel Abou Abdallah, MD, PhD (Lebanon)

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Ojan Assadian, MD, PhD (United Kingdom)

Prof. Leonid S. Barbarash, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Olga L. Barbarash, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, PhD (Chita, Russian Federation)

Prof. Alexander D. Botvinkin, MD, PhD (Irkutsk, Russian Federation)

Prof. Nikolay I. Briko, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Igor V. Bukhtiyarov, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Evgeniy V. Grigoriev, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Valeriy M. Ivoylov, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Evgeniy F. Kira, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

Prof. Moamar Al-Jefout, MD, PhD (Jordan)

Prof. Axel Kramer, MD, PhD (Germany)

Prof. Medard Lech, MD, PhD (Poland)

Prof. Elena A. Kiseleva, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Elena V. Kos'kina, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Vladimir A. Kurkin, MD, PhD (Samara, Russian Federation)

Prof. Mikhail A. Medvedev, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

Prof. Lyubov' V. Natcheva, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Alexander L. Onishchenko, MD, PhD (Novokuznetsk, Russian Federation)

Prof. Elena L. Poteryaeva, MD, PhD (Novosibirsk, Russian Federation)

Prof. Viktor E. Radzinskiy, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Nikolay V. Rudakov, MD, PhD (Omsk, Russian Federation)

Prof. Alla B. Salmina, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russian Federation)

Prof. Adolf Schindler, MD, PhD (Germany)

Prof. Elena A. Te, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Olga I. Urazova, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

Prof. Galina A. Ushakova, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Sergey N. Zan'ko, MD, PhD (Republic of Belarus)

Prof. Vladimir I. Zlobin, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Irkutsk, Russian Federation)

Prof. Wolfgang Zubke, MD, PhD (Germany)

Prof. Vladimir V. Zukanov, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russian Federation)



Уважаемые коллеги!

Научное познание здоровья и болезни – непрерывный процесс эволюции человечества как цивилизации. Шаг за шагом изучая неизвестное, все вы, наши авторы-ученые, вносите неоценимый вклад в науку, связываете воедино факты и данные, приближающие медицину к новому уровню развития. Вместе с вами мы стараемся совершенствовать наш журнал, публикуя на его страницах доказательные исследования, гипотезы.

В преддверии Нового 2017 года коллектив журнала «Фундаментальная и клиническая медицина» желает вам здоровья, новых научных идей, творческих успехов, вдохновения!

В новый год мы вступаем с новыми планами и надеждами, с уверенностью в своих силах и желанием сделать этот мир лучше!

Главный редактор
доктор медицинских наук, профессор
Е.Б. Брусина



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Кочергина А.М., Леонова В.О., Эрлих А.Д. 6 стр.
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ИНВАЗИВНЫХ СТАЦИОНАРАХ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РЕКОРД-3 (Кемерово, Москва)

Плотников Г.П., Галимзянов Д.М., Шукевич Д.Л., Матвеева В.Г., Григорьев Е.В. 14 стр.
ОБЩАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРИТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (Кемерово)

Крутицкий С.С., Плотников Г.П., Сизова И.Н., Галимзянов Д.М., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. 24 стр.
ОЦЕНКА РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ (Кемерово)

Ильинских Н.Н., Ильинских Е.Н. 33 стр.
ОБНАРУЖЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО АГЕНТА В ИКСОДОВОМ КЛЕЩЕ МЕТОДОМ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА (Томск)

Елгина С.И., Ушакова Г.А., Никулина Е.Н. 39 стр.
РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕВОЧЕК (Кемерово)

Колпинский Г.И., Захаров И.С., Ушакова Г.А., Ушаков А.В., Иванов В.И., Каган Е.С. 46 стр.
КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ КТ-ОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИИ ПОЗВОНКОВ (Кемерово)

Масляков В.В., Леонтьев В.Ю. 52 стр.
ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРАВОЙ ПОЛОВИНЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ (Саратов)

Ардашова Н.Ю., Лебедева Н.Б., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. 58 стр.
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И ДЕПРЕССИЯ – ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ГОДОВОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (Кемерово)

Янченко Т.В., Громакина Е.В. 66 стр.
СВОЕВРЕМЕННОСТЬ ДИАГНОСТИКИ РЕТИНОБЛАСТОМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ (Кемерово)

Новикова О.Н., Ушакова Г.А. 73 стр.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН С ВНУТРИУТРОБНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ (Кемерово)

ОБЗОРЫ

Сурина М.Н., Марочко Т.Ю. 81 стр.
АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ (Кемерово)

Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г. П., Хуторная М.В., Цепокина А.В., Радивилко А.С. 88 стр.
НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ: МЕХАНИЗМЫ И ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ ГИПОТЕРМИИ (Кемерово)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Кукуюк Т.В., Громакина Е.В., Басова Г.Г. 97 стр.
ГЛАЗНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ДЕТСКОГО СОТРАСЕНИЯ (Кемерово)

TABLE OF CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Olga L. Barbarash, Vasilij V. Kashtalap, Anastasia M. Kochergina, Valeriya O. Leonova, Alexey D. Erlikh** p. 6
MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME IN INTERVENTIONAL CARDIOLOGY UNITS: RECORD-3 REGISTRY DATA (Kemerovo, Moscow)
-
- Georgiy P. Plotnikov, Damir M. Galimzyanov, Dmitriy L. Shukevich, Vera G. Matveeva, Evgeniy V. Grigoriev.** p. 14
THERAPEUTIC HYPOTHERMIA AS A METHOD FOR PREVENTION OF MULTIPLE ORGAN FAILURE IN CRITICALLY ILL PATIENT (Kemerovo)
-
- Sergey S. Krutitsky, Georgiy P. Plotnikov, Irina N. Sizova, Damir M. Galimzyanov, Dmitriy L. Shukevich, Evgeniy V. Grigoriev.** p. 24
MICROCIRCULATORY DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME (Kemerovo)
-
- Nikolay N. Ilyinskikh, Ekaterina N. Ilyinskikh** p. 33
CYTOGENETIC DETECTION OF INFECTIOUS AGENTS IN IXODID TICKS (Tomsk)
-
- Svetlana I. Yelgina, Galina A. Ushakova, Elena N. Nikulina.** p. 39
REPRODUCTIVE SYSTEM IN FULL-TERM AND PRETERM NEWBORN GIRLS (Kemerovo)
-
- Gleb I. Kolpinskiy, Igor S. Zakharov, Galina A. Ushakova, Alexander V. Ushakov, Vadim I. Ivanov, Elena S. Kagan** p. 46
A SOFTWARE FOR EVALUATION OF LUMBAR SPINE COMPUTED TOMOGRAPHY DENSITOMETRY (Kemerovo)
-
- Vladimir V. Maslyakov, Viatcheslav Y. Leontiev.** p. 52
MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH ASCENDING COLON CANCER IN IMMEDIATE POSTOPERATIVE PERIOD (Saratov)
-
- Natalia Y. Ardashova, Natalia B. Lebedeva, Svetlana A. Pomeschkina, Olga L. Barbarash** p. 58
TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DEPRESSION ARE PREDICTORS OF ADVERSE ANNUAL OUTCOME IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION (Kemerovo)
-
- Tatiana V. Yanchenko, Elena V. Gromakina** p. 66
TERMS OF RETINOBLASTOMA DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH DISTINCT SIGNS AND SYMPTOMS (Kemerovo)
-
- Oksana N. Novikova, Galina A. Ushakova** p. 73
PREDICTION OF ADVERSE PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH INTRAUTERINE INFECTION (Kemerovo)
-
- ## REVIEW ARTICLES
- Maria N. Surina, Tatiana Y. Marochko.** p. 81
OBSTETRIC HEMORRHAGES AS THE MAIN CAUSE OF CRITICAL CONDITIONS AND MATERNAL MORTALITY (Kemerovo)
-
- Evgeniy V. Grigoriev, Dmitriy L. Shukevich, Georgiy P. Plotnikov, Maria V. Khutornaya, Anna V. Tsepokina, Artem S. Radivilko.** p. 88
NEUROINFLAMMATION IN CRITICAL CARE: MECHANISMS AND PROTECTIVE ROLE OF HYPOTHERMIA (Kemerovo)
-
- ## CASE REPORTS
- Tatyana V. Kukuyuk, Elena V. Gromakina, Galina G. Basova** p. 97
OCULAR MANIFESTATIONS OF SHAKEN BABY SYNDROM (Kemerovo)

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ИНВАЗИВНЫХ СТАЦИОНАРАХ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РЕКОРД-3

БАРБАРАШ О.Л.^{1,2}, КАШТАЛАП В.В.^{1,2}, КОЧЕРГИНА А.М.^{1,2}, ЛЕОНОВА В.О.², ЭРЛИХ А.Д.³

**(от имени участников регистрового исследования РЕКОРД-3)*

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

³ФГБО «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России», лаборатория клинической кардиологии. г. Москва, Россия

ORIGINAL ARTICLE

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME IN INTERVENTIONAL CARDIOLOGY UNITS: RECORD-3 REGISTRY DATA

OLGA L. BARBARASH^{1,2}, VASILY V. KASHTALAP^{1,2}, ANASTASIA M. KOCHERGINA^{1,2}, VALERIYA O. LEONOVA², ALEXEY D. ERLIKH³

**(on behalf of the participants of RECORD-3 registry)*

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

³Research and Clinical Centre of Physicochemical Medicine (1a, Malaya Pirogovskaya, Moscow, 119992), Moscow, Russian Federation

Резюме

Регистровое исследование - важный инструмент для получения объективной картины ведения пациентов с определенной нозологией в условиях реальной клинической практики.

Цель. Изучить ведение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) в инвазивных стационарах в условиях реальной клинической практики по данным регистрового исследования РЕКОРД-3.

Материал и методы. Настоящий анализ проведен на основании данных российского регистра острых коронарных синдромов «РЕКОРД-3», который проводился в 47 стационарах 37 городов Российской Федерации. Всего за период с марта по апрель 2015 года в исследо-

вание включены 2370 человек, госпитализированных в стационары с диагнозом «острый коронарный синдром». ОКСпST диагностирован у 863 человек (36,41%). В инвазивные стационары госпитализированы 714 (82,73%) от всех пациентов с ОКСпST больных.

Результаты. В инвазивных стационарах коронарография при поступлении в стационар не проведена у 17% (n=122) больных, в основном в связи с поздним обращением за медицинской помощью. Первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ) выполнено у 335 пациентов (57% от общего числа больных с выполненной КАГ при поступлении). Назначение основных групп медикаментозных препаратов соответствовало требованиям актуальных ре-

комендаций. Назначение «нового» антиагреганта тикагрелора в качестве второго компонента двойной дезагрегантной терапии составило по данным регистра 19,6%.

Выводы. Нерешенной проблемой госпитального этапа ведения больных с ОКСПСТ остается позднее поступление пациента в ста-

ционар, что наряду с другими причинами ограничивает возможности эффективного использования эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, инвазивный стационар, РЕКОРД-3.

Abstract

Aim: To study the management of patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (STE-ACS) in interventional cardiology units according to RECORD-3 registry data.

Materials and Methods: RECORD-3 study included 47 hospitals among 37 Russian cities. From March to April 2015, 714 patients were admitted to interventional cardiology units with STE-ACS.

Results: Coronary angiography at the admission was not performed in 17% (n=122) of patients, mainly due to the late admission. Primary percutaneous coronary intervention (pPCI) was

performed in 335 (57%) patients. In general, treatment was consistent with the current recommendations excepting administration of ticagrelor, a new antiplatelet agent, to 19.6% of patients.

Conclusions: Late admission to the hospital is still a significant problem in management of patient with STE-ACS, which limits efficiency of endovascular myocardial revascularization. In addition, the proportion of the patients receiving ticagrelor is low.

Keywords: ST-segment elevation acute coronary syndrome, interventional cardiology unit, RECORD-3.

◀ English

Введение

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ) остается ведущей причиной заболеваемости и одной из значимых причин смертности населения Российской Федерации, представляя собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему. В настоящее время предпринят ряд эффективных мер, призванных значительно повысить качество оказываемой медицинской помощи больным с ОКСПСТ в Российской Федерации. В частности, уже более пяти лет назад введены в эксплуатацию центры, имеющие возможность оказывать специализированную помощь пациентам в круглосуточном режиме (24/7), реализуется программа транспортировки пациентов в сосудистые центры, успешно популяризируется инициатива Stent for life [1]. Несмотря на вышеописанные успехи, ряд авторов отмечают сохраняющиеся проблемы, связанные с недостаточным применением первичных чрескожных коронарных вмешательств (пЧКВ) у некоторых категорий пациентов с ОКСПСТ [2].

В частности, отмечено, что с увеличением возраста больных, частота применения пЧКВ закономерно снижается, несмотря на доступность этой методики реваскуляризации миокарда. Меньшая доступность пЧКВ наблюдается также у пациентов женского пола, больных с

сахарным диабетом и с наличием почечной дисфункции [3]. Можно предположить, что недостаточно высокая активность в отношении назначения пЧКВ для клинически тяжелых групп пациентов является причиной относительной стагнации уровня смертности при ОКСПСТ, несмотря на улучшение материально-технического оснащения действующих инвазивных стационаров. Исходя из вышесказанного, ситуация с ведением пациентов с ОКСПСТ требует изучения, а причины непроведения эндоваскулярной реперфузии – дальнейшего анализа [4].

Цель исследования

Изучение ведения пациентов с ОКСПСТ в условиях стационаров с возможностью проведения пЧКВ (инвазивные центры) по данным регистрового исследования РЕКОРД-3.

Материалы и методы

Анализ был проведен на основании данных российского регистра ОКС «РЕКОРД-3», который проводился в 47 стационарах 37 городов России. 26 (56,5%) из 47 клинических центров имели возможность проводить ЧКВ, а 24 из них – делать это круглосуточно 7 дней в неделю. В регистр включались все последовательные пациенты с ОКС, госпитализированные в стационары-участники регистра в течение

1 месяца марте – апреле 2015 года. Критерии включения и невключения, а также основные принципы организации и проведения регистра изложены в предыдущих публикациях [5]. Доля пациентов с ОКСпСТ в регистре РЕКОРД-3 составила 36,41% (863 человека). Большинство из них - 714 (82,73%), были госпитализированы в инвазивные стационары. Изучена

клинико-anamnestическая характеристика пациентов, тактика ведения в отношении реперфузии, медикаментозная терапия на стационарном этапе и исходы госпитального периода. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ОКСпСТ, госпитализированных в инвазивные стационары, представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ОКСпСТ, госпитализированных в инвазивные стационары

Признаки	ОКСпСТ (инвазивный стационар), n=714
Средний возраст, лет	62,11±12,36
Мужской пол, n (%)	499 (70,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	174 (24,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	568 (79,6)
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	122 (17,1)
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	29 (4,1)
Курение, n (%)	270 (37,9)
Гиперлипидемия, n (%)	126 (17,6)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	51 (7,1)

Table 1. Clinicopathological features of patients with STE-ACS admitted to the interventional cardiology units

Обращает на себя внимание, что большинство пациентов, поступивших в инвазивные стационары с ОКСпСТ – это больные мужского пола, в возрасте старше 60 лет, характеризующиеся высокой частотой сердечно-сосудистой коморбидности, что отражает реальную клиническую тяжесть этой группы больных.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Значения представлены для относительных величин в виде процентного соотношения, для количественных – в виде средней арифметической ошибки среднего. Две неза-

висимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Уровень критической значимости (p) был принят равным или менее 0,05.

Результаты

В инвазивных стационарах при поступлении коронарография (КАГ) не проводилась у 17% (n=122) больных, в основном в связи с поздним обращением за медицинской помощью. пЧКВ выполнено у 335 пациентов (57% от общего числа больных с выполненной КАГ при поступлении) (таблица 2).

Таблица 1. Реперфузионная терапия у пациентов с ОКСпСТ в стационаре

Признаки	Пациенты с ОКСпСТ (инвазивный стационар), n=714
Направлены на КАГ, n (%)	592 (82,9)
Выполнено только пЧКВ, n (%)	335 (46,92)
Выполнена только ТЛТ, n (%)	96 (13,45)
ЧКВ+ТЛТ, n (%)	118 (16,53)
Всего получили реперфузию (суммарно), n (%)	549 (76,9)
Итого без пЧКВ, n (%)	250 (35,01)
Не получили никакой реперфузии, n (%)	165 (23,11)

Table 1. Reperfusion therapy in patients with STE-ACS in the interventional cardiology units

В качестве реперфузии тромболитическая терапия была использована у 13% пациентов. Суммарно без какой-либо реперфузии остались 165 (23,1%) больных. Форма анкет участни-

ков регистра РЕКОРД-3 подразумевала указание причины не выполнения эндоваскулярной реперфузии. Анализ данной информации показал, что основными причинами не проведения

пЧКВ явились «неизвестные» (рисунок 1), когда оценку выбора врача в пользу консервативной тактики ведения больного провести невозможно. Несмотря на то, что более 60% случаев не выполнения реперфузии не имели обоснования, регистр позволил выявить наиболее значимые потенциально модифицируемые факторы, препятствующие выполнению пЧКВ - позднее поступление пациента в стационар. Так, среди всех причин не проведения пЧКВ, данная причина занимала 12%.

Однако известно, что сохраняющиеся проявления коронарной недостаточности у пациента, поступившего позже 12 часов от начала заболевания также являются показанием для проведения КАГ при сохраняющихся признаках коронарной недостаточности. Выявлена особенность: среди 57 пациентов с ОКСпСТ, которым первичное ЧКВ было не выполнено из-за «позднего поступления» 11 человек (19%) поступили в ближайшие 12 часов от начала симптомов, что является нарушением существующих рекомендаций.

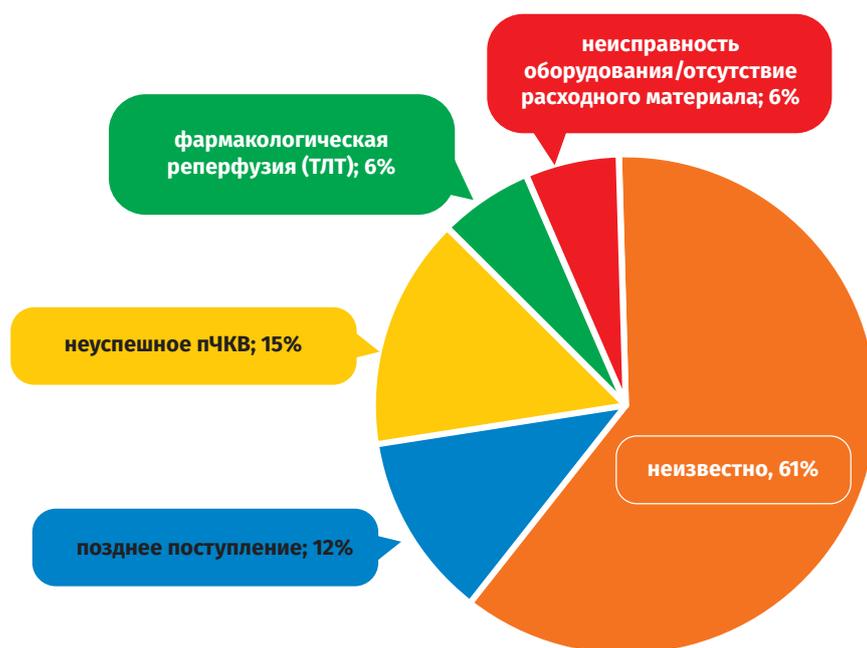


Рисунок 1. Причины не проведения пЧКВ по данным регистра РЕКОРД-3.

Figure 1. Reasons for non-performing primary percutaneous coronary intervention

Очевидно, что проведение обучающей работы с населением позволит сократить пациент-ассоциированные временные задержки, тем самым повысив доступность эндоваскулярной реперфузии для больных с ОКСпСТ. Исходя из того, что большая часть причин выбора врачами для пациентов с ОКСпСТ консервативной тактики осталось «неизвестной», с целью более детальной оценки факторов, которые могли повлиять на факт проведения реперфузии в инвазивном стационаре, больные были разделены на группы с проведением КАГ (n=592) и без проведения таковой (n=122).

Выявлено, что пациенты с исходно консервативным ведением были достоверно старше, среди них было больше женщин, они чаще переносили инфаркт миокарда и почечную недостаточность в анамнезе. Среднее время от момента возникновения симптомов заболевания до госпитализации пациентов в стационар составило в группе инвазивного ведения $8 \pm 9,14$

часов, а в группе консервативного ведения - $29,94 \pm 90,33$ часа в ($p=0,0001$). Это подтверждает факт значимо более позднего времени поступления пациентов из этой группы в стационар от начала клинических признаков заболеваний, что может определять тактику дальнейшего ведения пациента.

Медикаментозное ведение пациентов с ОКСпСТ на госпитальном этапе

Результаты регистра РЕКОРД-3 показали позитивные данные в отношении применения как базисной терапии ишемической болезни сердца (ИБС), так и госпитального приема двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у больных с ОКСпСТ. ДАТТ в инвазивных стационарах получали 525 (73,52%) пациентов, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) - 570 (79,83%) больных, бета-блокаторы - 605 (84,73%), статины - 638 (89,35%) па-

Таблица 3. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ОКСпST в зависимости от тактики ведения (инвазивные центры)

Table 3. Clinicopathological features of patients with STE-ACS, with and without performed coronary angiograph

ПРИЗНАКИ	КАГ+ (n=592)	КАГ- (n=122)	p
Средний возраст, лет	61±11,48	69,5±13,5	0,0001
Мужской пол, n (%)	434 (73,4)	65 (53,7)	0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	134 (22,6)	40 (32,8)	0,0168
Артериальная гипертензия, n (%)	464 (78,4)	104 (85,2)	0,0899
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	94 (15,9)	28 (23,0)	0,580
ХПН, n (%)	19 (3,2)	10 (8,3)	0,0094
Гиперлипидемия, n (%)	107 (18,1)	19 (15,6)	0,5098
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	47 (7,9)	4 (3,3)	0,0719

циентов. Однако, при разделении больных на две группы в зависимости от выбранной тактики реваскуляризации, определено, что категория пациентов, которые ведутся консер-

вативно, оказывается дискриминированной и в отношении медикаментозной терапии – они реже получают бета-блокаторы и статины (Таблица 4).

Таблица 4. Медикаментозное ведение пациентов в зависимости от тактики ведения в инвазивных центрах

Table 4. Pharmacological treatment of patients with either interventional or conservative treatment

Препараты	Инвазивное ведение, (n= 592)	Консервативное ведение, (n=122)	p
Ингибиторы АПФ	478 (80,7)	92 (75,4)	0,1843
Бета-блокаторы	516 (87,2)	89 (73,0)	0,0001
Нитраты	118 (19,9)	41 (33,6)	0,0009
Статины	542 (91,6)	96 (78,7)	0,0001
Аспирин	558 (94,3)	95 (77,9)	0,0001
Клопидогрель	447 (75,5)	87 (71,3)	0,3307
Тикагрелор	116 (19,6)	5 (4,1)	0,0001
ДАТТ (суммарно)	527 (89,18)	86 (70,49)	0,0001

Результаты регистра РЕКОРД-3 указывают, что в настоящее время частота применения тикагрелора в качестве второго компонента ДАТТ остается низкой (n=121, 17%). Предпочтение отдается клопидогрелю, что, по-видимому, обусловлено экономическими факторами - наличием дженерических аналогов оригинального препаратов и, во многом, требованиями существующих клинических руководств.

Важным является тот факт, что при консервативном ведении больных частота применения ДАТТ в госпитальном периоде достоверно ниже (70,49% против 89,18%, p=0,001), чем при выполнении пЧКВ.

Все вышесказанное отражается на различиях показателей госпитальной летальности в группе пациентов с ОКСпST с консервативным (n=27 (22,3%)) и инвазивным (n=36 (6,1%)) ведением (p=0,0001).

Обсуждение

Опыт ранее проведенных регистров РЕКОРД-1 и РЕКОРД-2, а также изменения в ре-

комендациях, произошедшие с момента анализа данных РЕКОРД-2, определили актуальность проведения такого регистрового исследования в третий раз (РЕКОРД-3) [6].

За последние годы в ряде зарубежных стран достигнуты значительные успехи в организации помощи пациентам с ОКСпST. Так, в Чехии, одной из стран-флагманов движения Stent for Life, частота пЧКВ достигает 90%, ряду других стран (Швейцария, Польша, Германия) также удалось достигнуть показателя применения пЧКВ при ОКСпST 70% от общего количества больных [7].

Выполненный в 2015 году регистр РЕКОРД-3 обозначил недостаточную доступность первичных ЧКВ для пациентов с ОКСпST, даже при наличии инвазивных возможностей в стационаре. Главной причиной этому являлось несвоевременное поступление пациентов в стационары. Решением этой проблемы должна стать активная просветительская работа по повышению осведомленности населения, обучение широкого круга лиц своев-

ременному распознаванию симптомов ОКС и обоснованию значимости раннего обращения за медицинской помощью [8]. При разделении выборки на группы в зависимости от тактики ведения становится очевидно, что в настоящее время сохраняется ранее описанная теория «treatment-risk paradox», согласно которой клинически более тяжелые пациенты и лица старших возрастных групп оказываются дискриминированы в отношении инвазивного ведения ОКСпСТ [9]. Обнаружены достоверные различия в отношении медикаментозного ведения пациентов в стационаре в зависимости от выбранной тактики в отношении медикаментозных препаратов, значимо влияющих на прогноз. Ранее показано, что госпитализация в неинвазивный стационар является одним из независимых предикторов «неследования» современным клиническим рекомендациям в отношении правильности назначения медикаментозной терапии [10, 11]. Однако и в инвазивных стационарах сохраняется подобная закономерность. Возможно, одной из причин не проведения пЧКВ у пожилых пациентов является более позднее время их поступления в стационар. Кроме того, пациентам с ОКСпСТ, которые по той или иной причине не получили пЧКВ, значимо реже назначали бета-блокаторы, статины и ДАТТ, имея при этом показания к их назначению. Отсутствие оптимальной медикаментозной терапии в сочетании с невыполненной реперфузией миокарда потенцирует риски неблагоприятного течения ОКСпСТ у данной категории пациентов, что закономерно

сопровождается более неблагоприятными показателями госпитальной летальности у пациентов с ОКСпСТ консервативным ведением.

Отсутствие значимой динамики снижения смертности при ОКС в Российской Федерации постулирует необходимость дальнейших организационных усилий по устранению основных барьеров для ранней и полной реваскуляризации миокарда при острых коронарных событиях.

Тем не менее, при сравнении основных индикаторов эффективности лечения в регистрах РЕКОРД разных лет, следует признать, что отечественная кардиология достигла значительных успехов как в реализации сосудистой программы и повышении доступности эффективных методов реперфузии при ОКС, так и в улучшении подходов к медикаментозной терапии.

Заключение

Нерешенной проблемой госпитального этапа ведения больных с ОКСпСТ в инвазивных центрах остаются позднее поступление пациентов в стационар, что ограничивает возможности эффективного использования эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, а также недостаточное назначение основных групп лекарственных препаратов, улучшающих прогноз, в том числе тикагрелора в качестве второго компонента двойной антитромбоцитарной терапии, что особенно важно у пациентов с исходно консервативным ведением.

Литература / References:

1. Ganyukov VI, Protopopov AV, Bashkireva AL, Alekyan BG, Shlyakhto EV. European initiative “STENT FOR LIFE” in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2016;(6):68-72. Russian (Ганюков В.И., Протопопов А.В., Башкирева А.Л., Алекия Б.Г., Шлякто Е.В. Европейская инициатива “STENT FOR LIFE” в России. // Российский кардиологический журнал. 2016. №6. С.68-72).
2. Kireev KA, Fokin AA, Kireeva TS, Krasnopeev AV, Sokolov DV. Throughkin coronary interventions in case of a sharp myocardial infarction at patients is more senior than 75 years. Modern medicine: topical issues. 2016; (42-43): 71-77. Russian (Киреев К.А., Фокин А.А., Киреева Т.С., Краснопеев А.В., Соколов Д.В. Чрескожные коронарные вмешательства при остром инфаркте миокарда у пациентов старше 75 лет. // Современная медицина: актуальные вопросы. 2016. № 42-43. С. 71-77).
3. Barbarash OL, Zykov MV, Bykova IS, Kashtalap VV, Karetnikova VN, Barbarash LS. Role of dysfunction of kidneys and a multifocal atherosclerosis in forecast assessment at patients with a myocardial infarction and raising of a segment of ST. Cardiology. 2013;53 (9): 26-32. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Быкова И.С., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Барбараш Л.С. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. //Кардиология. 2013. Т.53, №9. С.26-32).
4. Kashtalap VV, Kochergina AM, Makarov SA, Kheraskov VYu, Barbarash OL. Limitations on primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the clinical practice. Eurasian Heart Journal. 2016; (1):40-46. Russian (Кашталап В.В., Кочергина А.М., Макаров С.А., Херасков В.Ю., Барбараш О.Л. Ограничения для выполнения первичных чрескожных коронарных вмешательств при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в реальной клинической практике. //Евразийский кардиологический журнал. 2016. №1. С.40-46).
5. Erlikh AD, Gratsiansky NA. Registry of Acute Coronary Syndromes RECORD. Characteristics of patients and results of Inhospital Treatment. Cardiology. 2009; 49 (7/8): 4-12. Russian (Эрлик А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. //Кардиология. 2009. Т.49, №7/8. С.4-12).

6. Erlikh AD, Shevchenko II, Alekseev DV, Gratsianskyi NA. On behalf of RECORD Registry participants. Acute coronary syndrome in clinical practice: gender specifics of risk levels, treatment, and outcomes: RECORD Registry results. Cardiovascular therapy and prevention. 2011; 10 (8): 45-51. Russian (Эрлих А.Д., Шевченко И.И., Алексеев Д.В., Грацианский Н.А. От имени всех участников регистра «РЕКОРД». Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечении и исходах у мужчин и женщин (по результатам регистра «РЕКОРД»). //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т.10, №8. С.45-51).
7. Ganyukov VI, Krylov AL, Osiyev AG, Ivanov PA, Protoporov AV, Tyryshkin AG. Availability and outcomes of reperfusion therapy in patients with STEMI in Siberian Federal Region. Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2011; (1): 9-14. Russian (Ганюков В.И., Крылов А.Л., Осиев А.Г., Иванов П.А., Протопопов А.В., Тырышкин А.Г. Доступность и результаты реперфузионной терапии больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в Сибирском федеральном округе. //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2011. №1. С.9-14)
8. Erlikh AD, Barbarash OL, Kashtalap VV, Gratsiansky NA. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECORD-3 registry data). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2016; 5 (2):75-82. Russian (Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «РЕКОРД-3»). //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016. Т.5, №2. С. 75-82).
9. Vasiljevic-Pokrajcic Z, Mickovski N, Davidovic G, Asanin M, Stefanovic B, Krljanac G et al. Sex and age differences and outcomes in acute coronary syndromes. Int. J. Cardiol. 2016; Suppl:S27-31. [athttp://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.217](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.217)
10. Erlikh AD, Gratsiansky NA. Acute non ST-elevation coronary syndrome in real practice of hospitals in Russia. Comparative data from RECORD-2 and RECORD registries. Cardiology. 2012; 52 (10): 9-16. Russian (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике Российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД. //Кардиология. 2012. Т.52., №10. С.9-16).
11. Kashtalap VV, Zavyrylina IN, Barbarash OL. Endovascular revascularization for ST-elevation acute coronary syndrome in Russia: problems and prospects for the further development 2015; (3): 5-15. Russian (Кашталап В.В., Завырылина И.Н., Барбараш О.Л. Эндоваскулярная реваскуляризация при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в России: проблемы и перспективы дальнейшего развития. //Креативная кардиология. 2015. №3. С. 5-15).

*СПИСОК УЧАСТНИКОВ РЕГИСТРА «РЕКОРД-3»

БАРНАУЛ: Рудакова Д, Сукманова Д, Бочарова А, Бубнова Е, Рогачёва К, Гатальский К, Максакова Е, Фролова Ф, Бессонова А, Нечаева Д, Павличенко О, Танана О, Харитоновна Я, Вялова И, Лисоченко А.
 ВЛАДИМИР: Панин А, Наумчик А, Фомин Ю, Саверова Ю
 ВОРОНЕЖ: Шевченко И, Будяк В, Елистратова О, Исламов Р, Костюков О, Козьмин М, Сафонов А, Федотов О, Фетисов Е, Филиппских Д, Дмитренко С, Испирьян А, Бородинова И, Ермилова М, Подрезова М.
 ДИНСКАЯ: Сергачёва И, Баркова А, Денисенко Е, Барков П.
 ЕЙСК: Костюковец Р, Семенюта Е, Мурашко Е, Щеглова Т, Савенко Д.
 КАЗАНЬ: Галявич А, Мухаметгатова Д, Балеева Л.
 КАЛИНИНГРАД: Медведев А, Данилов В, Шарохина Т.
 КАНАЕВСКАЯ: Жукова А, Рокотянская Е, Белов А.
 КЕМЕРОВО: Барбараш О, Кашталап В, Тавлуева Е, Печёрина Т, Фёдорова Н, Кочергина А, Чичкова Т, Андрозьянова А.
 КРАСНОДАР: Космачёва Е, Сокаева З, Макухин В, Круберг Л, Рафф С, Кижватова Н, Прасолова С, Бабаян В, Волощенко М, Гинтер Ю, Веселенко М, Мерзлякова С.
 КРЫМСК: Матевосян А, Яготина Л, Тигай С, Яцунова А, Ефимкина Л.
 КУЩЁВКА: Гиниятова М, Терновая С, Москаленко Л.
 ЛАБИНСК: Исаева Н, Щербинина Е, Русов А.
 ЛЮБЕРЦЫ: Гинзбург М, Мешкова Е.
 МОСКВА: Гиляров М, Новикова Н, Чепкий Д, Нестеров А, Константинова Е, Ткаченко К, Козуб А, Семакина С, Тарасенко С, Зациринная Е, Грачёва Е.
 НИЖНИЙ НОВГОРОД: Починка И, Ботова С, Гвоздулина М.
 ОДИНЦОВО: Харченко М, Шарафутдинова Д.
 ОМСК: Ситников Г, Корсаков М, Пивень С.
 ОРЕНБУРГ: Виноградова О, Захаров С, Дружинина Д.
 ПАВЛОВСКАЯ: Маркосян М, Захарченко М, Дронова А, Борисов И.
 ПЕРМЬ: Сыромятников Л, Симончик А, Лапин О, Акулова М, Чицова А.
 ПОЧИНКИ: Шептунов О, Гагаев А, Быстрова Н.
 ПСКОВ: Калашников С, Кудрявцева О, Шапошников А, Семёнова О, Романова Н.
 САМАРА: Дупляков Д, Скуратова М, Глинина Е, Ахматова Ю, Лоцманова Е, Габерман О, Данилова Е, Рубаненко О, Андреева С.
 САНКТ-ПЕТЕРБУРГ: Костенко В, Скородумова Е, Фёдоров А, Сиверина А.
 СОЧИ: Бочманова Ю, Зыков М, Смагин И, Селиванова Н, Мартиросян Е.
 СЫЗРАНЬ: Мирошник Е, Якунин А, Мендель Я, Анисимова А, Антонова М, Кузьмина Н. ТАЛЬМЕНКА: Наренкова С, Ковалёва О. ВЫСЕЛКИ: Святенко О, Солоп И.
 ТАРУСА: Охотин А, Осипов М, Осипов В.
 ТВЕРЬ: Алексеев Д, Разыграев Р, Шехаб Л, Яковлева М.
 ТИХОРЕЦК: Свистунов М, Циганет Л, Гончаров В.
 ТОЛЬЯТТИ: Пухова А, Карбузов М.
 ТОМСК: Марков В, Сыркина А, Белокопытова Н.
 ТУАПСЕ: Киселёв А, Поправко А.
 УЛАН-УДЭ: Донириова О, Сульtimiова И, Новокрещенных О.
 УСТЬ-ЛАБИНСК: Туник Е.
 ЧИТА: Ларева Н, Романова Е, Хлуднев С, Маришкина К, Абрамова Л.

Сведения об авторах

Барбараи Ольга Леонидовна - член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Кочергина Анастасия Михайловна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Леонова Валерия Олеговна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Эрлих Алексей Дмитриевич – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Authors

Prof. Olga L. Barbarash, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study

Dr. Vasily V. Kashalap, MD, PhD, Head of the Department of Pathological Physiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study

Dr. Anastasia M. Kochergina, MD, PhD, Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: collected the data; performed the statistical analysis

Valeriya O. Leonova, Student, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: collected the data

Dr. Alexey D. Erlikh, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Cardiology, Research and Clinical Centre of Physicochemical Medicine, Moscow, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; collected the data

Acknowledgements: There was no funding for this project.

Корреспонденцию адресовать:

Барбараи Ольга Леонидовна
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6
E-mail: olb61@mail.ru

Corresponding author:

Prof. Olga L. Barbarash
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002,
Russian Federation
E-mail: olb61@mail.ru

ОБЩАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ КАК СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРИТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ПЛОТНИКОВ Г.П.^{1,2}, ГАЛИМЗЯНОВ Д.М.², ШУКЕВИЧ Д.Л.¹, МАТВЕЕВА В.Г.¹, ГРИГОРЬЕВ Е.В.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово, Россия

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

THERAPEUTIC HYPOTHERMIA AS A METHOD FOR PREVENTION OF MULTIPLE ORGAN FAILURE IN CRITICALLY ILL PATIENTS

GEORGIY P. PLOTNIKOV^{1,2}, DAMIR M. GALIMZYANOV², DMITRIY L. SHUKEVICH¹, VERA G. MATVEEVA¹,
EVGENIY V. GRIGORIEV^{1,3}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo Cardiology Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Kemerovo, Russian Federation

³Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель. Анализ эффективности общей гипотермии у реанимационных пациентов с позиции профилактики полиорганной недостаточности (ПОН).

Материалы и методы. В период с 2014 по 2016 гг. проведено проспективное нерандомизированное исследование. Процедура общей терапевтической гипотермии (ТГТ) использована у 14 пациентов с острым коронарным синдромом, осложненным кардиогенным шоком. Целевая температура ТГТ составила 34°C, длительность процедуры – 52 ч (min 38, max 84). В качестве сравнения использовали группу пациентов с аналогичными диагнозом и тяжестью состояния без проведения ТГТ (n=10). Здоровые доноры-добровольцы (n=11) составили группу, в сыворотке которых были определены методом иммуноферментного анализа (ИФА) маркеры органной поврежденности (приняты за референсные). У всех пациентов исследовали: (1) тяжесть состояния больных по SOFA; (2)

параметры центральной гемодинамики; (3) основной обмен (ОО); (4) биохимические маркеры ПОН в сыворотке крови каждые 24 часа (белок S100бета, интестинальный белок-связывающий жирные кислоты (и-БСЖК), сурфактантный белок А).

Результаты. Мы отметили достоверное увеличение показателей шкалы SOFA со вторых суток наблюдения в группе контроля, тогда как группа с гипотермией не демонстрировала увеличения тяжести ПОН. В группе ТГТ имеет место достоверно меньшее значение основного обмена по сравнению с группой контроля. У пациентов с гипотермией уровень маркеров органной поврежденности был достоверно ниже аналогичных показателей в группе контроля.

Выводы.

1. Метод ТГТ обладает потенциальными возможностями профилактики ПОН у пациентов в критических состояниях.

2. Эффективность ТГТ в отношении ПОН подтверждается как снижением уровня обще-

го обмена и метаболических потребностей, так и нормализацией орган-специфических маркеров ПОН и отсутствием отрицательной динамики в ходе процедуры согласно данным шкалы тяжести ПОН.

Ключевые слова: гипотермия, полиорганная недостаточность, профилактика, белок S100, кишечинальный белок, связывающий жирные кислоты, сурфактантный белок А.

Abstract

Aim: To analyze the efficacy of hypothermia in intensive care patients to prevent multiple organ failure (MOF).

Materials and Methods: We conducted a prospective, non-randomized study during 2014-2016. Patients (n = 14) with acute coronary syndrome and cardiogenic shock underwent therapeutic hypothermia (THT), with target temperature of 34°C and duration of 52 (38-84) hours. Patients (n = 10) with the same clinical diagnosis but without THT were considered as a control group. We examined: (1) severity of MOF (SOFA score); (2) central hemodynamic parameters; (3) basal met-

abolic rate (BMR); (4) serum biochemical markers (S100beta protein, intestinal fatty acid-binding protein (i-FABP), surfactant protein A).

Results: We detected a significant increase in severity of MOF from the 2nd day in the control group compared to the patients who underwent THT. In addition, THT group had significantly decreased BMR and markers of organ damage in comparison with the controls.

Conclusion: THT can prevent MOF in critically ill patients.

Keywords: hypothermia, multiple organ failure, S100 protein, intestinal fatty acid binding protein, surfactant protein A.

◀ English

Введение

Гипотермия – перспективный метод защиты органов, активно внедряемый в клиническую практику [1]. Исторически впервые данный метод защиты был предложен как иностранными (А. Лабори), так и отечественными авторами (Е.Н. Мешалкин, Е.Е. Литасова, А.И. Арутюнов) и прежде всего был активно использован в практике кардиохирургии. Источники подчеркивают эффективность и – одновременно – разную степень доказательности данного метода защиты головного мозга при постгипоксической энцефалопатии вследствие остановки сердца, гипоксической ишемической энцефалопатии новорожденных, инсульте, травме головного и спинного мозга [2,3]. Точные механизмы действия терапевтической гипотермии (ТГТ) остаются до сих пор неясными. Вероятно, гипотермия прерывает/модулирует метаболические, молекулярные и клеточные цепочки повреждения, которые ведут к гибели клеток [3]. Кроме того, ряд авторов предположил на основе экспериментальных (в большинстве статей) данных, что управляемая умеренная ТГТ обладает эффектом модуляции системного воспалительного ответа (СВО), в частности изменяя соотношение про- и противовоспалительных цитокинов, меняет экспрессию цитокиновых рецепторов на клетках врожденного иммуни-

тета, что делает ТГТ весьма перспективным методом в плане ограничения стерильного СВО и профилактики полиорганной недостаточности (ПОН) [4,5].

Проблема профилактики полиорганной недостаточности (ПОН) в критических состояниях остается крайне актуальной на протяжении десятилетий в силу того, что летальность при ПОН «застыла» на уровне 23-25%, несмотря на появление и совершенствование органозамещающих технологий, расширение возможностей мониторинга, использование современных безопасных сред для инфузионной терапии, увеличение возможностей нутритивной поддержки [6,7]. «Застывшая» форма ПОН в виде персистирующей полиорганной недостаточности, характеризующейся продленным нахождением в ОРИТ, возвратными инфекциями с умеренным СВО, лимфопенией, уменьшением тощей массы обладает также и негативными экономическими следствиями [7]. Нами высказана гипотеза, что ТГТ как один из перспективных методов защиты органов на ранних этапах интенсивной терапии способна профилактировать развитие ПОН [8].

Цель исследования

Анализ эффективности ТГТ у реанимационных пациентов с позиции профилактики ПОН.

Материалы и методы

В период с 2014 по 2016 гг. нами проведено проспективное нерандомизированное исследование, одобренное объединенным Локальным этическим комитетом (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»). У 14 пациентов процедура ТГТ инициирована при остром коронарном синдроме, кардиогенном шоке, после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и на фоне механической поддержки кровообращения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК) и с сохранением синдрома малого сердечного выброса, несмотря на введение адекватных доз катехоламинов и механическую поддержку кровообращения. Для процедуры ТГТ использовали аппарат «ArcticSun 5000» (фирма BardMedical, США) с фиксацией пластин на торакоабдоминальном отделе и нижних конечностях. Инициация ТГТ осуществлялась с момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), целевая температура составила 34°C, длительность процедуры – 52 ч (min 38, max 84).

В качестве сравнения использовали группу пациентов с аналогичным диагнозом и тяжестью состояния без использования ТГТ (n=10). Здоровые доноры-добровольцы (n=11) составили группу, в сыворотке которых были определены методом ИФА маркеры органических повреждений и эти данные были приняты за референсные.

Критерии включения:

- (1) наличие клинических показаний для ТГТ (остановка сердца и успешные мероприятия по сердечно-легочной реанимации, синдром малого сердечного выброса),
- (2) информированное согласие, подписанное консилиумом врачей или законными представителями пациента.

Критерии исключения:

- (1) плохой прогноз на выживание пациента,
- (2) неуспешность реперфузионной терапии,
- (3) неконтролируемые кровотечения.

У всех пациентов исследовали:

- 1) тяжесть состояния больных по SOFA (Vincent et al., 1996) – ежесуточно;
- 2) общеклинические, биохимические и

гемостазиологические показатели – ежесуточно;

3) параметры центральной гемодинамики (ЦГД, монитор «Nihon Kohden ISM4113K», Япония) – в режиме мониторинга в течение всего сеанса ТГТ;

4) основной обмен (ОО, монитор «Тритон МПР 6-03», Тритон, Россия) – в режиме мониторинга в течение всего сеанса ТГТ;

5) биохимические маркеры ПОН в сыворотке крови каждые 24 часа ТГТ (белок S100 бета, интестинальный БСЖК, сурфактантный белок А, наборы для иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA «CanAg-Fujirebio, Германия» и «BioVendor», Чехия).

Статистический анализ полученных данных производили при помощи пакета «Statistica 6.0» (№ лицензии ВХХR210F562022FA-A). Использовали общепринятые параметрические методы статистического анализа (Newman Keuls тест), данные были представлены в виде медианы [25; 75 перцентилей]. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты

Гемодинамические параметры

При инициации ТГТ гемодинамический профиль характеризовался гипердинамическим типом на фоне гипертермии и реперфузии с развитием системного воспалительного ответа (СВО) (37,8 [37,5; 38,6]°C). Мы не получили достоверных различий в значениях сердечного индекса в группах сравнения на этапах ТГТ. Авторы отмечают развитие периферического сосудистого спазма при гипотермии ниже 35°, но в нашем исследовании исходно повышенный индекс общего периферического сопротивления сосудов (ИОПСС) на уровне 2384 [2019; 2645] дин*с/(см⁵*м²) оставался в пределах нормальных значений (1562 [1133; 1728] дин*с/(см⁵*м²)) в группе ТГТ на этапах поддержания целевого уровня температуры.

Тяжесть ПОН

Исходные данные оценки тяжести ПОН в группах сравнения не отличались друг от друга (4 [3,1; 8,1] vs 6 [5,4; 6,9], $p = 0,7$) (рисунок 1).

Наибольший вклад в формирование ПОН в момент включения пациентов в исследование вносил компонент острой церебральной недостаточности. Не отличались друг от друга группы сравнения и на вторые сутки, когда в группе

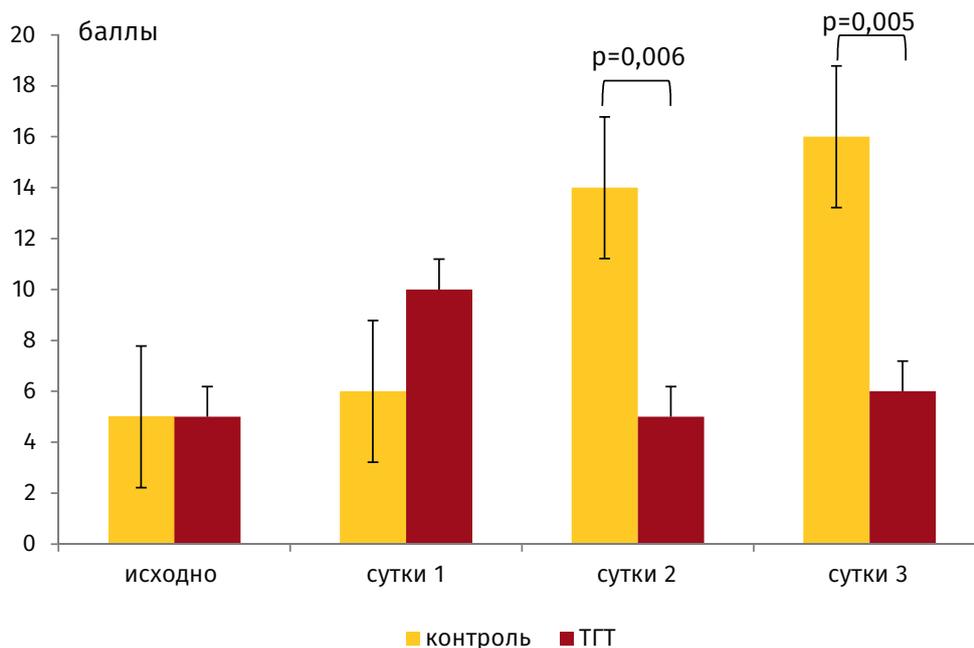


Рисунок 1. Динамика показателя шкалы SOFA (баллы)

Figure 1. Dynamic assessment of SOFA scale (score)

с ТГТ использовали гипотермическую защиту уже в течение 24 часов. Наблюдалась тенденция к росту показателей шкалы SOFA в группе контроля. Начиная со вторых суток наблюдения (и начиная с 36-48 часов ТГТ в группе вмешательства), отметили достоверное увеличение показателей шкалы (14 [12,4; 16,5] в группе сравнения vs 6 [4,8; 6,8] группы ТГТ, $p=0,006$). ПОН в группе ТГТ по-прежнему формировалась за счет острой церебральной недостаточности, тогда как ПОН в группе сравнения – за счет как церебральной недостаточности, так и за счет почечной дисфункции и расстройств системы гемостаза. На третьи сутки тяжесть ПОН сохранялась на достоверно повышенных цифрах в сравнении с группой ТГТ (группа сравнения 16,1 [18,4; 12,3] vs группа ТГТ 6 [6,4; 4,5],

$p=0,008$), уровень баллов по SOFA в группе ТГТ не отличался от показателей вторых суток.

Основной обмен

При оценке основного обмена отметили характерную для проведения ТГТ динамику: исходные данные основного обмена (ОО) не отличались в группах, далее с 36 часов наблюдения зафиксировали снижение ОО, в группе ТГТ имело место достоверно меньшее значение уровня основного обмена (в два раза) по сравнению с группой сравнения. В группе сравнения отметили закономерное для любого критического состояния увеличение ОО в ходе формирования гиперметаболической ПОН, тогда как у пациентов с ТГТ в течение всего сеанса гипотермии ОО был достоверно ниже исходных данных (таблица 1).

Группы	Динамика показателей на этапах исследования				
	Исходные данные	12 часов	24 часа	36 часов	48 часов
Группа сравнения	2100 [1998; 2134]	2110 [1904;2218]	2109 [2004;2188]	2233 [1998;3010]	2380 [2013; 2633]
Группа ТГТ	2766 [1998;3010]	2120 [1960;2990]	1990 [1240;1999]	1240 [1017;1870]	1240 [1010;1890]
P	0,03	0,02	0,02	0,006	0,006

Таблица 1. Основной обмен в группах сравнения (ккал)

Table 1. Dynamic assessment of basal metabolic rate (kcal)

Примечание: ТГТ – группа с проведением гипотермии, P1- достоверность различий между группами на этапах исследования, P2 – достоверность различий внутри группы при сравнении с исходными значениями

Note: THT is for hypothermia, P1 is for significant intergroup differences, P2 is for significant differences compared to the baseline.

Нейронспецифический белок S100 бета (S100)

Исходные показатели уровня белка не от-

личались ни от референсных данных, ни при межгрупповом сравнении. В группе сравнения через 48 часов наблюдения отметили до-

стоверное увеличение данного показателя по сравнению с исходными данными и данными референс-группы. В группе ТГТ уровень в первые сутки не отметили достоверной разницы по сравнению с контрольными данными,

через 48 часов наблюдения уровень S100 снизился, достоверно отличаясь и от исходного уровня, и от референсной группы, и от аналогичного показателя группы сравнения (таблица 2).

Таблица 2. Белок S100 бета на этапах исследования (нг/л)

Table 2. Dynamic assessment of S100 protein (ng/mL)

Группы	Референсные значения	Динамика показателей на этапах исследования		
		Исходные	24 часа	48 часов
Группа сравнения	90 [75; 118]	97 [13; 21] p3 = 0,1	97 [74; 99] p2 = 0,4 p3 = 0,5	171 [121; 208] p2 = 0,04 p3 = 0,005
Группа ТГТ	90 [75; 118]	91,6 [80,4; 98,8] p1 = 0,4 p3 = 0,6	87,7 [77,7; 97,7] p1 = 0,4 p2 = 0,5 p3 = 0,5	32,9 [27,8; 45,6] p1 = 0,005 p2 = 0,004 p3 = 0,005

Примечание: ТГТ – группа с проведением гипотермии, P1- достоверность различий между группами на этапах исследования, P2 – достоверность различий внутри группы при сравнении с исходными значениями, P3 – достоверность различий в сравнении с референсными значениями

Note: THT is for hypothermia, P1 is for significant intergroup differences, P2 is for significant differences compared to the baseline, P3 is for significant differences in comparison with reference values

Интестинальный БСЖК (и-БСЖК)

Исходные показатели при межгрупповом сравнении не отличались, однако имели место достоверно более низкие показатели в обеих сравниваемых группах относительно референсных значений. При дальнейшем наблюдении

в группе сравнения уровень и-БСЖК увеличивался (показатель был выше в два раза от исходных и на 24% - от референсных значений). Группа ТГТ ни на одном из этапов наблюдения не демонстрировала столь же высоких значений и-БСЖК, как в группе сравнения (таблица 3).

Таблица 3. Интестинальный БСЖК на этапах исследования (пг/мкл)

Table 3. Dynamic assessment of intestinal fatty acid-binding protein (pg/mL)

Группы	Референсные значения	Динамика показателей на этапах исследования		
		Исходные	24 часа	48 часов
Группа сравнения	655 [450; 690]	421,6 [420,4; 528,8] p3 = 0,003	617,7 [597,7; 627,7] p2 = 0,02 p3 = 0,5	812,9 [807,8; 925,6] p2 = 0,005 p3 = 0,005
Группа ТГТ	655 [450; 690]	417 [377; 568] p1 = 0,4 p3 = 0,004	422 [433; 495] P1 = 0,005 P2 = 0,5 P3 = 0,006	568 [488; 601] P1 = 0,006 P2 = 0,005 P3 = 0,5

Примечание: ТГТ – группа с проведением гипотермии, P1- достоверность различий между группами на этапах исследования, P2 – достоверность различий внутри группы при сравнении с исходными значениями, P3 – достоверность различий в сравнении с референсными значениями

Note: THT is for hypothermia, P1 is for significant intergroup differences, P2 is for significant differences compared to the baseline, P3 is for significant differences in comparison with reference values

Сурфактантный белок А (СБ-А)

В обеих группах в исходной точке показатель был достоверно выше референсных значений примерно в 1,5 раза. Далее в группе сравнения уровень не снижался в течение

всего времени наблюдения, в группе с ТГТ показатель на этапе 24 часов уменьшался до показателя нормы, через 48 часов – не отличался от предыдущего значения (таблица 4).

Группы	Референсные значения	Динамика показателей на этапах исследования		
		Исходные	24 часа	48 часов
Группа сравнения	11,2 [7,6; 12,7]	21,6 [20,4; 28,8] p3 = 0,005	27,7 [7,7; 27,7] p2 = 0,3 p3 = 0,006	22,9 [7,8; 25,6] p2 = 0,5 p3 = 0,007
Группа ТГТ	11,2 [7,6; 12,7]	17 [14,3; 21,4] p1 = 0,5 p3 = 0,005	11,6 [10,2; 12,5] P1 = 0,006 P2 = 0,04 P3 = 0,3	9,8 [9,2; 11,9] P1 = 0,006 P2 = 0,007 P3 = 0,4

Таблица 4. Сурфактантный белок А на этапах исследования (нг/мкл)

Table 4. Dynamic assessment of surfactant protein A (ng/ μ L)

Примечание: ТГТ – группа с проведением гипотермии, P1- достоверность различий между группами на этапах исследования, P2 – достоверность различий внутри группы при сравнении с исходными значениями, P3 – достоверность различий в сравнении с референсными значениями

Note: THT is for hypothermia, P1 is for significant intergroup differences, P2 is for significant differences compared to the baseline, P3 is for significant differences in comparison with reference values

Обсуждение

Важнейшим эффектом гипотермии является снижение метаболических потребностей, особенно если это касается острого повреждения ЦНС. Традиционно считается, что темп снижения метаболических потребностей головного мозга составляет 5% на каждый градус гипотермии [9]. Отмечена также прямая сильная корреляционная связь между температурой тела и базальным метаболизмом. Гипотермия снижает потребности в энергии, что оказывает благоприятный эффект на процесс поддержания нормальных трансмембранных градиентов для ионов и нейротрансмиттеров. За счет лимитирования потребления кислорода и глюкозы мозгом гипотермия снижает проявление энергетической недостаточности в клетках, что обуславливает не только лечебный, но и профилактический терапевтический эффекты. После повреждения головного мозга увеличивается показатель нейронального лактата в силу неадекватного соотношения доставки и потребления кислорода. За счет сохранения энергетических запасов, гипотермия профилаксирует последовательное накопление лактата с развитием ацидоза [10]. Хотя гипотермия и не способна снижать накопление лактата и расход АТФ при длительном периоде

ишемии, при наличии кратковременного периода ишемии гипотермия более эффективна в отношении темпа расхода макроэргических фосфатов [11]. Данные суждения полностью подтверждаются в нашем исследовании, показатели ОО в группе ТГТ были стабильно более низкими по сравнению с группой без использования гипотермии, что, несомненно, благоприятно сказывается в плане профилактики гиперметаболизма, характерного для всех стадий ПОН [12].

Использование клинических и стандартных лабораторных маркеров тяжести ПОН, но обоснованное применение маркеров ПОН с позиции их органо-специфичности и использование маркеров-естественных метаболитов и/или внутриклеточных компонентов является современным трендом формирования диагностической базы ПОН [13,14,15]. В связи с этим мы выбрали ряд органо-специфичных маркеров для доказательства протективного характера лечебных мероприятий. Мы намеренно отказались от подробной характеристики динамики клинических и лабораторных показателей ПОН, и приводим результирующую шкалу SOFA в динамике.

Результаты исследования белка S100 бета, практически уже ставшего классическим, ис-

пользуются активно для прогнозирования возможного развития различных симптомов при черепно-мозговых травмах, состояниях после ушибов и сотрясений головного мозга, динамики нейроонкологического процесса [16]. Повышение S100 в сыворотке крови и ликворе при нарушениях мозгового кровообращения обусловлено активацией микроглии. Было показано, что в ранней фазе церебрального инфаркта микроглиальные клетки в перинфарктной зоне экспрессируют S100 и активно пролиферируют, причем белки экспрессируются не более трех дней после инфаркта. Это говорит о том, что активация постоянной популяции микроглии является ранним ответом мозговой ткани на ишемию и может быть использована как ранний маркер повреждения [17,18]. В наших исследованиях показано, что уровень белка S100 бета в группе с ТГТ снижается, что может быть признаком уменьшения повреждения нейронов в ходе реализации защитных эффектов ТГТ (прямое снижение основного обмена, снижение потребностей головного мозга, снижение выброса патоген-ассоциированных паттернов и нивелирование повреждения нейронаскулярной единицы в ходе сеанса ТГТ) [19].

С позиции профилактики ПОН путем использования ТГТ интересен еще один факт: в условиях гипотермии провоспалительные и противовоспалительные медиаторы проявляют различный уровень активности. Исследование человеческих периферических мононуклеарных клеток (ПМЯЛ) *in vitro* показало, что гипотермия вызывает смещение баланса цитокинов, продуцируемых ПМЯЛ, в провоспалительную сторону [20]. Результаты же исследований экспериментальных животных показывают, что умеренная гипотермия смягчает воспалительный ответ и увеличивает противовоспалительную активность. В дополнение, умеренная гипотермия снижает летальность при экспериментальной эндотоксинемии [21, 22]. Данная гипотеза может быть еще одним объяснением полученных в нашем исследовании данных о профилактике ПОН вследствие модуляции СВО.

БСЖК – многообещающее семейство внутриклеточных белков, выброс которых из энтероцитов ворсинчатого эпителия ЖКТ в плазму крови наблюдается в случаях нарушения интегративности тканей за счет ишемии, реперфузии и прямого повреждения тканей. Ряд авто-

ров демонстрировали высокую диагностическую значимость данной группы в отношении ее сердечной (сердечный БСЖК) и интестинальной (интестинальный БСЖК) фракций [23, 24,25]. С позиции механизмов и-БСЖК может быть задействован в отношении активации толл-подобных рецепторов в ходе системной воспалительной реакции и снижение уровня маркера косвенно свидетельствует об уменьшении выраженности *end organ damage*, то есть о регрессе дистантной органной дисфункции на фоне проводимых мероприятий ТГТ [26]. В своем исследовании мы демонстрировали, что уровень и-БСЖК на фоне ТГТ достоверно снижался, что может быть объяснено как профилактикой ишемических и реперфузионных повреждений эпителия ЖКТ, так и сохранением целостности энтероцитов на фоне снижения метаболических потребностей, вызванных ТГТ. Мы не зафиксировали достоверных отличий в группах по частоте клинических проявлений дисфункции ЖКТ (абдоминальный компартмент, острые эрозии и прочее).

Наибольший интерес в плане маркеров повреждения легких как компонента ПОН представляют собой белки-производные сурфактанта [27, 28]. Семейство сурфактантных белков способно характеризовать степень повреждения альвеоло-капиллярной мембраны за счет совместного с комплексом цитокинов RAGE участия в реализации локального воспаления в легких неинфекционной этиологии, в том числе вследствие системной воспалительной реакции [29]. Особо подчеркивается, что повреждение альвеоло-капиллярной мембраны должно быть значимым по своему объему. Авторы получили положительную корреляционную связь между уровнем СБ-А и показателями внесосудистой воды и параметрами диффузионной способности легких [28]. В ходе своих исследований мы получили достоверное снижение уровня СБ-А в группе пациентов с ТГТ. Отметим, что мы не зафиксировали у пациентов группы ТГТ достоверного снижения уровня индекса оксигенации и признаков острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в период наблюдения, тогда как в группе сравнения наблюдалось снижение индекса оксигенации.

Клинические исходы у пациентов группы сравнения довольно сложны для интерпретации, так как достоверной разницы в летальности мы не отметили (28-дневная летальность

составил 35,7% в группе сравнения и 38% - в группе ТГТ). У всех групп имело место сопоставимое количество инфекционных осложнений (так, ИВЛ-ассоциированная пневмония наблюдалась у половины пациентов). В группе вмешательства мы не зафиксировали геморрагических осложнений, связанных с ТГТ (в этом плане безопасность и эффективность умеренной ТГТ доказана рядом исследований). Мы полагаем, что с целью выхода на доказательства клинической эффективности требуется значительно большее количество пациентов и, возможно, иная организация дизайна исследования. Пациенты, включенные в исследование в группу ТГТ, характеризовались заведомо отрицательным прогнозом в плане ПОН (невозможность стабилизации сердечного индекса даже на фоне адекватной ревазуляризации коронарного русла, что делало данную группу сомнительной в плане целостного прогноза выздоровления в госпитальный период). Однако положительная динамика прежде всего биохимических и органо-специфических маркеров ПОН делает метод ТГТ весьма перспективным.

Ограничения исследования: 1) невозможность рандомизации, равно как и подбор контрольной группы в силу неясности места, которое занимает ТГТ в комплексе интенсивного лечения и профилактики ПОН у критических больных, 2) как следствие первого пункта – малое количество пациентов, включенных в исследование, 3) отсутствие многофакторного анализа в плане влияния на исходы основного протокола лечения пациента, 4) отсутствие и потребность в дальнейшем изучении клинических исходов ПОН у группы пациентов с ТГТ.

Заключение

1. Метод ТГТ обладает потенциальными возможностями профилактики ПОН у пациентов в критических состояниях.

2. Эффективность ТГТ в отношении ПОН подтверждается как снижением уровня общего обмена и метаболических потребностей, так и нормализацией орган-специфических маркеров ПОН и отсутствием отрицательной динамики в ходе процедуры согласно данным шкалы тяжести ПОН.

Литература / References:

- Choi HA, Badjatia N, Mayer SA. Hypothermia for acute brain injury-mechanisms and practical aspects. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8(4):214-222
- Babayan E, Zelman VL, Polushin YuS, Shegolev AV. Cerebral protection against ischemia: the actuality of a problem. *Anesthesiology and reanimatology.* 2005; (4): 4-14. Russian (Бабаян Е., Зельман В.Л., Полушин Ю.С., Щеголев А.В. Защита мозга от ишемии: состояние проблемы // Анестезиология и реаниматология. 2005; №4: 4-14).
- Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15(5):287-292.
- Kollmar R, Staykov D, Dörfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2010; 41(8): 1684-1689.
- Deng H, Han HS, Cheng D, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke.* 2003; 34(10): 2495-2501.
- Grigoryev EV, Plotnikov GP, Shukevich DL, Golovkin AS. Persistent organ failure. *Circulation pathology and cardiosurgery.* 2014; 18(3): 82-86 Russian (Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Головкин А.С. Персистирующая полиорганная недостаточность. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. Т.18, №3. С.82-86).
- Rosenthal MD, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism: Evolution of Multiple Organ Dysfunction. *Surg. Infect (Larchmt).* 2016; 17 (2): 167-172
- Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP, Tikhonov NS. Therapeutic hypothermia: the possibilities and the perspectives. *Clinical medicines.* 2014; 92 (9): 9-16. Russian (Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Тихонов Н.С. Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы // Клиническая медицина. 2014. Т.92, №9. С.9-16).
- Badjatia N, Strongilis E, Prescutti M, Fernandez L, Fernandez A, Buitrago M et al. Metabolic benefits of surface counter warming during therapeutic temperature modulation. *Crit Care Med.* 2009; 37(6):1893-1897.
- Ceulemans AG, Zgavc T, Kooijman R, Hachimi-Idrissi S, Sarre S, Michotte Y. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia. *J Neuroinflammation.* 2010; (7):74.
- Sadaka F, Veremakis C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Inj.* 2012; 26 (7-8): 899-908.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2005; 353 (15):1574-1584.
- Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM et al. A prospective, multicentre derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med.* 2009; 37 (1): 96-104.
- Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *FEBS Lett.* 2007; 581 (19): 3723-3733.
- Lukaszewicz AC, Griénay M, Resche-Rigon M, Pirracchio R, Favier V, Boval B et al. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit Care Med.* 2009; 37 (10): 2746-2752.

16. Routsis C, Stamatakis E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos A et al. Increased levels of serum S100b protein in critically ill patients without brain injury. *Shock*. 2006; 26 (1): 20-24.
17. Bottiger BW, Mobes S, Glatzer R, Bauer H, Gries A, Bärtsch P et al. Astroglial protein S100B is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation*. 2001; 103 (22): 2694-2698.
18. Fries M, Bickenbach J, Henzler D, Beckers S, Dembinski R, Sellhaus B et al. S-100 protein and neurohistopathologic changes in a porcine model of acute lung injury. *Anesthesiology*. 2005; 102 (4): 761-767.
19. Han HS, Karabiyikoglu M, Kelly S, Sobel RA, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappaB translocation in experimental stroke. *J.Cereb. Blood Flow Metab*. 2003; 23:589–598.
20. Huet O, Kinirons B, Dupic L, Lajeunie E, Mazoit JX, Benhamou D et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2007; 51 (9):1211–1216
21. Qiu J, Nishimura M, Wang Y, Sims JR, Qiu S, Savitz SI et al. Early release of HMGB-1 from neurons after the onset of brain ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2008; 28 (5):927-938.
22. Kadhim HJ, Duchateau J, Sebire G. Cytokines and brain injury: invited review. *J Intensive Care Med*. 2008; 23 (4): 236-249
23. Makowski L, Hotamisligil GS. Fatty acid binding proteins – the evolutionary crossroads of inflammatory and metabolic responses. *J Nutr*. 2004; 134 (9): 2464S-2468S.
24. Pelsers MM, Namiot Z, Kisielewski W, Namiot A, Januszkiewicz M, Hermens WT et al. Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. *Clin Biochem*. 2003; 36 (7): 529-535.
25. Relja B, Szermutzky M, Henrich D, Maier M, de Haan JJ, Lubbers T et al. Intestinal-FABP and liver-FABP: novel markers for severe abdominal injury. *Acad Emerg Med*. 2010; 17(7): 729-735.
26. Schellekens DH, Grootjans J, Dello SA, van Bijnen AA, van Dam RM, Dejong CH et al. Plasma intestinal fatty acid-binding protein levels correlate with morphologic epithelial intestinal damage in a human translational ischemia- reperfusion model. *J. Clin Gastroenterol*. 2014; 48(3): 253-260.
27. Grigoryev EV, Churlyayev YuA, Razumov AS. The biomarkers of acute lung injury. *General reanimatology*. 2006; 2(4): 94-99. Russian (Григорьев Е.В., Чурляев Ю.А., Разумов А.С. Биомаркеры острого повреждения легких // Общая реаниматология. 2006. Т.2, №4. С.94-99).
28. Moroz VV, Golubev AM, Kuzovlev AN, Pisarev VM, Polovnikov SG, Shabanov AK et al. Surfactant protein A – the prognostic biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *General reanimatology*. 2013; 9(3): 5-13. Russian (Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Половников С.Г., Шабанов А.К. с соавт. Сурфактантный протеин А (SP-A) – прогностический молекулярный биомаркер при остром респираторном дистресс синдроме. // Общая реаниматология. 2013. Т.9, №.3. С.5-13).
29. Cross LJ, Matthay MA. Biomarkers of acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit. Care Clin*. 2011; 27 (2): 355-377.

Сведения об авторах

Плотников Георгий Павлович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории критических состояний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Галимзянов Дамир Мансурович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Шукевич Дмитрий Леонидович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией критических состояний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

Матвеева Вера Геннадьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Григорьев Евгений Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

Корреспонденцию адресовать:

Григорьев Евгений Валерьевич
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6
grigev@kemcardio.ru

Authors

Dr. Georgiy P. Plotnikov, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; performed literature search and analysis; wrote the article.

Dr. Damir M. Galymzyanov, MD, PhD, Head of Intensive Care Unit, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed the treatment; collected the specimens.

Prof. Dmitriy L. Shukevich, MD, PhD, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; wrote the article.

Dr. Vera G. Matveeva, MD, PhD, Senior Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed enzyme-linked immunosorbent assay.

Prof. Evgeniy V. Grigoriev, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Deputy CEO, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study.

Corresponding author:

*Prof. Evgeniy V. Grigoriev,
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation*

E-mail: grigev@kemcardio.ru

Acknowledgements: *There was no funding for this project.*

ОЦЕНКА РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

КРУТИЦКИЙ С.С.¹, ПЛОТНИКОВ Г.П.¹, СИЗОВА И.Н.¹, ГАЛИМЗЯНОВ Д.М.², ШУКЕВИЧ Д.Л.^{1,3}, ГРИГОРЬЕВ Е.В.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово, Россия

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

MICROCIRCULATORY DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

SERGEY S. KRUTITSKY¹, GEORGIY P. PLOTNIKOV¹, IRINA N. SIZOVA¹, DAMIR M. GALIMZYANOV², DMITRIY L. SHUKEVICH^{1,3}, EVGENIY V. GRIGORIEV^{1,3}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo Cardiology Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Kemerovo, Russian Federation

³Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель. Оценка диагностической значимости определения микроциркуляторных расстройств у пациентов с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 174 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST, последовательно поступавших в клинику в 2014-2015 гг. Группа 1: пациенты с оценкой тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip I (n=120), значения параметров микроциркуляции в этой группе приняты за референтные. Группа 2: пациенты с оценкой ОСН по Killip II-III (n=38, синдром малого сердечного выброса). Группа 3: пациенты с оценкой ОСН по Killip III-IV, пациенты поступали с развернутой клинической картиной кардиогенного шока. Контрольные точки: при поступлении, первые и вторые сутки в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Исследовали параметры центральной гемодинамики, показатели микроциркуляции с использованием лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. В первые и вторые сутки группа 3 достоверно отличалась по показателю микро-

циркуляции, который был ниже аналогичных значений групп 1 и 2. Коэффициент вариации микроциркуляции в точке исходных значений достоверно отличался в группе 2, далее в первые и вторые сутки показатель Kv был достоверно выше в группах с Killip II-III и в группе пациентов с шоком. В группе пациентов с кардиогенным шоком показатель шунтирования достоверно отличался от аналогичных показателей групп 1 и 2, далее на этапах исследования в группе 3 шунтирование сохранялось на повышенных цифрах. На основе шкалы SOFA пациенты из 2 и 3 групп разделены на подгруппы «ПОН да» и «ПОН нет». В первые сутки в группе с развитием ПОН отмечено достоверное уменьшение показателя микроциркуляции и увеличение шунтирования микроциркуляторного кровообращения (показатель ПШ). ROC-AUC для параметров, оценивающих расстройства микроциркуляции, составила: 0,75 в отношении показателя микроциркуляции, 0,56 – в отношении коэффициента вариации и 0,67 – в отношении показателя шунтирования.

Заключение. (1) Показатели микроциркуляции могут быть включены в алгоритм диагно-

стики острого коронарного синдрома у пациентов с малым сердечным выбросом с целью прогнозирования трансформации последнего в кардиогенный шок и ПОН. (2) Показатели микроциркуляции могут быть использованы в ка-

честве терапевтической цели в ходе интенсивного лечения ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, кардиогенный шок, оценка микроциркуляции.

Abstract

Aim: To determine the diagnostic value of microcirculatory disorders in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Materials and Methods: We recruited 174 consecutive patients with ACS during 2014-2015. Patients were divided into three groups: 1) those with Killip class I (n = 120); 2) Killip class II-III (n = 38); Killip class IV (n = 16). Day of the admission, 1st, and 2nd day in the intensive care unit (ICU) were selected as observation points. For the assessment, we measured central hemodynamic parameters and parameters of microcirculation using Doppler laser flowmetry.

Results: Patients with Killip class IV had significantly depressed microcirculation at the 1st and 2nd day after admission to ICU compared to those with Killip class I-III. Coefficient of variation was significantly higher in patients with Killip

class II-IV compared to those with Killip class I at the 1st and 2nd day after admission to ICU. Bypass ratio was significantly higher in patients with Killip class IV compared to those with Killip class I-III at all the time points. Patients with multiple organ failure had significantly depressed microcirculation and higher bypass ratio compared to those without at the 1st day after admission to ICU. Area under the ROC curve was 0.75, 0.56, and 0.67 for microcirculation index, coefficient of variation, and bypass ratio, respectively.

Conclusions: Microcirculation parameters can be included in the diagnostic algorithm for ACS in patients with low cardiac output in order to predict cardiogenic shock and multiple organ failure. Moreover, they can be used as a therapeutic target during intensive therapy of ACS.

Keywords: acute coronary syndrome, cardiogenic shock, microcirculatory assessment.

◀ English

Введение

Несмотря на расширение возможностей методов диагностики и терапии критических состояний и развитие хирургической реваскуляризации миокарда, летальность у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и кардиогенным шоком (КШ) варьирует от 52 до 90% [1,2]. Истинную частоту развития кардиогенного шока у пациентов с ОКС определить сложно, поскольку разные авторы используют разные определения и критерии диагностики шока [3]. От 18 до 30 % пациентов с ОКС поступают на фоне синдрома малого сердечного выброса (СМСВ), тем самым по уровню АД среднего и показателям сердечного индекса не соответствуют критериям кардиогенного шока, но имеют высокий риск его развития (относительно стабильное АД на фоне терапии катехоламинами в сочетании с показателями сердечного индекса не более 1,9 л/мин/м²) [3].

Используемая в настоящее время классификация острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip активно критикуется в силу своей субъективности, использования исключительно клинических характеристик острой

сердечной недостаточности [4]. Отмечено, что в течение интенсивной терапии и/или процедуры реваскуляризации класс ОСН активно меняется в течение короткого периода времени. Другие принятые классификации ОСН описывают признаки сниженной перфузии тканей организма в сочетании с высоким давлением заклинивания в легочной артерии (среднее АД снижается более чем на 30 мм рт. ст. от исходного, повышение давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) более 20 мм рт.ст., показатель СИ менее 1,8 л/мин/м², диурез менее 0,5 мл/кг/ч), что в сумме характеризует уже состоявшийся шок в стадии «децентрализации» [5]. АД не является прогностически значимым фактором в силу своей вариабельности на фоне эффектов «централизации», маскируется использованием кардиотонической поддержки, клинические же признаки тканевой гипоперфузии (температурный градиент, «бледное пятно») не обеспечивают полноценную информацию о централизации кровообращения. Использование инвазивного мониторинга для оценки ДЗЛА у пациентов в критическом состоянии требует временных затрат, осуществляется с высокой

технической сложностью и риском развития осложнений [6].

Общим недостатком популярных классификаций является диагностика КШ уже по состоявшимся клиническим признакам без возможности прогнозирования его развития, при этом одной из причин летальных исходов при КШ является развитие полиорганной недостаточности (ПОН) вследствие нарушения микроциркуляции [7]. В литературных источниках сведения об исследовании микроциркуляции у критических больных единичны, особенно это касается источников отечественных [8,9]. Одним из методов, позволяющих оценить тканевую локальную перфузию и функциональное состояние регуляторных систем микроциркуляторного русла, является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [10]. Метод основан на зондировании тканей лазерным излучением и выделении при обработке в отраженном сигнале (ЛДФ – сигнал) доплеровского сдвига частоты, что позволяет оценить общую перфузию, а также выделить различные компоненты регуляции тонуса микрососудов. Несмотря на активную дискуссию и критику в отношении инструментальных возможностей метода ЛДФ, на сегодняшний момент в России это единственный сертифицированный аппаратный комплекс, который способен дать объективную цифровую информацию о состоянии периферической микроциркуляции [11].

Цель исследования

Оценка диагностической значимости определения микроциркуляторных расстройств у пациентов с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы

В проспективное исследование включено 174 пациента с ОКС с подъемом сегмента ST, последовательно поступавших в клинику в 2014-2015 гг. с проведенной чрескожной реваскуляризацией (ЧКВ).

Наибольшее количество пациентов с оценкой тяжести ОШпо Killip I составили группу сравнения (n=120, группа 1), без инотропной поддержки, значения параметров микроциркуляции в этой группе приняты за референтные (условно нормальные).

Вторую группу составили пациенты с оценкой по Killip II-III (n=38, синдром малого сердечного выброса, группа 2), получавшие инотропную поддержку, но не имевшие клинико-инструментальных признаков кардиогенного шока (нормальный темп диуреза, отсутствие лактат-ацидоза, нормальные показатели смешанной венозной сатурации крови).

В третьей (n=16, группа с ВАБК – БГ) группе с оценкой по Killip III-IV, пациенты поступали с развернутой клинической картиной кардиогенного шока на ИВЛ и инотропной/вазопрессорной поддержкой в дозировках выше терапевтических, а ЧКВ осуществлялась на фоне механической поддержки внутриортальной баллонной контрпульсацией (ВАБК).

Контрольные точки: при поступлении, 1 сутки и 2 сутки в ОРИТ.

Группы были сопоставимы по гендерному, возрастному составу, тяжесть же состояния и длительность пребывания в реанимации соответствуют исходным клиническим характеристикам (таблица 1).

Таблица 1. Клинические характеристики исследуемых групп пациентов

Показатели	Группа 1, n=120	Группа 2, n=38	Группа 3, n=16
Мужчины/женщины, n (%)	94 (78,3)/ 26 (21,7)	27 (71,1)/ 11 (28,9)	11 (68,8) / 5 (31,2)
Возраст, лет (M±σ)	68,8±15,3	71,6±18,1	70,2±16,3
SOFA Исходная оценка, баллы (min;max)	0,65 (0;1)	2,7 (2;3)	5,1 (4;6)
Койко-день в ОРИТ, сутки (min; max)	1,5 (1;2)	3,3 (2;5)	7,3 (2;17)

Примечание: группа 1 – контрольная группа Killip I; группа 2 – пациенты с ОКС Killip II-III; группа 3 – группа с кардиогенным шоком; SOFA – шкала органной недостаточности.

Note: Group 1 is for Killip class I; group 2 is for Killip class II-III; group 3 is for Killip class IV; SOFA is for Sequential Organ Failure Assessment

Оценка тяжести полиорганной недостаточности проводилась с использованием шкалы SOFA (Vincent JL et al, 1996).

С целью оценки параметров центральной гемодинамики больным использовали мониторинг эхо-кардиографии (аппарат «GE Vivid Q», Германия), пациентам с ОШН класса II-IV по Killip устанавливалась инвазивная артериальная линия с оценкой АД среднего и катетер Сван-Ганца с мониторингом параметров центральной гемодинамики, сердечного индекса (монитор «Nihon Cohden», Япония).

Использовался лазерный компьютеризированный анализатор крови ЛАКК-02 (НПО «Лазма», Россия). Точка детекции: зона Захарьина – Геда над шиловидным отростком локтевой кости, время фиксации 7 минут. Изучались: ПМ (показатель микроциркуляции) – характеризует перфузию данного участка; Kv (коэффициент вариации) – расчетная величина, характеризующая внешние факторы, влияющие на ПМ (дыхательный цикл, ЧСС); ПШ (показатель шунтирования) – характеризует степень шунтирования микроциркуляции крови.

Для статистического анализа использовалась сертифицированная программа «Statistica 6.1» (№ лицензии ВХХR210F562022FA-A). Все данные в исследовании представлены как сред-

няя арифметическая \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), меж- и внутригрупповое сравнение – непараметрические методы (Манна-Уитни, Вилкоксона). Статистически значимыми различия считали при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Исходно в группах имелись логичные различия в показателях центральной гемодинамики. Так, зафиксировали достоверное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах 2 и 3 (112 ± 34 /мин и 127 ± 23 /мин, $p = 0,033$), снижение артериального давления (АД) систолического (соответственно 98 ± 19 мм рт. ст. и 92 ± 14 мм рт. ст., $p = 0,0255$), снижение сердечного индекса (СИ) (соответственно $2,33 \pm 0,55$ л/мин/м² и $2,14 \pm 0,33$ л/мин/м², $p = 0,395$), увеличение давления в легочной артерии (ДЛА) среднего (соответственно $26,8 \pm 6,6$ мм рт. ст. и $34,95 \pm 8,65$ мм рт. ст., $p = 0,022$).

Начиная с первых суток, группы сравнения различались по показателям инструментальной оценки микроциркуляции. Так, начиная с исходных измерений, в первые и вторые сутки группа 3 достоверно отличалась по показателю микроциркуляции, который был ниже аналогичных значений групп 1 и 2 (рисунок 1).

Коэффициент вариации микроциркуляции

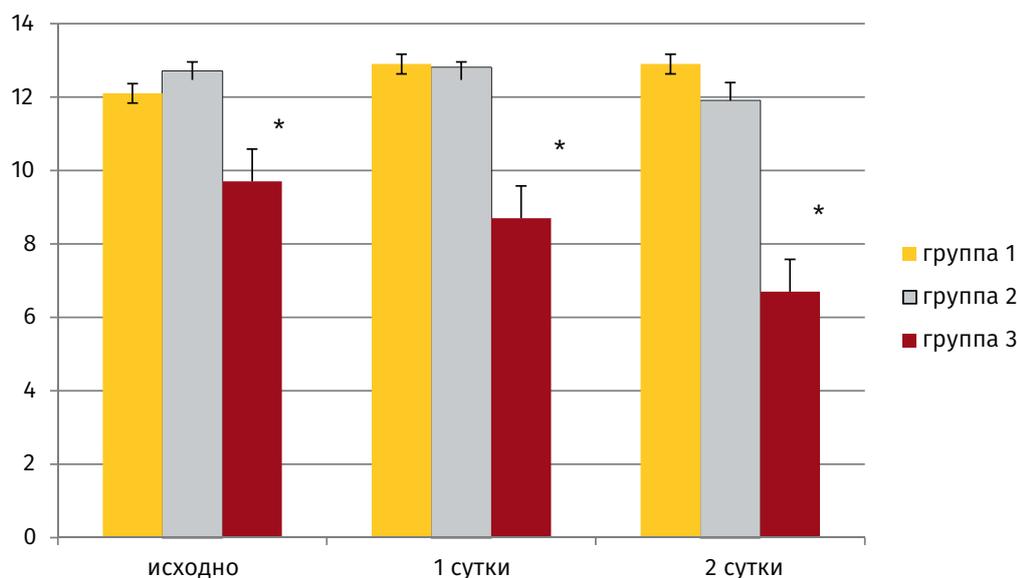


Рисунок 1. Динамика показателя микроциркуляции (ПМ) на этапах исследования (отн. ед).

Figure 1. Dynamic assessment of microcirculation index (relative units)

Примечание: группа 1 – контрольная группа, ОКС Killip I; группа 2 – группа ОКС Killip II-III; группа 3 – пациенты с кардиогенным шоком.* - достоверность различий между группами

Note: Group 1 is for Killip class I; group 2 is for Killip class II-III; group 3 is for Killip class IV

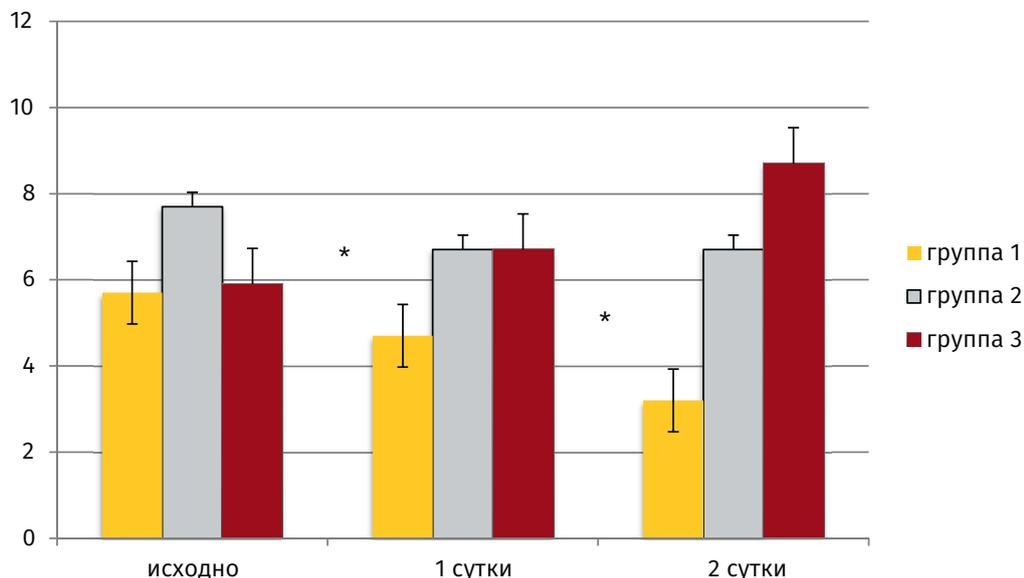
*Significant differences

(рисунок 2) в точке исходных значений достоверно отличался в группе 2, далее в первые и вторые сутки показатель Kv был достоверно выше в группах с Killip II-III и в группе паци-

ентов с шоком, что может быть объяснено увеличением variability микроциркуляции в условиях нарушенной периферической перфузии.

Рисунок 2. Динамика коэффициента вариации на этапах исследования (отн. ед).

Figure 2. Dynamic assessment of coefficient of variation (relative units)



Примечание: группа 1 – группа сравнения, ОКС Killip I; группа 2 – группа ОКС Killip II-III; группа 3 – пациенты с кардиогенным шоком.

* - достоверность различий между группами

Note: Group 1 is for Killip class I; group 2 is for Killip class II-III; group 3 is for Killip class IV

*Significant differences

Показатель Kv подвержен прежде всего воздействию внешних факторов, модулирующих микроциркуляцию (в частности вариабельность сердечного ритма, экзогенные катехоламины и прочее), и можно предположить, что худшие гемодинамические условия в группах 2 и 3 (использование инотропных и вазопрессорных агентов, тахикардия как проявление эффекта централизации) могут обуславливать подобный высокий уровень коэффициента вариации.

Шунтирование периферического кровотока является неотъемлемой частью формирования кризиса микроциркуляции при шоке любой этиологии. Шунтирование кровотока при поступлении больного было увеличено во всех группах, в группе пациентов с кардиогенным шоком показатель достоверно отличался от аналогичных показателей групп 1 и 2, далее на этапах исследования в группе 3 шунтирование сохранялось на достоверно высоких цифрах, в среднем

превышая аналогичные показатели групп 1 и 2 в два раза (рисунок 3).

Для оценки значимости расстройств микроциркуляции и на основе шкалы SOFA (были выделены пациенты с оценкой по шкале более 5 баллов при поступлении) пациенты из 2 и 3 групп разделены на подгруппы «ПОН да» и «ПОН нет», то есть на подгруппу с прогрессивным течением ПОН, потребовавшей в дальнейшем длительной респираторной поддержки, методов заместительной почечной терапии и прочих реанимационных мероприятий, и на подгруппу с abortивным течением полиорганной недостаточности. Если в точке оценки исходных показателей данные подгруппы не отличались по цифрам ПМ и ПШ, то на первые сутки в группе с развитием ПОН отмечено достоверное уменьшение ПМ и увеличение шунтирования микроциркуляторного кровотока (показатель ПШ) (таблицы 2 и 3).

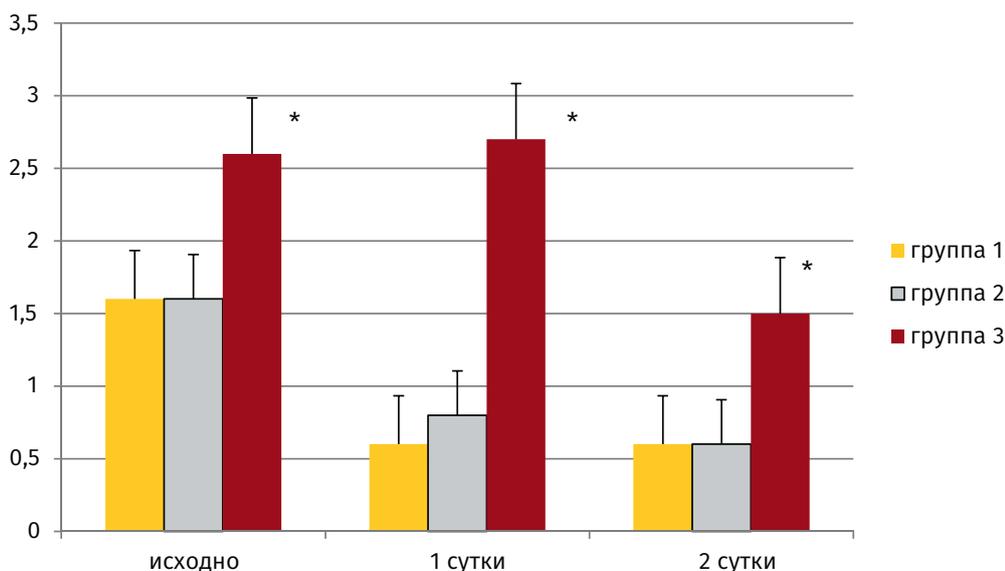


Рисунок 3. Динамика показателя шунтирования микроциркуляции на этапах исследования (отн. ед).

Figure 3. Dynamic assessment of microcirculation bypass.

Примечание: группа 1 – референтная группа, ОКС Killip I; группа 2 – группа ОКС Killip II-III; группа 3 – пациенты с кардиогенным шоком.* - достоверность различий

Note: Group 1 is for Killip class I; group 2 is for Killip class II-III; group 3 is for Killip class IV

*Significant differences

Показатель	Исходно		1 сутки	
	ПМ, отн.ед.	ПШ, отн.ед.	ПМ, отн.ед.	ПШ, отн.ед.
ПОН «да» (n=14)	12,1±4,5	2,6±1,2	8,7±5,7	4,1±1,1
ПОН «нет» (n=40)	12,7±3,9	1,4±0,7	12,5±7,4	0,6±0,1
p	0,12	0,1	0,004	0,0005

Примечание: ПОН «да» – группа с развитием ПОН, ПОН «нет» – группа без развития ПОН. ПМ – показатель микроциркуляции, ПШ – показатель шунтирования микроциркуляции

Note: MOF «yes» is for the patients with multiple organ failure, MOF «no» is for the patients without multiple organ failure. MI is for microcirculatory index, BI is for microcirculatory bypass index

Таблица 2. Показатель микроциркуляции в зависимости от развития ПОН (включены пациенты из групп 2 и 3)

Table 2. Microcirculation index depending on multiple organ failure (Patients from groups 2 and 3)

Показатель	R2	p
ПМ, отн. ед.	0,67	0,005
Kv, отн. ед.	-0,76	0,006
ПШ, отн. ед.	-0,77	0,008

Таблица 3. Зависимость показателей микроциркуляции от тяжести ПОН

Table 3. Microcirculation and severity of multiple organ failure

Площадь под ROC кривой (ROC-AUC) для параметров, оценивающих расстройства микроциркуляции, составила: 0,75 в отношении показателя микроциркуляции, 0,56 – в отношении коэффициента вариации и 0,67 – в отношении показателя шунтирования, что свидетельствует о достаточной чувствительности и специфичности данных параметров.

Обсуждение

Существующие руководства по критической медицине традиционно ориентируются на назначение различных типов жидкости и/

или вазоактивных и инотропных препаратов с целью нормализации прежде всего параметров центральной гемодинамики (сердечный индекс, давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) и прочее) [12]. Однако немалое количество исследований по стабилизации параметров гемодинамики у пациентов с разными типами шока демонстрируют отсутствие какой-либо доказательности в плане эффективности той или иной методики реанимации пациентов с шоком [13,14]. Авторы сходятся во мнении, что «классические» методы оценки эффективности лечения шока не удовлетворя-

ют позициям интенсивной терапии, что делает обоснованным расширение использования «микроциркуляторных» критериев эффективности реанимации критических пациентов с шоком [15,16]. Данное предположение объясняется тем, что шок по своей сути есть острое несоответствие доставки кислорода увеличенным потребностям тканей. Однако зачастую в ходе реанимации наблюдается отсутствие сопряжения восстановления макро- и микроциркуляции [18]. Ряд ранних исследований подтвердили тот факт, что создание нормального или «супранормального» уровней доставки кислорода не приводит к улучшению состояния пациента [19]. Вероятные механизмы подобной диссоциации объясняются активацией эндотелиального повреждения, синдрому капиллярной утечки, нарушению функции ауторегуляции микрососудов за счет «перевозбуждения» адренергических рецепторов вводимыми извне катехоламинами [20,21]. Кроме того, для пациентов в шоке характерна декомпартиментализация микроциркуляции и восстановления нормальной перфузии, что подтверждается различным уровнем восстановления перфузии органов на фоне стабильного уровня сердечного индекса [21].

Нами показано что у пациентов с синдромом малого сердечного выброса на фоне относительно стабильных показателей ОСН по Killip наблюдали снижение показателя перфузии микроциркуляции, увеличение показателя вариации перфузии и увеличение показателя шунтирования микрокровотока. У пациентов без формирования ПОН показатели ПМ и ПШ нормализовались к первым суткам, тогда как в группе с развитием ПОН нарушения микроциркуляции сохранялись. Уровень сердечного индекса на этапах исследования достоверно в группах не отличался, так как нормализовался и проведенной реперфузией, и введение инотропных препаратов и инфузионной терапией. Подобный эффект потери сопряженности между центральной гемодинамикой и микроциркуляторным кровотоком – наиболее частая находка у пациентов с шоком, у которых отсутствие рекрутирования микроциркуляции наблюдается на фоне восстановления сердечного индекса. Данные результаты могут объяснены существованием у пациентов с отрицательным прогнозом развития ПОН на фоне проводимой терапии нескольких видов расстройств микроциркуляции: (1) гетерогенность перфузии с обструкци-

ей сладжами эритроцитов, (2) формированием гемодилюции с увеличением дистанции движения кислорода в капиллярах, (3) микроциркуляторной тампонадой, (4) формированием капиллярной утечки и интерстициальным отеком [3]. Первый тип расстройств микроциркуляции характерен для сепсиса и септического шока и для ПОН в процессе эффективной интенсивной терапии. Второй тип наиболее характерен для любого варианта жидкостной реанимации, в большей степени для коррекции геморрагического шока или на фоне избыточной инфузии кристаллоидов. Третий тип в большей степени может формироваться на фоне введения вазопрессорных препаратов, необходимых для пациента с кардиогенным шоком для стабилизации коронарного перфузионного давления. Четвертый тип характеризуется потерей функции гликокаликса и нарушением плотных контактов между клетками эндотелия.

Полученная корреляция между показателями оценки микроциркуляции и баллами по шкале SOFA обуславливает возможность использования ПМ и ПШ в плане прогнозирования ПОН у данной категории больных. Так, первые три типа расстройств микроциркуляции, описанные выше, являются по сути пусковыми моментам формирования ПОН.

Ограничение исследования. При всей клинической эффективности метода ЛДФ как способа оценки расстройств микроциркуляции отмечаются известные недостатки: (1) метод не позволяет выделить капилляры, идентифицировать микрососуды и обеспечить исследователю уверенность в том, что наблюдаются именно сосуды микроциркуляторного звена, (2) «кризис» микроциркуляции в условиях шока резко нарушает пульсовое наполнение тканей кровью и вызывает увеличение температурного градиента, что может давать ложно положительные и ложно отрицательные результаты оценки перфузии микроциркуляции. Известным способом нивелирования данных проблем ЛДФ является использование сублингвальной области контроля как за прижизненной морфологией микрососудов, так и для преодоления ограничения регионарной перфузионной диспропорции [21].

Заключение

1. Показатели микроциркуляции могут быть включены в алгоритм диагностики острого коронарного синдрома у пациентов с малым

сердечным выбросом с целью прогнозирования трансформации последнего в кардиогенный шок и ПОН.

2. Показатели микроциркуляции могут быть использованы в качестве терапевтической цели в ходе интенсивного лечения ОКС.

Литература / References:

1. Sanchis-Gomar F, Peres-Quillis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016; 4(13): 256.
2. Ganyukov VI. The fast track evaluation of STEMI patients to the primary PCI centres. *Complex Issues of Cardiovascular Disease.* 2013; 1: 23-24. Russian (Ганюков В.И. Организация быстрого доступа больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в центры первичного ЧКВ // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013. №1. С. 24-34).
3. Passantino A, Monitillo F, Iacovello M, Scrutino D. Predicting mortality in patients with acute heart failure. *World J. Cardiol.* 2015; 7(12): 902-911.
4. Killip T, Kimball. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two-year experience with 250 patients. *Am. J. Cardiol.* 1967; 20 (4): 457-464.
5. Thomas SS, Nohria A. Hemodynamic classification of acute heart failure and their clinical application. *Circ. J.* 2012; 76 (2): 278-286.
6. Lim HS. Cardiogenic shock: failure of oxygen delivery and oxygen utilization. *Clin. Cardiol.* 2016; 39 (8): 477-483.
7. Ashruf JF, Bruining HA, Ince C. New insights into the pathophysiology of cardiogenic shock: the role of the microcirculation. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2013; 19 (5): 381-386.
8. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G et al. How to evaluate the microcirculation? Report of a round table conference. *Crit Care.* 2007; 11 (5):R101.
9. Tokmakova TP, Permyakova SY, Kiseleva AV, Shukevich DL, Grigoryev EV. Monitoring of microcirculation in critical care: possibilities and limitations. *General reanimatology.* 2012, 8 (2): 74-78. Russian (Токмакова Т.О., Пермякова С.Ю., Киселева А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Мониторинг микроциркуляции в критических состояниях: возможности и ограничения // Общая реаниматология. 2012. Т.8, №2. С.74-78).
10. Kozlov VI. Blood microcirculation: clinical and morphological aspects of investigation. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2006; (5): 84-101. Russian (Козлов В.И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006. № 5. С. 84-101).
11. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (11): 1813-1825.
12. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N.Engl. J. Med.* 2014; 37(16): 1496-1506.
13. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness – classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care.* 2006; 10 (4): 221.
14. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19 Suppl 3:S8.
15. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LS, Cheng JM, Spronk PE et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur. Heart J.* 2010; 31(24):3032-3039.
16. Hutchings S, Naumann DN, Harris T, Wendon J, Midwinter MJ. Observational study of the effects of traumatic injury, hemorrhagic shock and resuscitation on the microcirculation: a protocol for the MICROSHOCK study. *BMJ Open.* 2016; 6(3): e010893.
17. Gerasimov LV, Moroz VV, Isakova AA. Microrheological disturbances in critical care. *General Reanimatology.* 2010; (1): 74-78. Russian (Герасимов Л.В., Мороз В.В., Исакова А.А. Микрореологические нарушения при критических состояниях // Общая реаниматология. 2010. №1. С. 74-78).
18. Kan SL, Churlyayev YuA, Danziger DG, Kosovskikh AA, Ekhimovskikh AV, Sitnikov PG. Peripheral microcirculation and endothelial function acute ischemic stroke. *General reanimatology.* 2012; 8 (3): 31-35. Russian (Кан С.Л., Чурляев Ю.А., Данцигер Д.Г., Косовских А.А., Екимовских А.В., Ситников П.Г. Периферическая микроциркуляция и функции эндотелия при комах, обусловленных ОНМК // Общая реаниматология. 2012. Т.8, №3. С.31-35).
19. Jung C, Lauten A, Ferrari M. Microcirculation in cardiogenic shock: from scientific bystander to therapy target. *Crit Care.* 2010; 14 (5): 193.
20. Krupičková P, Mlček M, Huptych M, Mormanová Z, Bouček T, Belza T et al. Microcirculatory blood flow during cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation does not correlate with global hemodynamics: an experimental study. *Med. Exp.* 2016; 4(1): 17.
21. Massey MJ, Shapiro NI. A guide to human in vivo microcirculatory flow image analysis. *Crit Care.* 2016; 20: 35.
22. Orbegozo Cortés D, Rahmanian L, Irazabal M, Santacruz C, Fontana V, De Backer D et al. Microvascular reactivity is altered early in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir Res.* 2016; 17(1): 59.
23. Østergaard L, Granfeldt A, Secher N, Tietze A, Iversen NK, Jensen MS et al. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015; 59 (10): 1246-1259.
24. Sakr Y, Dubois M, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32 (9):1825-1831.
25. Tataru T. Context-sensitive fluid therapy in critical illness. *J. Intensive Care.* 2016; (4):20.
26. Wu CY, Chan KC, Cheng YJ, Yeh YC, Chien CT, NTUH Center of Microcirculation Medical Research. Effects of different types of fluid resuscitation for hemorrhagic shock on splanchnic organ microcirculation and renal reactive oxygen species formation. *Crit Care.* 2015; 19:434.

Сведения об авторах

Крутицкий Сергей Сергеевич – аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Плотников Георгий Павлович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории критических состояний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Сизова Ирина Николаевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и функциональных методов исследования, врач ультразвуковой диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Галимзянов Дамир Мансурович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово, Россия

Шукевич Дмитрий Леонидович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией критических состояний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

Григорьев Евгений Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

Authors

Dr.Sergey S. Krutitsky, MD, PhD Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed Doppler assessment, collected the data.
Dr.Georgiy P.Plotnikov, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution:performed literature search and analysis; wrote the article.

Dr.Irina N. Sizova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Ultrasound and Functional Assessment, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed the ultrasound assessment.

Dr.Damir M. Galymzyanov, MD, PhD, Head of Intensive Care Unit, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed the treatment; collected the specimens.

Prof. Dmitriy L. Shukevich, MD, PhD, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; wrote the article.

Prof. Evgeniy V. Grigoriev, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Deputy CEO, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution:conceived and designed the study.

Корреспонденцию адресовать:

Григорьев Евгений Валерьевич
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6
grigev@kemcardio.ru

Corresponding author:

Prof. Evgeniy V. Grigoriev,
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian
Federation

E-mail: grigev@kemcardio.ru

Acknowledgements: There was no funding for this project.

ОБНАРУЖЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО АГЕНТА В ИКСОДОВОМ КЛЕЩЕ МЕТОДОМ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

ИЛЬИНСКИХ Н.Н.^{1,2}, ИЛЬИНСКИХ Е.Н.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, г. Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

ORIGINAL ARTICLE

CYTOGENETIC DETECTION OF INFECTIOUS AGENTS IN IXODID TICKS

NIKOLAY N. ILYINSKIKH^{1,2}, EKATERINA N. ILYINSKIKH^{1,2}

¹National Research Tomsk State University (38, Lenina Street, Tomsk, 634050), Tomsk, Russian Federation

²Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050), Tomsk, Russian Federation

Резюме

Цель. Использование цитогенетического метода для определения наличия в клеще инфекционного агента.

Материал и методы. Материал в виде суспензий клещей был взят для анализа в лабораториях пунктов серопрфилактики г. Томска, г. Тюмени и г. Колпашево (Томская область). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определено наличие или отсутствие вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) и (или) спирохет иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ). Суспензии, полученные из клещей, были введены в культуры лимфоцитов, полученных от здоровых доноров.

Результаты. Цитогенетическое исследование показало, что суспензии с ВКЭ и ИКБ обладают выраженным кластогенным и анеугенным эффектом. Особенно существенное повышение

числа клеток с цитогенетическими нарушениями наблюдалось при наличии в клеще обоих инфекционных агентов. Из 18 суспензий клещей, в которых методом ИФА не определялось наличие ВКЭ и возбудителя ИКБ, в 6 случаях введение суспензий в культуру клеток индуцировало существенное повышение числа клеток с хромосомными абберациями и изменениями в числе хромосом. Методом ПЦР в этих суспензиях определено наличие вируса лихорадки Западного Нила.

Заключение. Цитогенетический метод позволяет показать наличие в клеще инфекционного агента.

Ключевые слова: цитогенетический метод, иксодовые клещи, вирус клещевого энцефалита, патогенные *Borrelia*, клещевые иксодовые боррелиозы, вирус лихорадки Западного Нила.

Abstract

Aim: To test whether the cytogenetic techniques can be used for detection of infectious agents in ixodid ticks.

Materials and Methods: Suspensions of ixodid ticks were tested for encephalitis virus (TBEV)

and pathogenic *Borrelia* (PB) using enzyme-linked immunosorbent assay and then added to the lymphocytes isolated from donor peripheral blood.

Results: Suspensions of ixodid ticks with either TBEV or ITBB induced clastogenic and aneugenic effects, with the synergistic action of these two

◀ English

agents. However, one-third of samples negative for both TBEV and PB did still provoke mutagenic effects. To test whether other infectious agents may be responsible for this, we conducted polymerase chain reaction, with the successful identification of West Nile Fever virus (WNV).

Conclusion: Cytogenetic techniques can be used for the detection of TBEV, ITBB, or WNV in ixodid ticks.

Keywords: cytogenetics, ixodid ticks, tick-borne encephalitis virus, pathogenic Borrelia, Ixodes Tick-Borne Borreliosis, West Nile Fever virus

Введение

Имеются многочисленные исследования, свидетельствующие о том, что вирусы, бактерии и некоторые простейшие способны в клетках человека и животных вызывать нарушения в структуре и числе хромосом [2,8,14]. Как известно, иксодовые клещи могут являться носителями целого комплекса паразитов: вирусов клещевого энцефалита, лихорадки Западного Нила, геморрагических лихорадок, боррелий, риккетсий, бабезий и других инфекционных агентов [13,15]. Многих из них возможно типировать только в условиях высокоспециализированных вирусологических лабораторий. Поэтому в поступивших в серопрфилактические пункты клещах, присосавшихся к человеку, в основном проводится определение наличия только вируса клещевого энцефалита и гораздо реже возбудителя иксодового клещевого боррелиоза, остальные инфекционные агенты в этих условиях не определяются, хотя могут являться причиной болезни [7]. Нами было показано, что вирус клещевого энцефалита и возбудители иксодовых клещевых боррелиозов способны вызывать в условиях культуры лимфоцитов человека цитогенетические нарушения [9,10]. Аналогичные данные были получены и относительно некоторых других клещевых инфекций [11].

Цель исследования

Изучение возможного наличия инфекционных агентов методом изучения уровня цитогенетических aberrаций в культурах лимфоцитов человека, подвергнутых «заражению» суспензиями из тела клеща.

Материалы и методы

Материал в виде суспензий клещей был взят для анализа в лабораториях пунктов серопрфилактики г. Томска, г. Тюмени и г. Колпашево (Томская область), где проводился анализ клещей на присутствие в них возбудителей инфекций. Клещей при поступлении в лабораторию промывали 1 раз в этиловом спирте и 2-3 раза

в растворе Хэнкса, pH 7,2-7,4 с антибиотиками (пенициллина 500 ед./мл и стрептомицина 1000 ед./мл). Каждого клеща помещали в стерильную пластмассовую пробирку для микропроб, опускали ее в жидкий азот на 10-15 секунд, затем содержимое пробирки гомогенизировали пестиком из нержавеющей стали. После чего в пробирку добавляли 0,2 мл раствора Хэнкса с антибиотиками и альбумином. Использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА) для определения присутствия в клеще вируса клещевого энцефалита и (или) боррелий иксодового клещевого боррелиоза. Кроме того, в ограниченном числе случаев для диагностики наличия в клеще вируса лихорадки Западного Нила была применена полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием набора «РеалБест (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Для выявления специфических последовательностей нуклеиновой кислоты вируса лихорадки Западного Нила использована пара праймеров: WN910F 5'-GGGATCCACACCATGCAGAGAGTTGTGTT-3' и WN1493R 5'-CAGCTTACAGCTTCAA CTGCCTTGGATGAGC-3 [18]. Оставшуюся суспензию сохраняли при температуре -40°C и в дальнейшем использовали в цитогенетических экспериментах.

Всего цитогенетическим методом изучено 49 суспензий иксодовых клещей. В 16 случаях в них методом ИФА определено наличие вируса клещевого энцефалита, в 10 – боррелий иксодового клещевого боррелиоза, в 5 присутствовали оба инфекционных агента, а относительно 18 в лабораториях пунктов серопрфилактики было получено заключение об отсутствии в теле клеща как вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), так и боррелий иксодового клещевого боррелиоза.

Лимфоциты человека для цитогенетического анализа культивировали стандартно [14]. В экспериментах использована кровь здоровых доноров, ранее не болевших клещевыми инфекциями, не вакцинированных против клещевого энцефалита и не проходивших медицинских процедур с рентгеновским облучением в течение

прошедшего года. Суспензии из клеща в объеме 0,1 мл вносили в 10 мл культуры через 1 сутки от начала культивирования. Приготовление препаратов для хромосомного анализа проводили рутинным методом [16]. Фиксацию культур осуществляли через 1 и 3 суток после введения суспензии. Контролем послужили лимфоциты от 11 здоровых доноров без введения в эти культуры суспензий клещей. Лимфоциты выделяли с помощью центрифугирования в градиенте плотности Ficoll-Raque («Pharmacia», Швеция). Культивирование осуществляли в специальных флаконах (около 2×10^6 клеток/мл), используя среду RPMI-1640 («ПанЭко», Россия) с добавлением антибиотиков (100 мкг/мл стрептомицина и 100 МЕ/мл пенициллина) с инкубацией при 37°C. Пролиферацию стимулировали 10 мкг/мл фитогемагглютинаина (ФГА) («ПанЭко», Россия). Блокирование делящихся клеток в метафазе осуществляли колхицином в концентрации 0,5 мкг/мл культуральной смеси. При гипотонической обработке клеток использовали 0,55% раствор хлорида калия. Клетки фиксировали холодным раствором Карнуа (три части абсолютного метилового спирта и одна часть ледяной уксусной кислоты), после чего взвесь клеток переносили на предметные стекла и высушивали феном.

Препараты окрашивали по Романовского-Гимзе. В экспериментальных и интактных культурах в каждом случае анализировали не менее 50 метафаз.

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ STATISTICA v.6.0. [12]. Все количественные показатели исследования обрабатывали с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Проведенное нами тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова не выявило отличий от нормального. Различия сравнимых результатов ($X \pm m$, где X – выборочное среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического) считались достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты цитогенетического анализа свидетельствуют о том, что суспензии с микст инфицированностью ВКЭ и ИКБ по сравнению с интактным контролем способны индуцировать в условиях культуры лимфоцитов существенное возрастание числа клеток как с абберациями хромосом, так и с изменениями в числе хромосом (таблица 1).

Число клеток цитогенетическими нарушениями, %	Время культивирования с суспензиями	Суспензии из клещей с			Суспензии без ВКЭ и ИКБ n=18	Интактный контроль n=11
		ВКЭ	ИКБ	ВКЭ+ ИКБ		
		n=16	n=10	n=5		
Всего клеток с абберациями хромосом	1 сутки	3,52±0,49**	1,68±0,08**	9,09±1,06**	2,50±0,12**	0,87±0,09
	3 суток	3,59±0,44**	1,76±0,04*	9,64±0,61**	2,70±0,08*	1,11±0,08
с одиночными фрагментами	1 сутки	3,10±0,24**	1,41±0,37*	6,36±0,59**	1,56±0,09**	0,48±0,01
	3 суток	3,39±0,62**	1,59±0,29**	5,39±0,24**	1,48±0,36**	0,41±0,02
с хроматидными обменами	1 сутки	0,42±0,17	0,27±0,18	1,28±0,18**	0,39±0,10	0,24±0,05
	3 суток	1,20±0,10**	0,17±0,11	0,99±0,18**	0,29±0,12	0,29±0,02
с двойными фрагментами	1 сутки	0,03±0,01	0,04±0,03	0,24±0,21**	0,08±0,06	0,04±0,01
	3 суток	0,04±0,02	0,02±0,01	0,78±0,14**	0,02±0,01	0,08±0,04
с хромосомными обменами	1 сутки	0,02±0,01	0,01±0,01	0,03±0,02	0,05±0,03	0,02±0,01
	3 суток	0,03±0,02	-	0,08±0,05	0,11±0,04	0,03±0,01
с моносомиями	1 сутки	0,30±0,11	0,19±0,14	0,48±0,24	0,27±0,04*	0,21±0,11
	3 суток	1,12±0,05**	1,76±0,14*	2,33±0,18**	1,29±0,05*	0,32±0,12
с трисомиями	1 сутки	0,09±0,04	0,11±0,09	0,06±0,02	0,19±0,03	0,02±0,04
	3 суток	0,51±0,07**	0,08±0,07	1,36±0,11**	0,08±0,05	0,04±0,01
с полиплоидным набором хромосом	1 сутки	0,05±0,07	0,09±0,04	0,09±0,03	0,06±0,04	0,03±0,02
	3 суток	0,04±0,08	0,48±0,10**	1,22±0,09**	0,29±0,07**	0,04±0,02
Всего клеток с цитогенетическими нарушениями	1 сутки	8,92±1,11**	3,55±0,40	12,32±1,56	2,26±0,08**	1,02±0,04
	3 суток	6,76±1,58**	3,20±0,67	13,24±1,46	3,16±0,26**	1,24±0,04

Таблица 1. Число лимфоцитов с хромосомными нарушениями ($X \pm m$) в культурах лимфоцитов после введения суспензий из клещей, инфицированных и не инфицированных ВКЭ и боррелиями – возбудителями иксодового клещевого боррелиоза

Table 1. Lymphocytes with chromosomal aberrations after incubation with either infected or non-infected suspensions

Примечание: ВКЭ – вирус клещевого энцефалита, ИКБ – боррелии иксодового клещевого боррелиоза. Значимые отличия уровня цитогенетических нарушений при сравнении с интактным контролем отмечены звездочками: одной – при $p < 0,05$, двумя – при $p < 0,01$.

Note: TBEV is for tick-borne encephalitis virus, PB is for Ixodes Tick-Borne Borreliosis, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Спектр аберрации не отличался от показателей экспериментов наблюдаемых нами при заражении культур лимфоцитов человека нативными штаммами ВКЭ и ИКБ [6, 9]. В то же время, число клеток с цитогенетическими нарушениями существенно различалось в культурах, зафиксированных после введения суспензий через 1 и 3 суток. В первом случае отмечено увеличение только числа клеток с абберациями хромосом, а через 3 суток существенно повышается также и число анеуплоидных и полиплоидных клеток. При моноинфекции ВКЭ в суспензиях клещей в «зараженных» культурах наблюдалось возрастание количества клеток с одиночными фрагментами. На 3 сутки в наших экспериментах повышалось число клеток с хроматидными обменами и анеуплоидным набором хромосом. Изменений в числе клеток с хромосомными фрагментами и обменами, а также с полиплоидией в этом случае не зарегистрировано. Известно, что хроматидные разрывы и фрагменты являются наиболее часто встречающимся типом хромосомных аббераций, возникающих под действием различных инфекционных агентов, включая вирусы гриппа, клещевого энцефалита, кори, а также некоторых бактерий – шигелл, сальмонелл и микоплазм [2,11], что объясняется вмешательством инфекционного агента в процессы репликации ДНК или же стимуляцией лизосомальных нуклеаз [11]. Анеуплоидия возникает в результате неправильной сегрегации хроматид хромосом при делении клетки и нарушения распределения наследственного материала между дочерними клетками. Известно, что анеугенными факторами являются множество химических соединений (винбластин, колхицин, гризеофульвин, органические соединения ртути и др.), некоторые инфекционные агенты (вирусы, микобактерии туберкулеза, токсоплазмы), а также ионизирующее излучение [7, 20]. Меньшие, но значимые, изменения в культурах индуцировали суспензии, содержащие боррелии. В этом случае помимо клеток с одиночными фрагментами, моносомиями существенно возрастает на 3 сутки и число полиплоидных клеток. Это соответствует результатам исследований, проведенных нами [6] и другими учеными [17] при изучении кариотипа инфицированных ИКБ. Полиплоидия, как известно, может быть следствием эндоредупликации или блокирования цитокиназа [20]. Многие инфекционные агенты облада-

ют способностью индуцировать эти процессы [2]. Особое внимание привлекают результаты анализа культур с введением суспензий, в которых не были обнаружены ВКЭ и ИКБ. Здесь, хотя и в меньшей степени, чем в других вариантах эксперимента, отмечается возрастание числа клеток с одиночными фрагментами хромосом, а на 3 сутки клетки еще и с моносомиями и полиплоидией. Анализ результатов показал существенные отличия в результатах этого эксперимента, поскольку такое повышение было связано в основном с образцами суспензий, полученными из 6 клещей из 18 суспензий этой группы. Выделение их в особую группу позволило установить, что число клеток с хромосомными абберациями по сравнению с исходным уровнем для этой группы возрастает в 4,5 раз ($12,7 \pm 1,5\%$; $p < 0,01$), а с измененным числом хромосом – в 3,2 раза ($6,34 \pm 1,2\%$; $p < 0,01$). Проведенное типирование предполагаемого инфекционного агента с использованием ПЦР анализа показало присутствие в суспензиях этих клещей вируса лихорадки Западного Нила. По мнению некоторых ученых [4, 5], течение заболевания, вызванного вирусом лихорадки Западного Нила, протекает практически идентично с клещевым энцефалитом. По-видимому, это связано с генетическим родством этих двух флавивирусов [3], но при этом вакцинация против ВКЭ не способствует развитию иммунитета и не защищает человека от инфекции, вызванной ВЗН [19]. Особую группу могут составить пациенты с микст-инфекцией. Поскольку у подвергшихся нападению клеща пациентов ВЗН не определяется, то вполне возможно, что этот вирус присутствует и у лиц с диагнозом клещевой энцефалит и (или) клещевой боррелиоз, что может существенно изменить течение инфекции.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и частично РГНФ. Грант РГНФ № 06-15-10190. Грант РФФИ № 16-44-700149

Заключение

Добавление в культуры лимфоцитов здоровых людей суспензий, содержащих ВКЭ и боррелии - возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов, приводит к выраженным кластогенным и анеугенным эффектам. В 6 из 18 исследуемых суспензий, где эти инфекционные агенты не были выявлены, методом ПЦР определено присутствие вируса лихорадки Западно-

го Нила. Введение этих суспензий в культуры лимфоцитов приводило к существенному возрастанию числа клеток с нарушениями в структуре и числе хромосом. Поскольку клещи могут содержать большое количество различных инфекционных агентов, определение которых возможно только в высокоспециализирован-

ных лабораториях, предлагается использовать метод индикации цитогенетических нарушений для определения наличия в нападшем на человека клеще, редко встречаемых инфекционных агентов, способных вызвать у человека заболевание.

Литература / References:

1. Blumkin VM, Zhdanov VN. Impact of viruses on the chromosome apparatus of cell. M.: Medicine, 1973. 246p. Russian (Блюмкин В.Н., Жданов В.М. Влияние вирусов на хромосомный аппарат клетки. М.: Медицина, 1973. 268 с.)
2. Borovikov VP, Borovikov LP. Statistical analysis and data processing in Windows. M: Filin, 1997. 246 p. Russian (Боровиков В.П., Боровиков Л.П. Статистический анализ и обработка данных в среде «Windows». М.: «Филинь», 1997. 608 с.)
3. Burke DS, Monath TP. Flaviviruses. In Knipe, D.M. and Howley, P.M. (eds), Fields Virology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2001, 1043-125 pp.
4. Calisher CH, Karabatsos N. Arbovirus serogroups: definition and geographic distribution. The arboviruses: epidemiology and ecology. Ed. P. Monath. Boca Raton (FL): CRC Press, 1988; 1: 19-57.
5. Dekonenko EP, Larichev VF, Butenko AM, Zorinev AB, Malyshev NA. Severe form of encephalitis caused by West Nile virus. Neurological journal. 2002;7 (6): 19-22. Russian (Деконенко Е.П., Ларичев В.Ф., Бутенко А.М., Зоринев А.Б., Мальшев Н.А. Тяжелая форма энцефаломиелита, вызванная вирусом Западного Нила // Неврологический журнал. 2002. Т.7, №6. С.19-22.)
6. Ilyinskikh IN, Ilyinskikh EN, Semenov AG, Cherednikova EA, Puchkova N. Cytogenetic status and 9 chromosome polymorphism in patients with Lyme disease. Herald of the Novosibirsk State University. Biology and Clinical Medicine. 2012;10 (3): 87-94. Russian (Ильинских Е.Н., Ильинских И.Н., Семенов А.Г., Чередникова Е.А., Пучкова Н.Н. Цитогенетический статус и полиморфизм хромосомы 9 у больных с иксодовым клещевым боррелиозом // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2012. Т. 10. Вып. 3. С. 87-94.)
7. Ilyinskikh NN, Choinzonov EL, Lebedev IN, Yasikov EG, Melnikov AA, Vasiliev SA, Ilyinskikh EN. Cytogenetic effects of radiation and chemical effects on humans. Tomsk: National Research Tomsk Polytechnic University, 2014: 420. Russian (Ильинских Н.Н., Чойнзонов Е.Л., Лебедев И.Н., Язиков Е.Г., Мельников А.А., Васильев С.А., Ильинских Е.Н. Цитогенетические последствия радиационных и химических воздействий на человека. Томск: Изд-во Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2014. 420 с.)
8. Ilyinskikh IN, Novitsky VV, Ilyinskikh EN, Ilyinskikh NN, Tkachenko SB. Infectious karyopathology. Tomsk: Tomsk State University Publishing House, 2005. 168 p. Russian (Ильинских Н.Н., Новицкий В.В., Ильинских Е.Н., Ильинских И.Н., Ткаченко С.Б. Инфекционная кариопатология. Томск: Изд-во ТГУ, 2005. 168 с.)
9. Ilyinskikh NN, Zagromov EJ, Lepekhin AV. The analysis of some indices of immune response, DNA repair, and micronuclei content in cells from tick-borne encephalitis patients. Acta Virol. 1990; 34 (6): 554-562.
10. Ilyinskikh NN, Ilyinskikh IN. Effects of virus of tick-borne encephalitis on the chromosome apparatus of human cells. Cytology and Genetics. 1976; 10 (4): 331-333. Russian (Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н. Влияние вируса клещевого энцефалита на хромосомный аппарат клеток человека // Цитология и генетика. 1976. Т.10, №4. С. 331-333).
11. Ilyinskikh NN, Ilyinskikh IN, Ilyinskikh EN. Infectious mutagenesis: cytogenetic effects in human and animal cells as well as immunoreactivity induced by viruses, bacteria and helminthes. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. 224 p.
12. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Volume 2, Cary, NC: SAS Institute Inc., 1989. 846 pp.
13. Ivanova NV. Role of small mammals in areas of natural infection in the anthropogenically transformed territory Southeast of West Siberia. Abstract of PhD Thesis. Tomsk, 2009. 21p. Russian (Иванова Н.В. Роль мелких млекопитающих в очагах природных инфекций на антропогенно трансформированной территории юго-востока Западной Сибири: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2009. 21с.)
14. Moorhead PS, Nowel PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res. 1960; 20: 613-616.
15. Moskvitina NS, Romanenko VN, Ternovoy VA, Ivanova NV, Protopopova EV, Kravchenko LB et al. Detection of West Nile Fever virus and its genotyping in ixodid ticks (Parasitiformes: Ixodidae) in Tomsk and its suburbs. Parasitology. 2008; 42 (3): 210-225. Russian (Москвитина Н.С., Романенко В.Н., Терновой В.А., Иванова Н.В., Протопопова Е.В., Кравченко Л.Б. с соавт. Выявление вируса Западного Нила и его генотипирование в иксодовых клещах (Parasitiformes: Ixodidae) в Томске и его пригородах // Паразитология. 2008. Т.42, №3. С. 210-225).
16. Nichols WW. Relationship of viruses, chromosomes and carcinogenesis. Hereditas. 1963; 50: 53-80.
17. Pirogov NP, Novitsky VV, Hlusova MYu, Voronkov OV, Karpova M.R, Lukashova LV. Cytogenetic status and phenotypic features of peripheral blood lymphocytes in patients with tick-borne ixodid borreliosis. The Siberian Bulletin of Medicine. 2005;4 (3): 43-48. Russian (Пирогова Н.П., Новицкий В.В., Хлусова М.Ю., Воронкова О.В., Карпова М.Р., Лукашева Л.В. Цитогенетический статус и фенотипические свойства лимфоцитов периферической крови у больных иксодовым клещевым боррелиозом // Бюллетень сибирской медицины. 2005. Т.4, №3. С. 43-48).

18. Ternovoy VA, Selkanov MYu, Shestopalov AM., Aristova VA, Protopopova EV, Gromashevsky VL et al. Detection of West Nile virus in birds in the territory of the Barabinskaya and of the Kulundinskaya lowlands (West-Siberian migratory path) in the summer-autumn period 2002. *Questions of Virology*. 2004; 49 (3): 52-60. Russian (Терновой В.А., Щелканов М.Ю., Шестопалов А.М., Аристова В.А., Протопопова Е.В., Громашевский В.Л. с соавт. Выявление вируса Западного Нила у птиц на территории Барабинской и Кулундинской низменностей (Западно-Сибирский перелетный путь) в летне-осенний период 2002 г. // Вопросы вирусологии. 2004. Т.49, №3. С. 52-60).

19. Ternovoy VA, Protopopova EV, Kononova YuV, Ol'hovikova EA, Spiridonova EA, Akopov GD et al. Identification of cases of West Nile fever infection in the Novosibirsk region in 2004 year and genotyping of this virus caused the disease. *RAMS*. 2007; (1): 21-26. Russian (Терновой В.А., Протопопова Е.В., Кононова Ю.В., Ольховикова Е.А., Спиридонова Э.А., Акопов Г.Д. с соавт. Выявление случаев лихорадки Западного Нила в Новосибирской области в 2004 году и генотипирование вируса, вызвавшего заболевания // Вестн. РАМН. 2007. №1. С. 21-26).

20. Timoshevski VA, Nazarenko SA. Criteria to assess the frequency of aneuploidy in interphase nuclei of cells using FISH analysis. *Cytology*. 2005; 47 (6): 526-532. Russian (Тимошевский В.А., Назаренко С.А. Критерии оценки частоты анеуплоидии в интерфазных ядрах клеток с помощью FISH-анализа // Цитология. 2005. Т. 47, №6. С. 526-532.)

Сведения об авторах

Ильинских Николай Николаевич, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры биотехнологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Томск, Россия

Ильинских Екатерина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Корреспонденцию адресовать:

Ильинских Николай Николаевич,
а/я 808, г.Томск, 634050,
Тел.: +79095408617; +7(3822) 413679
E-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

Authors

Prof. Nikolay N. Ilyinskikh, MD, PhD, Head of the Department of Biology and Genetics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation; Professor, Department of Environmental Management, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation
Contribution: conceived and designed the study; performed a cytogenetic analysis.

Prof. Ekaterina N. Ilyinskikh, MD, PhD, Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation
Contribution: collected the biological specimens and performed a cytogenetic analysis.

Corresponding author:

Prof. Nikolay N. Ilyinskikh,
PO box 808, Tomsk-50, 634050,
Russian Federation
E-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

Acknowledgements: This study was financially supported by grants RHSF 15-06-10190 and RFBR 16-44-700149.

РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕВОЧЕК

ЕЛГИНА С.И.¹, УШАКОВА Г.А.¹, НИКУЛИНА Е.Н.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

²Автономное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 5», г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

REPRODUCTIVE SYSTEM IN FULL-TERM AND PRETERM NEWBORN GIRLS

SVETLANA I. YELGINA¹, GALINA A. USHAKOVA¹, ELENA N. NIKULINA²

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

²Municipal Children's Clinical Hospital №5 (21, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель. Определение основных показателей репродуктивной системы (физического развития, соматического здоровья, строения наружных половых органов и овариального резерва) у доношенных и недоношенных новорожденных девочек.

Материалы и методы. Доношенные и недоношенные новорожденные девочки (соответственно 58 и 42), сыворотка пуповинной крови (100) исследованы клиническим, инструментальным, лабораторным (иммуно-ферментным анализом), статистическим методами.

Результаты. Определены показатели репродуктивной системы (физического развития, соматического здоровья, состояния на-

ружных половых органов и овариального резерва) у новорожденных девочек. Установлены статистически значимые различия всех показателей, характеризующих репродуктивную систему у недоношенных новорожденных девочек по отношению к доношенным.

Заключение. Невынашивание беременности вносит изменение в формирование становления репродуктивной системы в антенатальный период. Выявленная функциональная незрелость репродуктивной системы недоношенных новорожденных окажет влияние на ее становление в постнатальном периоде и будет способствовать возникновению патологии.

Ключевые слова: доношенные и недоношенные новорожденные девочки, основные показатели репродуктивной системы.

Abstract

Aim: To assess the reproductive system in preterm and full-term newborn girls.

Materials and Methods: We recruited full-term and preterm newborn girls (58 and 42, respectively) and collected umbilical cord serum samples.

Results: We measured the indicators of

physical development, somatic health, vulvar anatomy, and ovarian reserve. Expectedly, we noted statistically significant differences between the preterm and full-term newborn girls.

Conclusion: Premature birth affects the reproductive system in the antenatal period.

Keywords: full-term newborns, preterm newborns, reproductive system.

◀ English

Введение

В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении становления репродуктивной системы в антенатальном периоде. Такое внимание к процессу становления репродуктивной системы в период внутриутробного развития связано с исключительной важностью этого периода для последующего развития и функционирования как организма в целом, так и для формирования одной из важнейшей его функции – воспроизводства [1, 2, 3].

Одной из самых трудных клинических проблем является разработка клинико-лабораторных показателей состояния системы репродукции ребенка к моменту рождения [4, 5, 6].

По аналогии с другими возрастными периодами показателями репродуктивной системы новорожденных могли бы служить основные показатели физического развития, соматического здоровья, строения наружных половых органов и состояние овариального резерва.

Цель исследования

Определение основных показателей репродуктивной системы (физического развития, соматического здоровья, строения наружных половых органов и состояния овариального резерва) у доношенных и недоношенных новорожденных девочек.

Материалы и методы

Обследованы доношенные и недоношенные новорожденные девочки (соответственно 58 и 42). Гестационный возраст недоношенных новорожденных девочек был от ≥ 28 до ≤ 33 недель. Исследование проводилось с информированного согласия матерей на базе муниципального автономного учреждения здравоохранения «Детской городской клинической больницы №5», г. Кемерово. Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

За критерии состояния репродуктивной системы приняты основные антропометрические показатели, соматическое здоровье, строение наружных половых органов, гормоны и ультразвуковые маркеры, характеризующие овариальный резерв.

Общеклиническое обследование новорожденных проводилось неонатологом, и включало в себя исследование по системам и органам.

Объектом исследования на гормоны была сыворотка пуповинной крови. Забиралась смешанная артерио-венозная кровь из пуповины сразу после рождения. Всего взято 100 проб. Общее количество гормональных исследований 500.

Для определения состояния овариального резерва определяли концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (E2), антимюллерового гормона (АМГ) и ингибина В методом ИФА и набора тест-систем ELISA, и ультразвуковые маркеры – объем яичников и число антральных фолликулов в срезе аппаратом «Aloka 630» (Япония) с использованием трансабдоминального датчика. Проведен сравнительный анализ в параллельных группах результатов ста сывороток пуповинной крови и ультрасонограмм доношенных и недоношенных новорожденных девочек.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017–640–0000106–57177) и StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от вида распределения признака применялись различные алгоритмы статистического анализа. Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее значение (M) и стандартное отклонение (s) признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля) в случае распределения величин отличного от нормального. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистиче-

ской гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности (χ^2). При частотах меньше 5 применялся двусторонний точный критерий Фишера (Fisher exact p). Сравнение относительных частот в двух группах проводилось путем сравнения 95% ДИ относительных частот. Если ДИ не

перекрываются, то различия частот можно считать статистически значимыми (с уровнем значимости 0,05). Если интервалы перекрываются, то различия статистически не значимы.

Результаты

Антропометрические показатели доношенных и недоношенных новорожденных девочек представлены в таблице 1.

Показатель	новорожденные девочки						p
	доношенные (n=58)			недоношенные (n=42)			
	Me	25-й квартиль	75-й квартиль	Me	25-й квартиль	75-й квартиль	
Масса тела при рождении, г	3460,0	3200,0	3620,0	2350,0	2042,5	2510,0	0,0001
Рост при рождении, см	52,5	52,0	53,0	45,0	44,0	47,0	0,0001
Окружность головы, см	34,0	34,0	35,0	32,0	30,3	32,0	0,0001
Окружность груди, см	34,0	33,0	35,0	30,0	29,0	31,0	0,0001

Таблица 1. Антропометрические показатели доношенных и недоношенных новорожденных девочек

Table 1. Anthropometric features of full-term and preterm newborn girls

Все антропометрические показатели новорожденных девочек имеют статистически значимые различия между доношенными и недоношенными ($p=0,0001$).

Состояние здоровья и строение наружных половых органов доношенных и недоношенных новорожденных девочек представлены в таблице 2.

Показатель	новорожденные девочки		p
	доношенные (n=58)	недоношенные (n=42)	
	абс. (%) 95 % ДИ	абс. (%) 95 % ДИ	
Состояние здоровья при рождении: здорова больна	46 (79,3%) [67,2-87,8] 12 (20,7%) [12,3-32,8]	0 (0%) [0,0-8,4] 42 (100%) [91,6-100]	0,0001
Строение наружных половых органов: правильное	58 (100%) [93,8-100]	42 (100%) [91,6-100]	

Таблица 1. Состояние здоровья и строение наружных половых органов доношенных и недоношенных новорожденных девочек

Table 1. Somatic health and vulvar anatomy of full-term and preterm newborn girls

Выявлены статистически значимые различия между доношенными и недоношенными новорожденными девочками по состоянию здоровья при рождении ($p=0,0001$). Все недоношенные девочки родились больными, тогда как до-

ношенные – имели заболевания в 20,7% [12,3 – 32,8] (12).

По строению наружных половых органов как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных девочек отмечается нормальное стро-

ение (42 (100,0%) [91,6 – 100,0] и 58 (100,0%) доношенных и недоношенных новорожденных девочек представлена в таблице 3. [93,8 – 100,0] соответственно).

Сравнительная характеристика заболеваний у

Таблица 3. Заболевание у доношенных и недоношенных новорожденных девочек

Table 3. Morbidity of full-term and preterm newborn girls

Показатель	новорожденные девочки		p
	доношенные (n=58)	недоношенные (n=42)	
	абс. (%) 95 % ДИ	абс. (%) 95 % ДИ	
Перинатальное поражение центральной нервной систем	20 (34,5%) [23,6-47,3]	42 (100%) [91,6-100]	0,0001
Внутриутробная гипоксия	18 (31,0%) [20,6-43,8]	40 (95,2%) [84,2-98,7]	0,0001
Гемолитическая болезнь новорожденного	0 (0%) [0,0-6,2]	1 (2,4%) [0,4-12,3]	0,238
Транзиторная гипогликемия	0 (0%) [0,0-6,2]	11 (26,2%) [15,3-41,1]	0,0001
Транзиторная гипокальциемия	1 (1,7%) [0,3-9,1]	0 (0,0%) [0,0-8,4]	0,392
Гипоконъюгационная желтуха	13 (22,4%) [13,6-34,7]	26 (61,9%) [46,8-75,0]	0,0001
Врожденный конъюнктивит	3 (5,2%) [1,8-14,1]	2 (4,8%) [1,3-15,8]	0,926
Аспирационный синдром	2 (3,5%) [1,0-11,7]	29 (69,0%) [53,9-80,9]	0,0001
Синдром дыхательных расстройств	1 (1,7%) [0,3-9,1]	40 (95,2%) [84,2-98,7]	0,0001
Внутриутробное инфицирование	5 (8,6%) [3,7-18,6]	17 (40,5%) [27,1-55,5]	0,0001

Среди заболеваний у недоношенных новорожденных девочек чаще, чем у доношенных, встречались перинатальное поражение центральной нервной системы (p=0,0001), внутриутробная гипоксия (p=0,0001), транзиторная гипогликемия (p=0,0001), гипоконъюгационная желтуха

(p=0,0001), аспирационный синдром (p=0,0001), синдром дыхательных расстройств (p=0,0001), внутриутробное инфицирование (p=0,0001).

Состояние овариального резерва у доношенных и недоношенных новорожденных девочек представлено в таблицах 4,5.

Таблица 4. Гормоны, характеризующие овариальный резерв доношенных и недоношенных новорожденных девочек

Table 4. Hormonal status defining ovarian reserve in full-term and preterm newborn girls

Показатель	новорожденные девочки						p
	доношенные (n=58)			недоношенные (n=42)			
	Me	25-й квартиль	75-й квартиль	Me	25-й квартиль	75-й квартиль	
ФСГ, мМЕ/л	0,06	0,05	0,08	0,15	0,06	0,63	0,0001
ЛГ, мМЕ/л	0,00	0,00	0,03	0,03	0,00	0,23	0,003
Е 2, нг/мл	3,66	259	5,00	2,73	2,12	3,65	0,026
АМГ, нг/мл	1,55	1,06	1,84	0,44	0,25	0,85	0,0001
Ингибин В, мМЕ/л	104,75	54,35	159,18	60,81	37,19	128,80	0,019

Показатель	новорожденные девочки						p
	доношенные (n=58)			недоношенные (n=42)			
	Me	25-й квартиль	75-й квартиль	Me	25-й квартиль	75-й квартиль	
Объем правого яичника, мм ³	102,41	85,35	111,3	38,48	22,01	56,49	0,0001
Объем левого яичника, мм ³	103,05	91,74	116,44	36,95	25,21	70,59	0,0001
Количество антральных фолликулов в срезе правого яичника	4	4	6	2	1	1	0,0001
Количество антральных фолликулов в срезе левого яичника	4	3	3	1	1	2	0,0001

Таблица 5. Ультразвуковые маркеры (объем яичников и число антральных фолликулов в срезе), характеризующие овариальный резерв доношенных и недоношенных новорожденных девочек

Table 5. Ultrasound markers defining ovarian reserve in full-term and preterm newborn girls

При сравнении показателей между доношенными и недоношенными новорожденными девочками выявлены различия в концентрации всех гормонов, характеризующих овариальный резерв: фолликулостимулирующий ($p=0,0001$) и лютеинизирующий гормоны ($p=0,003$) – выше у недоношенных новорожденных девочек, а эстрадиол ($p=0,026$), антимюллеров гормон ($p=0,0001$) и ингибин В ($p=0,019$) – ниже.

По данным ультразвукового исследования, объем яичников у недоношенных новорожденных был меньше по сравнению с доношенными (правого яичника – в 2,7 раза, левого яичника – в 2,8 раза, соответственно ($p=0,0001$)). Количество антральных фолликулов в срезе так же было статистически значимо меньшим (2 – в правом яичнике, 1 – в левом, против 4 и 4, соответственно ($p=0,0001$)).

Обсуждение

Репродуктивная система в своем развитии проходит несколько этапов, каждый из которых характеризуется качественно новыми изменениями и предопределяет развитие следующего этапа.

В последние годы особое внимание привлечено к проблеме становления репродуктивной системы в антенатальном периоде [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Это связано с исключительной важностью этого периода для последующего развития и функционирования как организма в целом, так и для формирования одной из важнейших функций – воспроизводства потомства [13, 14].

Известно, что во внутриутробном периоде происходит морфологическое формирова-

ние основных звеньев репродуктивной системы [15,16, 17, 18]. Именно во внутриутробном периоде часто формируется и основа будущей патологии. Однако у новорожденных диагностируется лишь грубая патология, в основном она касается пороков развития наружных гениталий. Другие виды, часто очень серьезной, патологии репродуктивной системы у новорожденных не диагностируются. Это связано с тем, что клинические и лабораторные критерии оценки системы репродукции новорожденных практически не разработаны.

По аналогии с другими возрастными биологическими периодами можно предположить, что репродуктивная система новорожденных тесно связана с показателями физического развития и соматическим здоровьем. В то же время эти параметры могут быть приняты за косвенные показатели состояния репродуктивной системы при рождении. Другим клиническим критерием состояния репродуктивной системы является строение наружных гениталий. В периоде антенатального онтогенеза наружные половые органы испытывают влияние материнских, плодовых и плацентарных гормонов. По состоянию наружных гениталий можно судить о виде и длительности гормонального влияния, которое испытал на себе плод во время внутриутробного существования. Таким образом, не располагая специальными клиническими показателями состояния системы репродукции у новорожденных, была разработана интегрированная клиническая оценка, представленная показателями физического развития, состоянием здоровья и строением наружных гениталий.

Одной из самых важных научных и клинических проблем является изучение лабораторных

показателей системы репродукции ребенка на момент рождения. По аналогии с другими возрастными периодами показателями состояния репродуктивной системы новорожденных могут служить исследование гипофизарных гормонов и гормонов половых желез [19, 20].

Базисными исследованиями репродуктивной системы при рождении явились данные о состоянии физического развития, соматического здоровья, строения наружных половых органов и овариального резерва (концентрации фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, антимюллерового гормона, ингибина В и ультразвуковых маркеров – объема яичников и количества антральных фолликулов в срезе) у доношенных новорожденных.

У недоношенных новорожденных девочек установлены статистически значимые различия всех показателей, характеризующих репродуктивную систему по отношению к доношенным. Все антропометрические показатели новорожденных девочек имеют статистически значимые различия между доношенными и недоношенными ($p=0,0001$). Все недоношенные девочки родились больными, тогда как доношенные – имели заболевания в 20,7% [12,3–32,8] [12]. При сравнении показателей между доношенными и недоношенными новорожденными девочками выявлены различия в концентрации всех

гормонов, характеризующих овариальный резерв: фолликулостимулирующий ($p=0,0001$) и лютеинизирующий гормоны ($p=0,003$) – выше у недоношенных новорожденных девочек, а эстрадиол ($p=0,026$), антимюллеров гормон ($p=0,0001$) и ингибин В ($p=0,019$) – ниже. По данным ультразвукового исследования, объем яичников у недоношенных новорожденных был меньше по сравнению с доношенными (правого яичника – в 2,7 раза, левого яичника – в 2,8 раза, соответственно ($p=0,0001$)). Количество антральных фолликулов в срезе также было статистически значимо меньшим (2 – в правом яичнике, 1 – в левом, против 4 и 4, соответственно ($p=0,0001$)). Только строение наружных половых органов как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных девочек отмечалось как нормальное (42 (100,0%) [91,6 – 100,0] и 58 (100,0%) [93,8 – 100,0] соответственно).

Заключение

Невынашивание беременности вносит изменение в формирование становления репродуктивной системы в антенатальный период. Выявленная функциональная незрелость репродуктивной системы недоношенных новорожденных оказывает влияние на ее становление в постнатальном периоде и способствует возникновению патологии.

Литература / References:

1. Yelgina SI, Ushakova GA. Functioning of reproductive system in neonate girls with full-term and preterm pregnancy. XII All Russia research forum Mother and Child proceedings, chief editor: G.T. Sukhikh; editors: E.M. Shifman, I.I. Baranov, K.N. Arslanian, 2011, 362-365. Russian (Елгина С.И., Ушакова Г.А. Функциональное состояние репродуктивной системы новорожденных девочек при доношенной и недоношенной беременности // В сборнике: Материалы XII Всероссийского научного форума "Мать и Дитя", главный редактор: Г.Т. Сухих; редакторы: Е.М. Шифман, И.И. Баранов, К.Н. Арсланян. 2011. С. 362-365).
2. Yelgina SI. The functional relations between the gonadotropic-gonadal system and placenta in full-term and preterm neonates. Kazan Medical Journal. 2010; 91 (1): 59-61. Russian (Елгина С.И. Функциональные взаимоотношения между гонадотропно-гонадной системой и плацентой у доношенных и недоношенных новорожденных // Казанский медицинский журнал. 2010. Т.91, № 1. С.59-61).
3. Yelgina SI, Ushakova GA. Issues of the neonate period clinical reproductology. Mother and Child in Kuzbass. 2010; (1): 28-36. Russian (Елгина С.И., Ушакова Г.А. Проблемы клинической репродуктологии неонатального периода // Мать и дитя в Кузбассе. 2010. №1. С. 28-36).
4. Uvarova EV, Batyrova ZK. Physiology and pathology of external genitals in girls during childhood (Review). Children and Adolescents' reproductive health. 2012; (4): 35-50. Russian (Уварова Е.В., Батырова З.К. Физиология и патология наружных половых органов у девочек в период детства (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012. №4 (45). С. 35-50).
5. Bardakova LI, Troitskaya EV, Uvarova EV. Reproductive health and reproductive behavior of Russia's teenagers. Characteristics of reproductive health studies of population in Russia in 2011. Children and Adolescents' reproductive health. 2013; (3): 24. Russian (Бардакова Л.И., Троицкая Е.В., Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье и репродуктивное поведение российских подростков. Особенности обследования репродуктивного здоровья населения России в 2011 году // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. №3 (50). С. 24).
6. Kokhno NI, Makieva MI, Uvarova EV, Timofeieva LA. New facilities for pelvic ultrasound in girls in the neonatal period. Children and Adolescents' reproductive health. 2014; (2): 28-39. Russian (Кохно Н.И., Макиева М.И., Уварова Е.В., Тимофеева Л.А. Новые возможности ультразвукового исследования органов малого таза у девочек в период новорожденности. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. № 2 (55). С.28-39).

7. Guzy L, Demeestere I. Assessment of ovarian reserve and fertility preservation strategies in children treated for cancer. *Minerva Ginecol.* 2016; Oct 27. [Epub ahead of print].
8. Miyoshi Y, Yasuda K, Tachibana M, Yoshida H, Miyashita E, Miyamura Tet al. Longitudinal observation of serum anti-Müllerian hormone in three girls after cancer treatment. *Clin.Pediatr.Endocrinol.* 2016; 25 (4): 119-126.
9. El Issaoui M, Giorgione V, Mamsen LS, Rechnitzer C, Birkebak N, Clausen N et al. Effect of first line cancer treatment on the ovarian reserve and follicular density in girls under the age of 18 years. *Fertil Steril.* 2016; 106 (7): 1757-1762.; Oct 4. pii: S0015-0282(16)62791-7. [Epub ahead of print]
10. Filippi F, Meazza C, Paffoni A, Raspagliesi F, Terenziani M, Somigliana E. Egg Freezing in Childhood and Young Adult Cancer Survivors. *Pediatrics.* 2016; Sep 29. pii: e20160291. [Epub ahead of print]
11. Sominsky L, Ziko I, Soch A, Smith JT, Spencer S.J. Neonatal overfeeding induces early decline of the ovarian reserve: Implications for the role of leptin. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016; 431: 24-35.
12. Thomas-Teinturier C, Allodji RS, Svetlova E, Frey MA, Oberlin O, Millischer A.E et al. Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood. *Hum Reprod.* 2015; 30 (6): 1437-1446.
13. Oktay K, Bedoschi GJ, Tabone MD, Sudour-Bonnange H, Baruchel A, Lahlou N et al. Oocyte cryopreservation for fertility preservation in postpubertal female children at risk for premature ovarian failure due to accelerated follicle loss in Turner syndrome or cancer treatments. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2014; 27 (6): 342-346.
14. Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum. Reprod.* 2014; 29 (9): 1931-1940.
15. Kallio S, Aittomäki K, Piltonen T, Veijola R, Liakka A, Vaskivuo TE et al. Anti-Müllerian hormone as a predictor of follicular reserve in ovarian insufficiency: special emphasis on FSH-resistant ovaries. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (3): 854-860.
16. Badik J.R, Castañeda U., Gleason T.J., Spencer J.B, Epstein MP, Ficicioglu C et al. Ovarian function in Duarte galactosemia. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (2): 469-473.
17. Dunlop CE, Telfer EE, Anderson RA Ovarian stem cells-potential roles in infertility treatment and fertility preservation. *Maturitas.* 2013; 76 (3): 279-283.
18. Spencer JB, Badik JR, Ryan EL, Gleason TJ, Broadway KA, Epstein MP et al. Modifiers of ovarian function in girls and women with classic galactosemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (7): E1257-1265.
19. Age-related hormonal and metabolic regulations: Teacher's Resource Book for pediatricians and endocrinologists / edited by Knyazev Yu.A. M.: "Filin" information publishing house, 1998. 174 p. Russian (Возрастные гормонально-метаболические нормативы: научно-методическое пособие для педиатров и эндокринологов / под редакцией Князева Ю.А. М.: Информационно-издательский дом «Филинь», 1998. 174 с.).
20. Taranov A. G. Laboratory diagnosis in obstetrics and gynecology: a handbook. M.: ElikсKom, 2004. 79 p. Russian (Таранов А.Г. Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии: справочник. М.: ЭликсКом, 2004. 79 с.)

Сведения об авторах

Елгина Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, отдела, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия.

Ушакова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия.

Никулина Елена Николаевна, врач акушер-гинеколог, Автономное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница №5», г. Кемерово, Россия.

Authors

Prof. Svetlana I. Elgina, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

Prof. Galina A. Ushakova, MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

Dr. Elena N. Nikulina, MD, Obstetrician-Gynecologist, Municipal Children's Clinical Hospital №5, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Елгина Светлана Ивановна
650056, г. Кемерово,
ул. Ворошилова 22а
E-mail: elginas.i@mail.ru

Corresponding author:

Prof. Svetlana I. Elgina,
22a, Voroshilova Street, Kemerovo,
650056, Russian Federation
E-mail: elginas.i@mail.ru

КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ КТ-ОСТЕОДЕНСИТОМЕТРИИ ПОЗВОНКОВ

КОЛПИНСКИЙ Г.И.¹, ЗАХАРОВ И.С.¹, УШАКОВА Г.А.¹, УШАКОВ А.В.², ИВАНОВ В.И.³, КАГАН Е.С.³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России

²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»

ORIGINAL ARTICLE

A SOFTWARE FOR EVALUATION OF LUMBAR SPINE COMPUTED TOMOGRAPHY DENSITOMETRY

GLEB I. KOLPINSKIY¹, IGOR S. ZAKHAROV¹, GALINA A. USHAKOVA¹, ALEXANDER V. USHAKOV², VADIM I. IVANOV³, ELENA S. KAGAN³

¹Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo Regional Clinical Hospital (22a, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066), Kemerovo, Russian Federation

³Kemerovo State University (6, Krasnaya Street, Kemerovo, 650043), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель. Разработка компьютеризированной системы оценки результатов КТ-остеоденситометрии позвонков, позволяющей проводить комплексное прогнозирование риска остеопоротических переломов у женщин в постменопаузальном периоде.

Материалы и методы. Созданию прогностической системы предшествовало формирование модели, способной на основании результатов количественной компьютерной томографии осуществлять оценку вероятности возникновения риска остеопоротических переломов. При разработке модели 282 женщинам постменопаузального периода было выполнено изучение минеральной плотности кости поясничных позвонков.

Результаты. Чувствительность модели составила 77,8 %, специфичность – 86,7 %. Площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,894 (0,855–0,932). Для удобства использования модели в практической работе врача была написана прикладная программа для ЭВМ.

Заключение. Созданная компьютерная программа будет способствовать оптимизации диагностики остеопороза и прогнозирования остеопоротических переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде, что в итоге позволит осуществлять своевременную профилактику и коррекцию указанных инволюционных нарушений.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, количественная компьютерная томография, прогностические модели.

English ►

Abstract

Aim: To develop a software for evaluation of lumbar spine computed tomography densitometry to predict the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women.

Materials and Methods: We evaluated the lumbar spine computed tomography densitometry data in 282 postmenopausal women following a computerized modeling.

Results: The sensitivity and specificity of the model were 77.8% and 86.7%, respectively, with the area under the ROC curve of 0.894 (95% confidence interval 0.855-0.932). We have also developed an original software for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women.

Conclusion: Our software can assist the clinicians in predicting the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women.

Keywords: postmenopausal osteoporosis, computed tomography, predictive models.

Введение

В постменопаузальном периоде у женщины происходят существенные метаболические изменения, затрагивающие различные системы организма [1]. Одним из нарушений, обусловленных инволюционными процессами, является постменопаузальный остеопороз, распространённость которого неуклонно увеличивается с возрастом. Ведущее место в диагностике данной патологии занимают методы, основанные на оценке уровня минеральной плотности кости (МПК) – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и количественная компьютерная томография [2]. Считается, что показатели МПК на 75–80 % определяют прочность кости [3].

Остеоденситометрия, проводимая методом количественной компьютерной томографии, имеет ряд преимуществ, в частности возможность раздельного исследования трабекулярной и кортикальной костной ткани [4].

Характерными локализациями остеопоротических переломов являются позвонки, кости предплечья и шейка бедренной кости [5]. По данным литературы, распространённость остеопоротических переломов позвонков составляет от 2,9–25,3 % [6], повторение которых способствует снижению качества жизни и росту инвалидизации пациенток.

Существуют различные способы оценки риска переломов. Широко распространён метод изучения вероятности возникновения переломов в ближайшие 10 лет (FRAX). Указанная система производит оценку факторов риска обследуемого: возраста, пола, индекса массы тела, наличия переломов в анамнезе и у ближайших родственников, курения, приёма глюкокортикоидов, наличия ревматоидного артрита, прочих причин вторичного остеопороза, злоупотребления алкоголем и уровня минеральной плотности шейки бедренной кости [7]. В то же время, некоторые авторы продемонстрировали невысокую чувствительность данного способа. При ретроспективном десятилетнем исследовании чувствительность российской версии модели

FRAX составила 42 %, а специфичность – 74 % [8]. По данным F. A. Tremolieres (2010) [9], площадь под ROC-кривой модели FRAX равна 0,63 (0,56–0,69), что свидетельствует о среднем качестве модели. Учитывая представленные данные литературы, имеется необходимость дальнейшего поиска оптимальных моделей прогнозирования остеопоротических переломов, обладающих достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Это, в свою очередь, позволит проводить своевременную профилактику указанных осложнений.

В настоящее время, с целью оптимизации работы практического врача, всё больше находят применение использование прогностических систем, основанных на современных компьютерных технологиях.

Цель исследования

Разработка компьютеризированной системы оценки результатов КТ-остеоденситометрии позвонков, позволяющей проводить комплексное прогнозирование риска остеопоротических переломов у женщин в постменопаузальном периоде.

Материалы и методы

Созданию компьютеризированной прогностической системы предшествовало формирование модели, способной, на основании результатов количественной компьютерной томографии (ККТ) выполнять оценку вероятности возникновения риска остеопоротических переломов [10]. Для разработки модели использовался метод бинарной логистической регрессии с применением программы IBM SPSS Statistics 21.

Основой прогностической модели явились результаты остеоденситометрии, проведённой 282 женщинам постменопаузального периода методом количественной компьютерной томографии. Для создания модели были отобраны пациентки с остеопоротическими компрессионными переломами XII грудного – IV поясничного позвонков (n = 72). Факт наличия компрес-

сионного перелома позвонка устанавливали на основании полуколичественного метода (Н. К. Genant, 1993) [11]. Носителями противопоставленного признака явились 210 женщин постменопаузального периода, не имеющих компрессионных переломов позвонков. Были выбраны показатели минеральной плотности трабекулярной, кортикальной костной ткани и индексы билатеральной асимметрии МПК II–IV поясничных позвонков. Вычислялись коэффициенты регрессии. С применением ROC-анализа выносилось суждение об уровне качества созданной модели, при этом использовалось значение величины площади под ROC-кривой (AUC, area under the curve).

При моделировании применялось регрессивное уравнение:

$$y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_i \times X_i$$

где y – зависимая переменная, принимающая два значения: 0 – нет перелома, 1 – есть пере-

лом; a – константа; b_i – коэффициенты регрессии; X_i – переменные.

Рассчитывалась вероятность возникновения переломов:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где P – прогностическая вероятность, e – экспонента, приближенное значение которой равно 2,718.

Валидность модели оценивалась на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers'D. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлена по критерию согласия Хосмера-Лемешова. Граница критического уровня значимости p соответствовала 0,05.

Результаты и их обсуждение

При разработке прогностической модели получены следующие показатели (таблица 1).

Таблица 1. Коэффициенты регрессии, рассчитанные при построении прогностической модели

Table 1. Regression coefficients used for calculation of the predictive model

Показатели бинарной логистической регрессии	Показатели КТ-остеоденситометрии				
	МПК траб. (X_1)	МПК корт. (X_2)	ИА МПК траб. (X_3)	ИА МПК корт. (X_4)	Константа
В, коэффициент регрессии	-0,044	-0,014	3,443	2,395	-2,551
Стандартная ошибка	0,020	0,007	1,361	1,187	3,337

Примечание:

МПК траб. и МПК корт. – минеральная плотность трабекулярной и кортикальной костной ткани;

ИА МПК траб. и ИА МПК корт. – индексы билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани поясничных позвонков.

Note:

Indices are for trabecular and cortical bone tissue mineral density;

Indices are for bilateral asymmetry indices of trabecular and cortical bone tissue mineral density

Формула прогностической вероятности возникновения переломов позвонков имеет следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{(2,555 - 0,044 \times X_1 - 0,014 \times X_2 + 3,443 \times X_3 + 2,395 \times X_4)}}$$

При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,894 (0,855–0,932), что свидетельствует о высокой прогностической способности. Чувствительность модели равна 77,8 %, специфичность – 86,7 %. Процент верной переклассификации (конкордантности) составил 84,4 %. Коэффициент Somers'D равен 0,778 (p

= 0,001). Изучение общей согласованности прогностической модели с реальными данными выполнялось на основании критерия согласия Хосмера-Лемешова ($\chi^2 = 0,61$, $p = 0,644$). Приведённые показатели демонстрируют высокую валидность модели. Получено решение Роспатента о выдаче патента на изобретение «Способ прогнозирования риска остеопоротических переломов позвонков у женщин постменопаузального периода» от 15.09.2016; заявка № 2015116979/14 (026400) от 05.05.2015.

После формирования модели были рассчитаны диапазоны качественной оценки прогностической вероятности возникновения переломов:

P выше 0,5 свидетельствует о высоком риске переломов; прогностическая вероятность, находящаяся в пределах от 0,5 до 0,371 говорит о среднем риске, ниже 0,371 – о низком.

Обсуждение

Созданная модель прогнозирования позволила сформировать алгоритм определения вероятности возникновения остеопоротических переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде на основе КТ-остеоденситометрии.

Алгоритм включает несколько этапов. Первый этап: «на входе» системы происходит определение показателей минеральной плотности трабекулярной и кортикальной костной ткани и индексов билатеральной асимметрии МПК поясничных позвонков методом количественной компьютерной томографии. Единицы измерения мг/см³ или mgCa-Na/ml. Второй этап – обработка информации, с использованием формулы прогностической вероятности. Третий этап: «на выходе» получают значения прогностической вероятности возникновения переломов позвонков. Формируется заключение о степени риска переломов.

Для удобства использования прогностической модели в практической деятельности врача была написана прикладная компьютерная программа «Прогнозирование риска переломов позвонков» (номер свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ: 2015618028; опубликовано 20.08.2015), которая может быть использована совместно с основными операционными системами: Microsoft Windows 9x/NT/2000/Vista, 7, 8. Объём программы составляет 697 Кб. Алгоритм программы также состоит из трёх этапов: «на входе» вводится фамилия, имя, отчество, возраст обследуемой, затем – абсолютные показатели минеральной плотности кости трабекулярной и кортикальной костной ткани и индексов билатеральной асимметрии МПК поясничных позвонков (рисунок 1).

После компьютерной обработки, «на выходе» выводятся показатели прогностической вероятности. Даётся заключение о риске остеопоротических переломов позвонков (рисунок 2).

Заключение

1. Разработанная прогностическая модель позволяет проводить оценку результатов КТ-остеоденситометрии поясничных позвонков с целью прогнозирования риска остеопоротических переломов у женщин в постменопаузальном периоде.

Прогностическая вероятность переломов	
Ф.И.О.	А
Возраст	69 лет
L2 (МПК трабекулярной кости)	57.1
L3 (МПК трабекулярной кости)	62.8
L4 (МПК трабекулярной кости)	63.4
Индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности трабекулярной кости	1,57
L2 (МПК кортикальной кости)	234,9
L3 (МПК кортикальной кости)	243,5
L4 (МПК кортикальной кости)	246,8
Индекс билатеральной асимметрии минеральной плотности кортикальной кости	1,54
Учреждение	ККДЦ
Врач	Захаров И.С.
Вычислить	

Рисунок 1. Внешний вид программы «Прогнозирование риска переломов позвонков»

Figure 1. Our original software for prognosis of vertebral fractures

Результаты

ККДЦ

Возраст: 69 лет
P= 0,61542
Качественная оценка риска наступления перелома: высокая.

12.11.2013
Врач: Захаров И.С.

Рисунок 2. Результаты обработки показателей КТ-остеоденситометрии, программой «Прогнозирование риска переломов позвонков»

Figure 2. An output obtained by our software

2. Созданная прогностическая модель обладает достаточно высокой чувствительностью, специфичностью и адекватной валидностью.

3. Компьютерная программа «Прогнозирование риска переломов позвонков» будет способствовать повышению качества комплексного прогнозирования остеопоротических переломов позвонков.

Таким образом, созданная компьютерная программа будет способствовать оптимизации диагностики остеопороза и прогнозирования остеопоротических переломов позвонков у женщин в постменопаузальном периоде, что в итоге позволит осуществлять своевременную профилактику и коррекцию указанных инволюционных нарушений.

Литература / References:

1. Medical menopause / edited by Smetnik VP. Yaroslavl: ООО «Izdatel'stvo Litera», 2006. 848 p. Russian (Медицина климактерия / под. ред. В.П. Сметник. Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. 848 с.)
2. Zakharov IS. Features of bone densitometry in postmenopausal women. Nuclear Medicine and Radiation Safety. 2015; 60 (2): 56-59. Russian (Захаров И.С. Особенности костной денситометрии у женщин в постменопаузальном периоде // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т.60, №2. С. 56-59.)
3. Sveshnikov AA, Astapenkov DS. Threshold values of skeletal mineral density and fracture incidence. Genius of orthopaedics. 2010; (2): 85-90. Russian (Свешников А.А., Астапенков Д.С. Пороговые величины минеральной плотности костей скелета и частота переломов // Гений ортопедии. 2010. № 2. С. 85-90.)
4. Kolpinsky GI, Zaharov IS. Diagnosis and prognosis of postmenopausal osteoporosis. Kemerovo: "Int", 2015. 202 p. Russian (Колпинский Г.И., Захаров И.С. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза. Кемерово: «Инт», 2015. 202 с.)
5. Averkieva YV, Raskina TA. The prevalence of osteoporotic fractures among residents of the city of Kemerovo in older age groups. Bulletin Kuzbass scientific center. 2010; (11): 14. Russian (Аверкиева Ю.В., Раскина Т.А. Распространённость остеопоротических переломов среди жителей г. Кемерово в старших возрастных группах // Вестник Кузбасского научного центра. 2010. № 11. С. 14.)
6. Benevolenskaja LI. Guidelines for osteoporosis. M.: BINOM, 2003. 524 p. Russian (Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ, 2003. 524 с.)
7. Kanis JA, Oden A, Johansson H., Borgstrom F, Ström O, McCloskey EV. FRAX®, a new tool for assessing fracture risk: clinical applications and intervention thresholds. Medicographia. 2010; 32 (1): 33-40.
8. Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Assessment of fractures risk using the FRAX tool (A ten-year retrospective study). Almanac of Clinical Medicine. 2014; (32): 50-55. Russian (Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Оценка риска переломов с использованием модели FRAX (ретроспективное десятилетнее исследование) // Альманах клинической медицины. 2014. № 32. С. 50-55.)
9. Tremollieres FA, Pouilles JM, Drewniak N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. J. Bone Miner. Res. 2010; 25 (5): 1002-1009.
10. Zakharov IS, Kolpinsky GI, Ushakova GA, Kagan ES. Model prediction of risk of osteoporotic vertebral fractures in women using quantitative computed tomography. Radiology – practice. 2015; (4): 19-27. (Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Каган Е.С. Модель прогнозирования риска остеопоротических переломов позвонков у женщин с использованием количественной компьютерной томографии // Радиология – практика. 2015. №4. С. 19-27.)
11. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J. Bone Min. Res. 1993; 8 (9): 1137-1148.

Сведения об авторах

Колпинский Глеб Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Захаров Игорь Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России
Ушакова Галина Александровна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ушаков Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий рентгенологическим отделением № 2 ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница им. С. В. Беляева»

Иванов Вадим Иванович, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»

Каган Елена Сергеевна, кандидат технических наук, доцент кафедры прикладной математики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»

Корреспонденцию адресовать:

Захаров Игорь Сергеевич
Адрес: 650029, г. Кемерово,
ул. Ворошилова, 22а.
Тел.: 8 (3842) 46-51-62.
E-mail: isza@mail.ru

Authors

Prof. Gleb I. Kolpinskiy, MD, PhD, Professor, Department of Radiation Diagnosis, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Dr. Igor S. Zakharov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Prof. Galina A. Ushakova, MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Dr. Aleksandr V. Ushakov, MD, PhD, Head of the Radiology Unit №2, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Dr. Vadim I. Ivanov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Human Physiology and Life Safety, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Dr. Elena S. Kagan, PhD, Associate Professor, Department of Applied Mathematics, Kemerovo State University, Kemerovo, Russian Federation

Corresponding author:

Dr. Igor S. Zakharov,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650029,
Russian Federation
E-mail: isza@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this article.

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРАВОЙ ПОЛОВИНЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

МАСЛЯКОВ В.В., ЛЕОНТЬЕВ В.Ю.

Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов, Россия

ORIGINAL ARTICLE

MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH ASCENDING COLON CANCER IN IMMEDIATE POSTOPERATIVE PERIOD

VLADIMIR V. MASLYAKOV, VIATCHESLAV Y. LEONTIEV

Saratov Medical University «Reaviz» (10, Verkhniy Rynok Street, Saratov, 410004), Saratov, Russian Federation

Резюме

Цель. Изучить изменения реологических свойств крови у пациентов, оперированных по поводу рака правой половины толстой кишки в ближайшем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезней 145 пациентов, оперированных по поводу рака правой половины толстой кишки. Все пациенты были распределены на три группы в зависимости от стадии заболевания. В первую группу вошли 45 больных со стадией заболевания T1N0M0. Следует отметить, что в этой группе пациентов не предъявляли никаких жалоб 12 человек (34,2%), во всех случаях опухоль была диагностирована случайно. Вторую группу составили 38 пациентов со стадией заболевания T2N0M0. Третью группу - 62 больных со стадией заболевания T3N1M0. Возраст пациентов колебался от 50 до 75 лет. Изменения реологии крови выявлялись с помощью учета вязкости крови, изменения индекса деформации и агрегации эритроцитов.

Результаты. Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациентов III клинической группы, где выявлены наиболее значительные изменения реологических свойств крови при всех скоростях сдвига, индекс деформируемо-

сти эритроцитов (ИДЭ), индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ), гематокрита и степени эффективности доставки кислорода к тканям как по сравнению с данными группы сравнения, так и данными, полученными в I и II клинических группах. В процессе динамического исследования данных показателей установлено, что на 2-3 послеоперационные сутки отмечается значительное увеличение всех показателей реологических свойств крови, ИДЭ, ИАЭ, гематокрита, степени эффективности доставки кислорода к тканям во всех клинических группах. На 5-7 послеоперационные сутки у пациентов, оперированных по поводу рака правой половины толстой кишки, был зарегистрирован обратный процесс – реологические свойства крови значительно уменьшались при всех скоростях сдвига по сравнению с данными, полученными на 1-3 послеоперационные сутки, уменьшались ИАЭ, ИДЭ, гематокрит и степень эффективности доставки кислорода к тканям. Восстановление анализируемых показателей у пациентов, оперированных по поводу рака правой половины толстой кишки, происходило на 11-13 послеоперационные сутки, когда показатели реологических свойств крови стали близкими к данным, полученным до оперативного лечения. Следует отметить, что у пациентов II-III

клинических групп коррекции показателей реологических свойств крови не происходило, и они оставались повышенными по сравнению с группой сравнения из относительно здоровых людей и данными I клинической группы.

Заключение. Выявленные изменения ока-

зывают влияние на течение ближайшего послеоперационного периода и развитие различных осложнений.

Ключевые слова: рак толстой кишки, реологические свойства крови, ближайший послеоперационный период.

Abstract

Aim: To study blood rheological properties in the immediate postoperative period after the surgery due to ascending colon cancer.

Materials and Methods: We recruited 145 consecutive patients (50-75 years of age) who underwent surgery due to ascending colon cancer. All patients were divided into three groups: 1) T1N0M0 disease stage (n = 45); 2) T2N0M0 (n = 38); 3) T3N1M0 (n = 62). To determine blood rheological properties, we measured viscosity, deformation and aggregation of red blood cells.

Results: We found that 1-3 days postoperation blood rheological properties, i.e. deformation and aggregation of red blood cells, hematocrit, and oxygen delivery to tissues, were increased in all groups with the further decline 5-7 and particularly 11-13 days postoperation. However, in patients with T2N0M0 and T3N1M0 stages, rheological properties did not return to the reference values.

Conclusion: Alterations of rheological properties may have clinical significance in immediate postoperative period.

Keywords: colon cancer, blood rheological properties, immediate postoperative period.

◀ English

Введение

За последнее время отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН) во всех развитых странах мира, не является исключением и Российская Федерация [1, 2]. В нашей стране рак толстой кишки (РТК) занимает 2-3-е места среди злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта и составляет от 3,9 до 5,7% в общей структуре онкологической заболеваемости [3,4]. Несомненно, что онкологический процесс приводит к изменению показателей микроциркуляции. Вместе с тем, вопросы изменения реологических свойств крови у таких пациентов остаются малоизученными.

Цель исследования

Изучить изменения реологических свойств крови у пациентов, оперированных по поводу рака правой половины толстой кишки в ближайшем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезней 145 пациентов оперированных по поводу рака правой половины толстой кишки. Все пациенты были распределены на три группы в зависимости от стадии заболевания. В первую группу вошли 20 больных со стадией заболевания T1N0M0. Следует отме-

тить, что в этой группе пациентов, не предъявляли никаких жалоб 12 (60,0%) во всех случаях опухоль была диагностирована случайно. Вторую группу составили 20 пациента со стадией заболевания T2N0M0. Третью группу составили 20 больных со стадией заболевания T3N1M0. Возраст больных колебался от 50 до 75 лет. Группу сравнения составили 20 относительно здоровых доноров-добровольцев того же возраста и пола.

Критериями включения были: наличие образования в правой половине брюшной полости, наличие анемии неясной этиологии. Критерии исключения: осложнения рака толстой кишки (перфорация, кровотечение).

Патоморфологические исследования показали, что значительное большинство опухолей толстой кишки имели строение аденокарцином различной степени дифференцировки, при этом высоко-дифференцированная аденокарцинома была выявлена у 45 (31%) больных, умеренно-дифференцированная аденокарцинома у 57 (39,3%) пациентов. Низкодифференцированная аденокарцинома у 43 (29,6%) больных.

Изменения реологии крови выявлялись с помощью учета вязкости крови, изменения индекса деформации и агрегации эритроцитов. Изучение вязкости крови проводилось при помощи ротационного вискозиметра АКР-2 при скоростях сдвига: 200; 100; 150; 50 и 20 с-1. С це-

лью исследования реологических свойств крови осуществляли забор крови в условиях стационара из кубитальной вены с добавлением 3,8% раствора цитрата натрия в соотношении 9:1. Проведение реологического исследования осуществляли не позднее 2,5 часов от момента взятия образца крови у больного, а измерение начиналось при скорости сдвига 200 с^{-1} во избежание сладжирования крови. Образцы исследуемого материала в объеме 0,85 мл заливали в пластмассовую ячейку, термостатировали в течение 5 минут в специализированных ячейках анализатора, после чего в ячейку, заполненную кровью, опускали металлический цилиндр под углом 45° . Основным критерием правильного заполнения измерительной камеры считали способность цилиндра свободно плавать в образце при отсутствии пузырей воздуха в зазоре между цилиндром и стенкой измерительной ячейки. Общее время исследования образца цельной крови не превышало 10-15 минут. Измерения проводились в условиях постоянной температуры 37°C в измерительной ячейке, что способствовало более точному исследованию. На основании полученных данных проводили определение индекса деформации и индекса агрегации эритроцитов [4]. Агрегация эритроцитов (образование линейных агрегатов – «монетных столбиков») – один из основных показателей вязкости крови, поэтому определение ее вклада в изменения вязкостных характеристик весьма важно. Индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) рассчитывали, как

частное от деления величины вязкости крови, измеренной при 20 с^{-1} , на величину вязкости крови, измеренной при 100 с^{-1} . Деформируемость эритроцитов является одним из важнейших феноменов, позволяющим эритроцитам проходить через сосуды, диаметр которых соизмерим с размерами эритроцитов. Индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) рассчитывали, как отношение величины вязкости крови, измеренной при скорости сдвига 100 с^{-1} , к значению вязкости крови, измеренной при скорости сдвига 200 с^{-1} . Гематокритный показатель определялся центрифугированием в капилляре стабилизированной гепарином крови. Эффективность доставки кислорода к тканям определяли по величине отношения гематокритного числа к вязкости крови при 200 с^{-1} . Исследования проводили до начала оперативного лечения, на первые, третьи, пятые, седьмые и десятые послеоперационные сутки.

Для полученных данных рассчитывали медианы, верхние и нижние квартили. Определение достоверности различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни для независимых групп и критерия Уилкоксона для зависимых.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования реологических свойств крови у пациентов с раком правой половины толстой кишки, полученные до начала оперативного лечения (в момент поступления), представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели реологических свойств крови у пациентов с раком правой половины толстой кишки при поступлении ($M \pm m$)

Table 1. Blood rheological properties in patients with ascending colon cancer at the hospital admission ($M \pm m$)

Показатели вязкости крови ($\text{мПа} \cdot \text{с}$) при:	Результаты в клинических группах			
	I группа (n=20)	II группа (n=20)	III группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)
200 с^{-1}	$3,85 \pm 0,2$	$4,13 \pm 0,4^*$	$4,78 \pm 0,3^*$	$3,83 \pm 0,15$
150 с^{-1}	$4,36 \pm 0,3$	$5,12 \pm 0,3^*$	$6,21 \pm 0,4^*$	$4,37 \pm 0,13$
100 с^{-1}	$4,92 \pm 0,2$	$5,67 \pm 0,4^*$	$6,79 \pm 0,3^*$	$4,93 \pm 0,16$
50 с^{-1}	$4,97 \pm 0,3$	$6,12 \pm 0,2^*$	$7,12 \pm 0,2^*$	$4,91 \pm 0,11$
20 с^{-1}	$5,02 \pm 0,3$	$7,12 \pm 0,4^*$	$8,91 \pm 0,2^*$	$5,04 \pm 0,11$
ИАЭ (y.e.)	$1,31 \pm 0,3$	$1,34 \pm 0,1$	$1,36 \pm 0,1^*$	$1,30 \pm 0,01$
ИДЭ (y.e.)	$1,08 \pm 0,2$	$1,09 \pm 0,2$	$1,10 \pm 0,2^*$	$1,08 \pm 0,01$
Гематокрит, %	$41,53 \pm 0,3$	$45,23 \pm 0,4^*$	$47,67 \pm 0,4^*$	$41,51 \pm 2,52$
Степень эффективности доставки кислорода к тканям, усл. ед.	$10,1 \pm 0,2$	$12,2 \pm 0,2^*$	$13,3 \pm 0,4^*$	$10,0 \pm 0,18$

Примечание: * - знак статистической достоверности ($p < 0,05$) по сравнению с данными группы сравнения

Note: *Significant differences ($p < 0.05$) compared to the healthy controls

При анализе данных, представленных в табл. 1, можно сделать вывод, что у пациентов I клинической группы полученные результаты реологических свойств крови существенно не отличались от данных, полученных в группе сравнения, все результаты были практически идентичны результатам, полученным в группе здоровых доноров.

Во II клинической группе зарегистрировано существенное повышение реологических свойств крови при всех скоростях сдвига, ИАЭ, ИДЭ, гематокрита и степени доставки кислорода к тканям. Так, в этой группе показатель вязкости крови при 200 с^{-1} составил $4,13 \pm 0,4$, в группе сравнения – $3,83 \pm 0,2$ ($p < 0,05$); при скорости сдвига 150 с^{-1} в основной группе – $5,12 \pm 0,3$, в группе сравнения – $4,37 \pm 0,3$ ($p < 0,05$); при скорости сдвига 100 с^{-1} в основной группе – $5,67 \pm 0,4$, в группе сравнения – $4,93 \pm 0,3$ ($p < 0,05$); при скорости сдвига 50 с^{-1} – $6,12 \pm 0,2$ и $4,91 \pm 0,3$ соответственно ($p < 0,05$); скорости сдвига 20 с^{-1} – $7,12 \pm 0,4$ и $5,04 \pm 0,3$ соответственно ($p < 0,05$).

В III клинической группе: ИДЭ в основной группе – $1,09 \pm 0,2$, в группе сравнения – $1,08 \pm 0,3$ ($p < 0,05$); ИАЭ – $1,34 \pm 0,1$ и $1,29 \pm 0,3$ соответственно ($p < 0,05$). Гематокрит в основной группе – $45,23 \pm 0,4$, в группе сравнения – $41,51$

$\pm 0,3$ ($p < 0,05$); степень эффективности доставки кислорода к тканям соответственно $12,2 \pm 0,2$ и $10,1 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

Наиболее выраженные изменения реологических свойств крови выявлены у пациентов III клинической группы, где выявлены наиболее значительные изменения реологических свойств крови при всех скоростях сдвига, ИДЭ, ИАЭ, гематокрита и степени эффективности доставки кислорода к тканям как по сравнению с данными группы сравнения, так и данными, полученными в I и II клинических группах.

Таким образом, можно сделать заключение, что у пациентов с раком правой половины толстой кишки II-III клинических групп в момент поступления отмечаются выраженные изменения реологических свойств крови, при этом их выраженность зависит от стадии заболевания. Все это необходимо учитывать при ведении таких пациентов.

В процессе динамического исследования данных показателей установлено, что на 2-3 послеоперационные сутки отмечается значительное увеличение всех показателей реологических свойств крови, ИДЭ, ИАЭ, гематокрита, степени эффективности доставки кислорода к тканям во всех клинических группах (таблица 2).

Показатели вязкости крови (мПа · с) при:	Результаты в клинических группах			
	I группа (n=20)	II группа (n=20)	III группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)
200 с^{-1}	$5,87 \pm 0,2^*$	$7,18 \pm 0,4^*$	$8,52 \pm 0,3^*$	$3,83 \pm 0,15$
150 с^{-1}	$6,76 \pm 0,3^*$	$8,45 \pm 0,3^*$	$9,31 \pm 0,4^*$	$4,37 \pm 0,13$
100 с^{-1}	$7,12 \pm 0,2^*$	$9,11 \pm 0,4^*$	$11,29 \pm 0,3^*$	$4,93 \pm 0,16$
50 с^{-1}	$7,98 \pm 0,3^*$	$9,92 \pm 0,2^*$	$12,18 \pm 0,2^*$	$4,91 \pm 0,11$
20 с^{-1}	$8,05 \pm 0,3^*$	$10,11 \pm 0,4^*$	$13,11 \pm 0,2^*$	$5,04 \pm 0,11$
ИАЭ (у.е.)	$1,33 \pm 0,3^*$	$1,36 \pm 0,1^*$	$1,39 \pm 0,1^*$	$1,30 \pm 0,01$
ИДЭ (у.е.)	$1,09 \pm 0,2^*$	$1,10 \pm 0,2^*$	$1,11 \pm 0,2^*$	$1,08 \pm 0,01$
Гематокрит, %	$41,76 \pm 0,3^*$	$46,33 \pm 0,4^*$	$48,17 \pm 0,4^*$	$41,51 \pm 2,52$
Степень эффективности доставки кислорода к тканям, усл. ед.	$11,4 \pm 0,2^*$	$13,6 \pm 0,2^*$	$14,7 \pm 0,4^*$	$10,0 \pm 0,18$

Таблица 2. Показатели реологических свойств крови у пациентов с раком правой половины толстой кишки на 1-3 послеоперационные сутки ($M \pm m$)

Table 2. Blood rheological properties in patients with ascending colon cancer 1-3 days postoperation ($M \pm m$)

Примечание: * - знак статистической достоверности ($p < 0,05$) по сравнению с данными группы сравнения

Note: *Significant differences ($p < 0.05$) compared to the healthy controls

В результате проведенного анализа представленных в табл. 2 данных можно сделать заключение, что у пациентов с раком правой половины на 1-3 послеоперационные сутки отмечается ухудшение текучести крови, при этом повышенная вязкость крови создает дополнительное сопротивление кровотоку и поэтому сопряжена с избыточной постнагрузкой сердца,

микроциркуляторными расстройствами, тканевой гипоксией. Этим можно объяснить развившиеся осложнения, которые привели к летальному исходу, это, в первую очередь, ТЭЛА, инфаркт миокарда и острая сердечная недостаточность.

На 5-7 послеоперационные сутки у пациентов, оперированных по поводу рака правой

половины толстой кишки, был зарегистрирован обратный процесс – реологические свойства крови значительно уменьшались при всех скоростях сдвига по сравнению с данными, по-

лученными на 1-3 послеоперационные сутки, уменьшались ИАЭ, ИДЭ, гематокрит и степень эффективности доставки кислорода к тканям (табл. 3).

Таблица 3. Показатели реологических свойств крови у пациентов с раком правой половины толстой кишки на 5-7 послеоперационные сутки (M ± m)

Table 3. Blood rheological properties in patients with ascending colon cancer 5-7 days postoperation (M ± m)

Показатели вязкости крови (МПа · с) при:	Результаты в клинических группах			
	I группа (n=20)	II группа (n=20)	III группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)
200 с ⁻¹	3,17 ± 0,2	4,12 ± 0,4*	4,16 ± 0,3*	3,83 ± 0,15
150 с ⁻¹	3,65 ± 0,3	4,85 ± 0,3*	4,91 ± 0,4*	4,37 ± 0,13
100 с ⁻¹	4,52 ± 0,2	5,51 ± 0,4*	5,69 ± 0,3*	4,93 ± 0,16
50с ⁻¹	4,71 ± 0,3	6,12 ± 0,2*	6,52 ± 0,2*	4,91 ± 0,11
20 с ⁻¹	5,05 ± 0,3	6,91 ± 0,4*	6,99 ± 0,2*	5,04 ± 0,11
ИАЭ (y.e.)	1,31 ± 0,3	1,36 ± 0,1*	1,39 ± 0,1*	1,30 ± 0,01
ИДЭ (y.e.)	1,07 ± 0,2	1,10 ± 0,2*	1,11 ± 0,2*	1,08 ± 0,01
Гематокрит, %	40,46 ± 0,3	42,33 ± 0,4	43,11 ± 0,4*	41,51 ± 2,52
Степень эффективности доставки кислорода к тканям, усл. ед.	10,1 ± 0,2	11,2 ± 0,2	9,7 ± 0,4*	10,0 ± 0,18

Примечание: * - знак статистической достоверности (p < 0,05) по сравнению с данными группы сравнения

Note: * Significant differences (p < 0.05) compared to the healthy controls

Возможно, развитие осложнений на 5-7 послеоперационные сутки связано с этими изменениями.

Восстановление анализируемых показателей у пациентов, оперированных по поводу рака правой половины толстой кишки, происходило на 11-13 послеоперационные сутки, когда показатели реологических свойств крови стали близкими к данным, полученным до оперативного лечения. Следует отметить, что у пациентов II-III клинических групп коррекции показателей реологических свойств крови не происходило, и они оставались повышенными по сравнению с группой сравнения из относительно здоровых людей и данными I клинической группы.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что у пациентов I клинической группы полученные результаты реологических свойств крови существенно не отличались от данных, полученных в группе сравнения, все результаты были практически идентичны результатам, полученным в группе здоровых доноров.

Во II клинической группе зарегистрировано существенное повышение реологических свойств крови при всех скоростях сдвига, ИАЭ, ИДЭ, гематокрита и степени доставки кислорода к тканям.

Наиболее выраженные изменения реологических свойств крови выявлены у пациентов

III клинической группы, где выявлены наиболее значительные изменения реологических свойств крови при всех скоростях сдвига, ИДЭ, ИАЭ, гематокрита и степени эффективности доставки кислорода к тканям как по сравнению с данными группы сравнения, так и данными, полученными в I и II клинических группах. В процессе динамического исследования данных показателей установлено, что на 2-3 послеоперационные сутки отмечается значительное увеличение всех показателей реологических свойств крови, ИДЭ, ИАЭ, гематокрита, степени эффективности доставки кислорода к тканям во всех клинических группах. На 5-7 послеоперационные сутки у пациентов, оперированных по поводу рака правой половины толстой кишки, был зарегистрирован обратный процесс – реологические свойства крови значительно уменьшались при всех скоростях сдвига по сравнению с данными, полученными на 1-3 послеоперационные сутки, уменьшались ИАЭ, ИДЭ, гематокрит и степень эффективности доставки кислорода к тканям. Восстановление анализируемых показателей у пациентов, оперированных по поводу рака правой половины толстой кишки, происходило на 11-13 послеоперационные сутки, когда показатели реологических свойств крови стали близкими к данным, полученным до оперативного лечения. Следует отметить, что у пациентов II-III клинических групп коррекции показателей ре-

ологических свойств крови не происходило, и они оставались повышенными по сравнению с группой из относительно здоровых людей и данными I клинической группы.

Заключение

Выявленные изменения оказывают влияние на течение ближайшего послеоперационного периода и развитие различных осложнений.

Литература / References:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015;136 (5): E359-386.
2. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J. Clin.* 2012; 62 (4): 220-241.
3. SirotkoML, DenisenkoMB. The analysis of incidence of malignant new growths of the population of the Samara region in 2000-2010 and her forecast till 2025. *Preventive medicine.* 2012; (1): 20-25 Russian (Сиротко М.Л., Денисенко М.Б. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Самарской области в 2000-2010 гг. и ее прогноз до 2025 г. // Профилактическая медицина. 2012. №1. С. 20-25).
4. Parfyonov AS, Peshkov AV, Dobrovolsky NA. Determination of rheological properties of blood. Moscow: MedicinePubl., 1994. 15 p. Russian (Парфенов А.С., Пешков А.В., Добровольский Н.А. Определение реологических свойств крови: Метод. Рекомендации. М.: Медицина, 1994. 15 с.).

Сведения об авторах

Масляков Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе Частного учреждения образовательная организация высшего образования «Саратовский Медицинский университет «Реавиз», Саратов, Россия

Леонтьев Вячеслав Юрьевич, аспирант кафедры хирургических болезней Частного учреждения образовательная организация высшего образования «Саратовский Медицинский университет «Реавиз», Саратов, Россия

Корреспонденцию адресовать:

Масляков Владимир Владимирович
413116, Саратовская обл., г. Энгельс, ул.
Ломоносова, д. 35, кв. 50
e-mail: maslyakov@inbox.ru

Authors

Prof. Vladimir V. Maslyakov, MD, PhD, DeputyCEO, Saratov Medical University "Reaviz", Saratov, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; wrote the article.

Dr. Viatcheslav Y. Leontiev, MD, PhDStudent, Department of Surgery, Saratov Medical University "Reaviz", Saratov, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; collected and analyzed the data; wrote the article.

Corresponding author:

Prof. Vladimir V. Maslyakov,
Lomonosova Street 35-50, Engels, 413116,
Russian Federation
E-mail: maslyakov@inbox.ru

Acknowledgements: *There was no funding for this article.*

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И ДЕПРЕССИЯ – ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ГОДОВОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

АРДАШОВА Н.Ю.¹, ЛЕБЕДЕВА Н.Б.^{1,2}, ПОМЕШКИНА С.А.¹, БАРБАРАШ О.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DEPRESSION ARE PREDICTORS OF ADVERSE ANNUAL OUTCOME IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

NATALIYA. ARDASHOVA¹, NATALIA B. LEBEDEVA^{1,2}, SVETLANA A. POMESHKINA¹, OLGA L. BARBARASH^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель. Определить частоту выявления депрессии у больных с инфарктом миокарда (ИМ) и ее связь с годовым прогнозом при наличии сахарного диабета (СД).

Материалы и методы. Методом случай-контроль отобраны 198 человек, из которых сформированы пары пациентов, составившие 2 группы: группа I – с СД (99 пациентов), группа II – без СД (99 пациентов), сходные по полу, возрасту, классу тяжести ИМ. Через год оценивалась смертность от всех причин, повторные госпитализации по поводу прогрессирующей стенокардии и ИМ. Отсутствие вышеуказанных конечных точек расценивалось как благоприятный прогноз. Сравнивалась выживаемость пациентов в течение первого года наблюдения.

Результаты. У пациентов с ИМ депрессия выявляется чаще при наличии СД, чем без него ($p=0,004$). Как у пациентов с СД, так и без него, прослеживается связь депрессии с тяжестью

ИМ, низкой фракцией выброса левого желудочка, желудочковыми нарушениями ритма и рецидивирующим ИМ, диагностированными на стационарном этапе. Но у пациентов с СД эта взаимосвязь более выражена. Независимо от наличия СД конечные точки в течение года развивались чаще у пациентов с госпитальной депрессией, чем у пациентов без депрессии, однако у пациентов с СД – достоверно чаще. Через год среди пациентов с СД и депрессией смертность достигла 50 %, тогда как у пациентов с СД без депрессии – только 18 %. Среди пациентов без СД с депрессией умерло 5 % больных, а у пациентов без СД и без депрессии – только 3 %.

Заключение. Депрессия в госпитальном периоде ИМ может усугублять годовой прогноз, особенно при наличии СД. Для уточнения влияния депрессии на прогноз при ИМ и СД необходимы длительные проспективные исследования.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет, прогноз, депрессия.

English ►

Abstract

Aim: To determine the prevalence of depression in patients with myocardial infarction (MI)

and its association with adverse annual outcome in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and Methods: We recruited 198 patients and divided them into two equal (99 patients) age-, gender-, and MI severity-matched groups: with and without T2DM. The follow-up duration was one year. Upon one year, we assessed the prevalence of all-cause mortality, myocardial infarction, and repeated admissions due to unstable angina, which all were considered as adverse outcomes.

Results: Patients with T2DM had higher prevalence of depression compared to those without ($p = 0.004$). Furthermore, we found significant associations of depression with severe MI, low left ven-

tricular ejection fraction, ventricular arrhythmia, and recurrent MI during in-hospital period, particularly in patients with T2DM. Patients with depression, particularly those with T2DM, had significantly higher risk of an adverse outcome. One-year mortality rate in diabetic patients with and without depression was 50% and 18%, respectively.

Conclusions: Depression is a significant factor of an adverse outcome, particularly in patients with T2DM.

Keywords: myocardial infarction, diabetes mellitus, prognosis, depression.

Введение

ИМ остается одной из самых распространенных причин смертности и инвалидизации населения [1]. Доказано, что риск развития ИМ у мужчин на фоне СД 2 типа повышается на 50%, а у женщин на 150%, по сравнению с лицами без СД [2]. Специалисты американской кардиологической ассоциации рассматривают СД как сердечно-сосудистое заболевание [3].

По данным многочисленных исследований встречаемость тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ИМ от 20 % до 80 % [4].

Распространенность депрессивных расстройств у больных СД 2-го типа составляет от 30 до 70% [5, 6].

Исследования последних лет показали, что психофизиологическая дисфункция оказывает неблагоприятное влияние на течение и прогноз при ИМ, независимо от наличия других факторов риска [7,8,9]. При сочетании СД и депрессии риск ИМ возрастает на 82%, что более чем в 2,5 раза выше, чем при наличии одного из заболеваний [10]. У пациентов с СД и коморбидной депрессией повышена общая и сердечная смертность на 20 и 30% соответственно [11].

В настоящее время доказана неблагоприятная роль депрессии в формировании прогноза инфаркта миокарда. Однако влияние депрессии на прогноз при сочетании ИМ и СД изучено недостаточно.

Психофизиологические характеристики больных ИМ, ассоциированным СД, представляют собой важную проблему, поскольку ухудшают качество лечения, результаты реабилитационных мероприятий и прогноз.

Материалы и методы

Набор пациентов осуществлялся в инфарктном отделении МБУЗ «Кемеровский кардио-

логический диспансер». Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие на участие в исследовании. В исследование были включены последовательно 412 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в 2005-2006гг., из них 171 – с СД, 241 – без СД. Для окончательного анализа отобраны 198 человек, из которых сформированы пары пациентов, составившие 2 группы: группа I – с СД (99 пациентов, 50 %), группа II – без СД (99 пациентов, 50 %). Клинико-анамнестическая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1. Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST устанавливался согласно критериям ВНОК (2007 года) и европейского общества кардиологов (2007 года). Диагноз СД типа 2 устанавливался в соответствии с критериями современной классификации СД (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2002) и методическими рекомендациями Федеральной программы «Сахарный диабет» (2002) на основании жалоб больного, сбора анамнеза, осмотра и заключения эндокринолога, лабораторных методов исследования.

На 5-7-е сутки от развития ИМ проводилось психометрическое тестирование. Наличие и

выраженность депрессивного расстройства оценивалось по шкале оценки депрессии Цунга: балл ≥ 70 являлся признаком депрессии, 60-69 баллов – умеренной депрессии, 50-59 баллов – легкой депрессии, <45 баллов – без признаков депрессии. Сроки проведения обследования: 5-7 сутки ИМ.

Оценивая качество сахароснижающей терапии, получаемой пациентами до развития ИМ, можно сделать вывод о том, что лечение СД не было адекватным. Из 99 пациентов с СД только 32 (32 %) человека соблюдали диету и 53 (54 %) человека принимали сахароснижающие препараты. Полученные значения уровня HbA1c (8,3 (6,9; 9,1) % на 5-7 сутки от развития ИМ) позволяют утверждать об отсутствии компенсации диабета у пациентов в течение нескольких недель до момента развития ИМ. Медикаментозная терапия, получаемая пациентами в стационаре, соответствовала действующим рекомендациям ВНОК (2007 года): антиагрегантная терапия (аспирин) и статины были назначены в 100 % случаев, β -блокаторы – у 192 (97 %) пациентов, иАПФ – у 188 (95 %). При анализе медикаментозной терапии на амбулаторном этапе через год после ИМ обнаружено несоответствие назначений рекомендациям ВНОК, в сравнении со стационарным этапом лечения – антиагрегантная терапия (аспирин) назначена 81 (63 %) пациенту, статины – 88 (69%), β -блокаторы – 74 (58 %), иАПФ – 68 (53 %) пациентам. Среди пациентов с СД диету соблюдали 56 (37 %) человек, сахароснижающие препараты принимали 96 (63 %) больных. К году наблюдения наметилась тенденция к снижению уровня HbA1c (7,7 (5,1; 8,4) %).

В зависимости от уровня депрессии пациенты с СД и без СД делились на подгруппы: с депрессией и без депрессии.

Через год оценивалась смертность от всех причин, количество повторных госпитализаций по поводу прогрессирующей стенокардии (ПС) и ИМ. Отсутствие вышеуказанных конечных точек расценивалось как благоприятный прогноз. Сравнивалась выживаемость пациентов течение первого года наблюдения.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программ «STATISTICA for WINDOWS 8.0» (версии 8.0.360.0 компании StatSoft, Inc)

и PASW Statistics (версии 18.0.0 компании SPSS, Inc) на базе Windows 7.0. Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания центральных тенденций и дисперсий рассчитывали медианы и интерквартильный размах (Me, 25-й и 75-й процентиля). При анализе различий количественных признаков использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи критерия χ^2 (по Пирсону, поправка Йетса, точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью). Для оценки динамики параметров использовали критерий Вилкоксона. Прогностическую значимость изучаемых параметров определяли, используя анализ выживания по методу Каплана-Мейера. Идентификация независимых факторов, достоверно влияющих на формирование неблагоприятного прогноза у больных ИМ, проводилась с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым вперед методом (Forward: LR). ROC-кривая (C-статистика) использована с целью определения диагностической силы предложенной модели оценки риска неблагоприятного исхода у больных ИМ.

Результаты

Группы пациентов с СД и без СД были сопоставимы по полу, возрасту, анамнестическим характеристикам, а так же по тяжести ИМ, однако, у пациентов с СД ИМ в анамнезе встречался чаще (таблица 1).

На 5-7 сутки у пациентов с СД депрессия выявлялась чаще, чем без СД – у 35 (35%) и 17 (17%) пациентов соответственно, $p=0,004$. Через год в группе с СД отмечалась тенденция к увеличению доли пациентов с депрессией – с 35 (35%) до 40 (48%) больных, $p=0,09$, тогда как среди пациентов без СД количество лиц с депрессивными расстройствами значимо не изменилось и составило 13 (14%), $p=0,59$.

Анализ уровня депрессии в зависимости от класса тяжести течения ИМ, как у пациентов с СД, так и без него, показал связь депрессивных расстройств с тяжестью ИМ. Так, во все сроки наблюдения у пациентов с ИМ IV класса тяжести средние баллы де-

Признак, n=198 (100 %)	СД, n=99 (%)	Без СД, n=99 (%)	p	
Мужчины	50 (50)	50 (50)	1,0*	
Возраст	66 (50; 79)	66 (60; 73)	0,7**	
Killip I-II / Killip III-IV	76(77) / 23(23)	80 (83) / 20 (17)	0,3*	
ФВ,%	51 (44;54)	51(48;58)	0,35**	
Задний ИМ	55(56)	53 (55)	0,9*	
ЧТКА	25 (25)	30 (30)	0,6	
АКШ	17 (17)	12 (12)	0,7	
Стенокардия (анамнез)	61 (62)	56 (58)	0,6*	
ИМ в анамнезе	44(44)	16 (17)	<0,05*	
Класс тяжести ИМ ¹	II	32 (31)	35(40)	0,9*
	III	43 (43)	45 (45)	0,8*
	IV	24(24)	19(20)	0,4*

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Table 1. Clinicopathological characteristics of patients with myocardial infarction with and without type 2 diabetes mellitus

Примечание: *Манн-Уитни, **Хи-квадрат, 1 - по классификации Николаевой Л.Ф., Аронова Д.М. (1988 года)

*Mann-Whitney U-test, **chi-square test, 1 –classification of Nikolaeva and Aronova (1988)

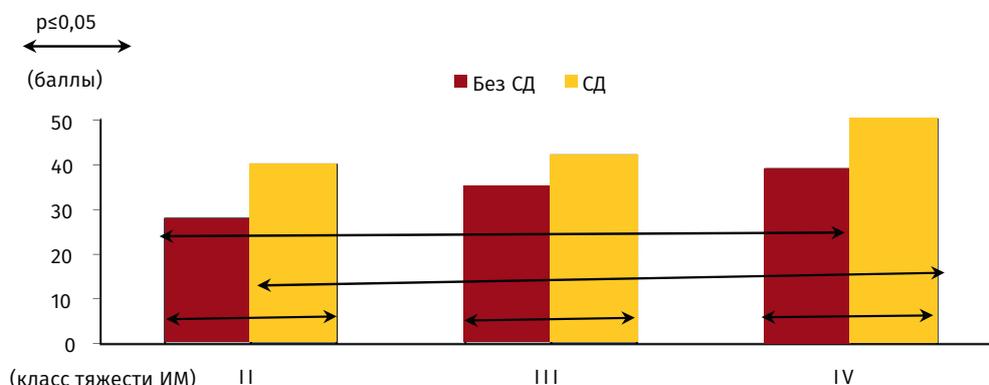


Рисунок 1. Средние баллы депрессии у больных с разными классами тяжести инфаркта миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета

Figure 1. Average depression scores in patients with distinct severity of myocardial infarction, with and without type 2 diabetes mellitus

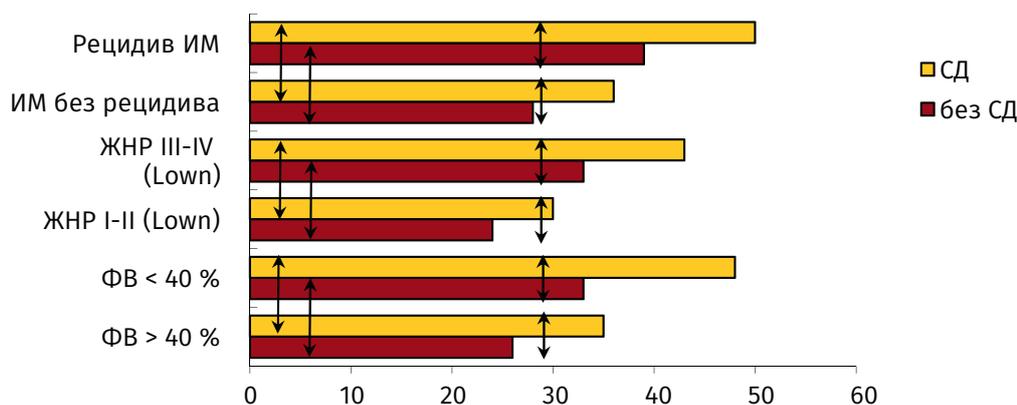


Рисунок 2. Уровни депрессии в зависимости от величины фракции выброса, наличия желудочковых нарушений ритма и рецидивирования инфаркта миокарда больных инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета

Figure 2. Depression levels in diabetic patients depending on left ventricular ejection fraction, ventricular arrhythmia, and recurrent myocardial infarction

прессии были значимо выше, чем при ИМ II класса тяжести (Рисунок 1). Вместе с тем, при наличии СД средние баллы депрессии были значимо выше, чем у пациентов с ИМ без СД.

Как у пациентов с СД, так и без него, выявлена связь депрессии с низкой фракцией выброса левого желудочка, желудочковы-

ми нарушениями ритма и рецидивирующим ИМ, выявляемыми на стационарном этапе. Но у пациентов с СД эта взаимосвязь более выражена (Рисунок 2).

У пациентов с СД смерть, реинфаркты и прогрессирующая стенокардия в течение года наблюдения развивались чаще, чем у пациентов без СД (таблица 2).

Таблица 2. Частота развития конечных точек у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета через 1 год

Кол-во больных на 5-7 сутки ИМ		СД, n=99	Без СД, n=99	p
Конечные точки через 1 год		абс. (%)	абс. (%)	
Смерть	ИМ	15 (14)	5 (5)	0,02
	ОНМК	-	-	
	Общая	15(15)	5 (5)	0,02
Госпитализации	ИМ	9 (6)	2 (2)	0,03
	ПС	23 (23)	7 (7)	0,01
	АКШ	12 (12)	16 (16)	0,41
	ЧТКА	7 (7)	2 (2)	0,17
	Всего реваскуляризацій	19 (19)	18 (18)	0,85

Table 2. Prevalence of adverse outcomes in patients with myocardial infarction during 1 year of follow-up, with and without type 2 diabetes mellitus

Настоящее исследование показало большую клиническую значимость наличия депрессии у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД.

У пациентов с госпитальной депрессией конечные точки в течение года наблюдения раз-

вивались чаще, чем у пациентов без депрессии, как у пациентов с СД, так и без него. Следовательно, депрессия на 5-7 сутки ИМ оказывает независимое от СД неблагоприятное прогностическое влияние (Рисунок 3).

Рисунок 3. Влияние госпитального уровня депрессии на частоту развития конечных точек у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия сахарного диабета через год от начала наблюдения

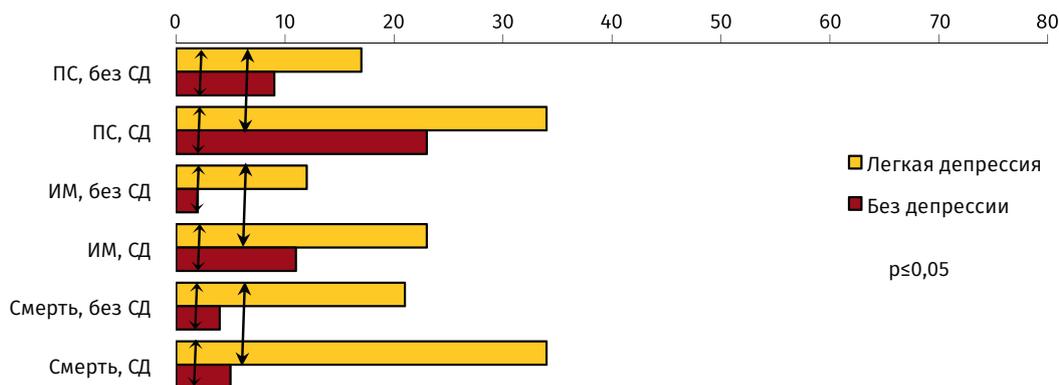


Figure 3. The prevalence of adverse outcomes after 1 year of follow-up in patients with and without depression, depending on type 2 diabetes mellitus

Полученные кривые Каплана-Мейера свидетельствуют о том, что наличие депрессии оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость

пациентов с ИМ в течение года наблюдения, более выраженное при наличии СД (Рисунок 4).

Рисунок 4. Кривые Каплана-Мейера у больных инфарктом миокарда и наличием депрессии в госпитальном периоде и наличия сахарного диабета в течение года от начала наблюдения

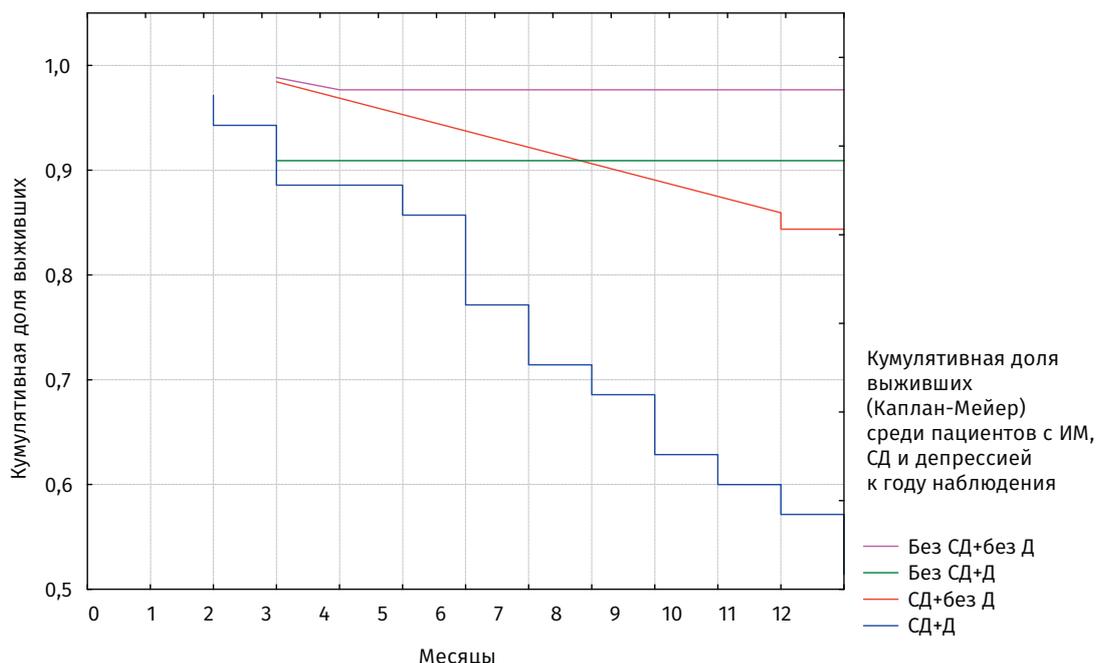


Figure 4. Kaplan-Meier curves in patients with or without depression and type 2 diabetes mellitus after 1 year of follow-up

Так, через год среди пациентов с ИМ и СД, имевших депрессивные расстройства, смертность достигла 50 %, тогда как у пациентов с ИМ и СД без депрессивных расстройств смертность составила только 18 %. Среди пациентов с ИМ без СД с выявленной депрессией умерло 5 % больных, а в группе пациентов с ИМ без СД и без признаков депрессии – только 3 %.

Таким образом, наличие депрессивных расстройств в госпитальном периоде оказывает

неблагоприятное влияние на выживаемость пациентов с ИМ, более выраженное при наличии СД.

Однофакторный анализ выявил факторы, связанные с неблагоприятным годовым прогнозом пациентов после перенесенного ИМ, которыми явились: тяжесть ИМ по Killip (III-IV), тяжесть ИМ (классификация Аронова), депрессия, СД, ряд анамнестических факторов (таблица 3).

Показатели	ОШ (95 % ДИ)	p
СД 2 типа, n (%)	1,57 (1,01–2,44)	0,01
Тяжесть ИМ (III-IV) по классификации Аронова, n (%)	1,64 (1,09–2,48)	0,02
Тяжесть ИМ по Killip (II-IV), n (%)	2,88 (1,10–7,51)	0,02
Д (45 баллов и выше по шкале Zung)	1,41 (1,03–1,93)	0,02
Возраст (старше 65 лет), n (%)	1,55 (1,29–1,85)	0,03
ЛТ(42 балла и более), n (%)	1,38 (1,00–1,90)	0,04
Пол (мужской), n (%)	1,65(1,44–1,90)	0,04
Курение (анамнез), n (%)	2,47 (1,46–4,19)	0,04
ПИКС, n (%)	2,2 (1,2–4,2)	0,04
РТ(42 балла и более), n (%)	2,47(1,02–3,4)	0,05

Таблица 3. Факторы, влияющие на формирование неблагоприятного годового прогноза у пациентов с ИМ (однофакторный анализ)

Table 3. Risk factors of an adverse outcome in patients with myocardial infarction (univariate analysis)

Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил наиболее значимую совокупность предикторов неблагоприятного годового прогноза ИМ, таких как острая сердечная недостаточность Killip III-IV (ОШ 9,5; 95% ДИ 5,3-12,9; $p < 0,05$), ИМ III-IV степени тяжести по классификации Аронова (ОШ 8,7 95% ДИ 6,1-11,6, $p < 0,05$), депрессия (ОШ 7,4; 95% ДИ 2,1-16,3; $p = 0,002$), наличие СД (ОШ 5,22; 95% ДИ 1,55-17,5; $p = 0,008$). При сопоставлении анализа внутренние корреляции между анализируемыми признаками не выявлены.

Прогностическая способность регрессионной модели была оценена с помощью ROC-кривой, показавшей высокую (78%) чувствительность и (85%) специфичность.

Обсуждение

В настоящее время в литературе представлены результаты исследований по распространенности депрессии среди пациентов с ИБС и СД и ее влиянии на прогноз данных заболеваний. Известно, что встречаемость тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ИМ от 20 % до 80 % [4], у пациентов с установленным диагнозом СД – от 30 до 70% [5, 6, 11]. По нашим данным депрессия при сочетании ИМ и СД выявлена в 35% случаев. К году наблюдения увеличилась доля пациентов с депрессией среди пациентов с СД, что объясняется как пси-

хологическим стрессом от течения ИМ, так и негативным влиянием гипергликемии на ткани мозга, отчасти связанной с ухудшением самомониторинга гликемии, несоблюдением диеты, снижением физической активности и приверженности к лечению [12].

Встречаются исследования, доказывающие, что с увеличением класса тяжести ИМ растет выраженность тревожных и депрессивных расстройств [13]. Описанная тенденция нашла отражение и в нашем исследовании.

Наличие СД не только способствует усугублению депрессивной симптоматики, но и утяжеляет течение основного заболевания.

Известно, что СД связан с 2-4-кратным риском развития коронарной болезни сердца и 3-кратным увеличением смертности от ИБС [14], кроме того СД повышает смертность от инсульта и онкопатологии [15].

Еще Фрамингемское исследование показало, что риск развития ИМ у мужчин на фоне СД повышается на 50 %, а у женщин на 150 % [2], по сравнению с лицами без СД. На ОИМ приходится 30 % всех смертей при СД [16]. При ранее диагностированном СД у больных ИМ с подъемом сегмента ST госпитальная летальность составляет 11,7 %, а у больных без СД только 6,4 % – данные регистра GRACE [17]. Через год после ИМ смертность у больных СД составляет до 34 %, а через пять лет достигает 45 % [16].

Однако определение вклада в неблагоприятный прогноз у пациентов с ИМ депрессии и СД, при их сочетании, изучено недостаточно.

По результатам нашего исследования оказалось, что депрессивные расстройства в подостром периоде ИМ являются значимым фактором влияющим на течение постинфарктного периода. Наличие сопутствующего СД не только само по себе отягощает клинику и прогноз ИМ, но и опосредованно, в связи с большей выраженностью депрессии. У пациентов с СД депрессия в большей степени связана с тяжестью заболевания, а так же с неблагоприятным годовым прогнозом, по сравнению с пациентами без СД.

Заключение

Наличие в госпитальном периоде инфаркта миокарда сопутствующего сахарного диабета ассоциировано с более низкой выживаемостью пациентов в течение года, чем наличие сопутствующей депрессии. Наименьшая выживаемость пациентов в течение года отмечается при сочетании инфаркта миокарда, сахарного диабета и депрессии.

Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного годового прогноза у пациентов с инфарктом миокарда по результатам многофакторного регрессионного анализа в порядке убывания являются наличие в госпитальном периоде заболевания высокого класса тяжести инфаркта миокарда по Killip и классификации Аронова, депрессии, и сахарного диабета.

Литература / References:

1. Ioseliani DG, Sel'covskij AP. Early gradual restoration of blood supply to the heart and improve short and medium-distant prognosis in patients with acute myocardial infarction (clinical, pathophysiological and pharmacological aspects). Moscow. ColorItStudio. 2009; 130 p. Russian (Иоселиани Д. Г., Сельцовский А.П. Раннее поэтапное восстановление нарушенного кровоснабжения сердца и улучшение ближайшего и средне-отдаленного прогноза у больных острым инфарктом миокарда (клинико-патологические и фармакологические аспекты). М.; КолорИтСтудио, 2009; 130 с).
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59 (1): 8-13.
3. Averin EE, Chernova SI. Prognostic significance of increased levels of cytokines and emotional disorders in patients with coronary heart disease. *Farmateka* 2010; 13: 109-111. Russian (Аверин Е. Е. Чернова С. И. Прогностическая значимость повышения уровней цитокинов и эмоциональных нарушений у больных ишемической болезнью сердца // Фарматека. 2010. №13. С.109-111).
4. Kendler KS, Gardner CO, Fiske A, Gatz M. Major depression and coronary artery disease in the Swedish twin registry: phenotypic, genetic, and environmental sources of comorbidity. *Arch. gen. psychiatry*. 2009; 66 (8): 857-863.
5. Bener A, Al-Hamaq A, Dafeeah EE. High prevalence of depression, anxiety and stress symptoms among diabetes mellitus patients. *The Open Psychiatry Journal* 2011; (5): 5-12.
6. Nichols GA, Brown JB. Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003; 26 (3): 744-49.
7. Garganeeva NP. The concept of risk factors in assessing the prognosis of cardiovascular disease in patients with anxiety and depressive disorders. *Siberian gazette psychiatry and addiction* 2010; 2 (59): 63-66. Russian (Гарганеева Н. П. Концепция факторов риска в оценке прогноза сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2010. №2 (59). С. 63-66).
8. Oganov RG, Pogosova GV, Koltunov IE, Romasenko LV, Deev AD, Yuferova YuM. Depressive symptoms worsens the prognosis of cardio-vascular diseases and reduces the life expectancy of patients with hypertension and coronary heart disease. *Cardiology*. 2011; 51 (2): 59-66. Russian (Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Ромасенко Л.В., Деев А.Д., Юферова Ю.М. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2011. Т.51, №2. С.59-66).
9. Albus C. Psychological and social factors in coronary artery disease. *Ann Med*. 2010; 42 (7): 487-494.
10. Black SA, Markides KS, Black SA, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2003; 26 (10): 2822-2828.
11. Lin EH, Rutter CM, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM et al. Depression and advanced complications of diabetes. *Diabetes care*. 2010; 33 (2): 264-269.
12. McGrady ME, Laffel L, Drotar D, Repaske D, Hood KK. Depressive symptoms and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: mediational role of blood glucose monitoring. *Diabetes care*. 2009; 32 (5): 804-806.
13. Medvedev VJe, Martynov SE, Zverev KV. Psychosomatic diseases in cardiology (types and clinical-dynamic characteristics). *Psychiatry and pharmacotherapy* 2012; 14 (4): 34-41. Russian (Медведев В.Э., Мартынов С.Е., Зверев К.В. Психосоматические заболевания в кардиологии (типология и клинико-динамические характеристики) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2012. Т.14, №4. С. 34-41).
14. Gerstein HC. Dysglycemia and cardiovascular risk in the general population. *Circulation*. 2009; 119 (6): 773-775.
15. Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Makino H et al. The relationships of oral glucose tolerance test with all-cause mortality and cardiovascular diseases mortality in a prospective urban Japanese population: the Suita Study. *Circulation* 2009; 120: S398-S399.
16. Pop C, Petriş A, Dorobanţu M, Sinescu C, Craiu E, Maniţiu I et al. Peculiarities of patients with diabetes mellitus and ST elevation acute myocardial infarction in Romania (RO-STEMI 1997-2009). *Romanian Journal of Cardiology* 2010; 25: 226-234.
17. Belen'kova JuA, Tavlujeva EV, Karetnikova VN, Zykov M.V., Kashtalap V.V., Ganyukov V.N. Prognosis in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation depending on the presence of type 2 diabetes and chose the tactics of the acute period diseases. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2012; (5): 17-24. Russian (Беленькова Ю.А., Тавлуева Е.В., Каретникова В.Н., Зыков М.В., Кашталап В.В., Ганюков В.Н. с соавт. Прогноз у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа и выбранной тактики ведения острого периода заболевания // Российский кардиологический журнал. 2012. №5. С.17-24.)

Сведения об авторах

Ардашова Наталия Юрьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Лебедева Наталия Борисовна – д.м.н., профессор кафедры последипломной подготовки врачей первичного звена ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории реабилитации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Помешкина Светлана Александровна – к.м.н., заведующая лабораторией реабилитации, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Барбараш Ольга Леонидовна – член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Authors

Dr. Natalia Y. Ardashova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia Federation

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript

Prof. Natalia B. Lebedeva, MD, PhD, Department of Postgraduate Training of Primary Care Physicians, Kemerovo State Medical University; Senior Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study

Dr. Svetlana A. Pomeshkina, MD, PhD, Head of the Laboratory of Rehabilitation, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study

Prof. Olga L. Barbarash, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Ардашова Наталия Юрьевна
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
E-mail: ardashova_natali@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Nataliya Y. Ardashova
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002,
Russian Federation
E-mail: ardashova_natali@mail.ru

СВОЕВРЕМЕННОСТЬ ДИАГНОСТИКИ РЕТИНОБЛАСТОМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ

ЯНЧЕНКО Т.В.¹, ГРОМАКИНА Е.В.²

1 ГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница», Кемерово, Россия

2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

TERMS OF RETINOBLASTOMA DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH DISTINCT SIGNS AND SYMPTOMS

TATIANA V. YANCHENKO¹, ELENA V. GROMAKINA²

¹Kemerovo Regional Clinical Ophthalmological Hospital (22a, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066), Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Цель. Изучить особенности диагностики ретинобластомы (РБ) при различных клинических проявлениях заболевания.

Материалы и методы. Данное исследование было основано на изучении ретроспективных и материалов 58 пациентов (77 глаз) с диагнозом РБ, диагностированных за тридцатилетний период (1984 по 2013 гг.). Были проанализированы данные амбулаторных карт «История развития ребёнка» (форма 112-у), медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) и учётных карт пациентов отделения Сложного глазного протезирования ГБУЗ КО «Кемеровской областной клинической офтальмологической больницы» за весь период исследования.

Результаты. Анализ случаев ретинобластомы выявил несколько факторов несвоевременности

диагностики заболевания. Временной интервал задержки установления диагноза РБ в среднем составил 3,4 (95% ДИ 2,13 – 4,70) месяца. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза в 1,4 раза превышал возраст на момент появления первых симптомов заболевания ($p = 0,001$). В результате несвоевременности диагностики, преобладали пациенты, выявленные преимущественно в Т3, Т4 стадиях опухолевого процесса – 64%.

Заключение. Полученные результаты подтверждают необходимость проведения комплекса мероприятий, направленных на раннюю диагностику РБ с первых дней жизни ребёнка. Сформулирован клинико-диагностический алгоритм раннего выявления ретинобластомы.

Ключевые слова: ретинобластома, злокачественные новообразования, лейкокория, вторичное косоглазие.

English ►

Abstract

Aim: To study the features of retinoblastoma (Rb) diagnosis in patients with different signs and symptoms.

Materials and Methods: We investigated case histories of 58 patients (77 eyes) with Rb (1984-2013).

Results: Average delay in diagnosis of Rb was 3.4 (95% CI 2.13–4.70) months. Average age of patients at diagnosis was 1.4-fold higher than at onset of symptoms ($p = 0.001$). The majority of patients (64%) had T3 and T4 stages according to the TNM classification.

Conclusions: The results confirm the need in the measures aimed at early diagnosis of Rb within the first days of life. We suggest clinical and diagnostic

algorithm for early detection of Rb.

Keywords: retinoblastoma, malignant neoplasm, leukocoria, secondary strabismus

Введение

Ранняя диагностика ретинобластомы (РБ) у детей является важной проблемой офтальмологии, которая обусловлена достаточно редкой встречаемостью заболевания [1, 2, 3, 4, 5, 6], ранним возрастом пациентов [4, 5, 7, 8, 9], разнообразием клинических проявлений и сходством с целым рядом патологических состояний стекловидного тела и сетчатки [4, 5, 6, 7, 8]. Начальные изменения диагностируются крайне редко [9]. Самыми частыми симптомами заболевания на момент постановки диагноза являются лейкокория (свечение зрачка) и косоглазие [3, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Проявления и симптомы заболевания коррелируют с локализацией опухолевого очага и со степенью распространения опухолевого процесса внутри глазного яблока [9, 10, 11]. Характерные специфические признаки зависят от размера и локализации опухоли.

Причинами поздней диагностики РБ, по данным исследований российских авторов, является в первую очередь: отсутствие онкологической настороженности среди педиатров и детских офтальмологов, соответственно низкое выявление заболевания на профилактических осмотрах – 13%, скрытое течение РБ – 61%, позднее обращение в медицинские учреждения – 19% [10].

Своевременная диагностика позволяет вовремя назначить адекватную терапию, обеспечив улучшение органосохраняющего и функционального прогноза для пациента.

Цель исследования

Изучить особенности диагностики ретинобластомы при различных клинических проявлениях заболевания.

Материалы и методы

Данное исследование было основано на изучении ретроспективных и текущих материалов 58 пациентов (77 глаз) с диагнозом РБ, из которых 32 мальчика и 26 девочек, в возрасте от 21 дня до 4 лет 11 месяцев. Период исследования с 1984 по 2013 гг. включает тридцать лет. Были проанализированы данные амбулаторных карт «История развития ребёнка» (форма 112-у), ме-

дицинских карт стационарного больного (форма 003/у) и учётных карт пациентов отделения Сложного глазного протезирования ГБУЗ КО «Кемеровской областной клинической офтальмологической больницы» за весь период исследования.

Результаты исследований представлены в виде М (95% ДИ), где М – среднее значение, а 95% ДИ – 95% доверительный интервал. Различия признавались статистически значимыми при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 5% ($p < 0,05$). Статистический анализ результатов исследования строился с учётом характера распределения полученных данных, использовали непараметрические методы статистической обработки данных. Статистическая значимость различий в показателях, относящихся к одной и той же выборке, определялась по критерию Вилкоксона для парных сравнений зависимых групп. Для анализа взаимосвязи двух признаков использовали непараметрический корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Частота случаев заболевания и их процентное соотношение в различных возрастных группах были неоднородными: в возрасте от 0 до 12 мес. – 28 пациентов (48%), от 13 до 24 мес. – 10 (17%), от 25 до 36 мес. – 15 (26%), старше 36 мес. – 5 (9%). В 91% всех случаев диагноз РБ был выставлен в возрасте до трёх лет. Лидировали дети первого года жизни. Максимальный возраст ребёнка 4 года 11 месяцев (монолатеральная форма), минимальный – 21 день (билатеральная форма). Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 19,03 месяцев (95% ДИ 15,24 – 22,83): у детей с двусторонней РБ – 9,0 месяцев (95% ДИ 4,8 – 13,20), с односторонней РБ – 23,9 месяцев (95% ДИ 19,32 – 28,53). Соответственно, из-за малого возраста пациентов первые симптомы заболевания, такие как снижение зрения, либо изменения полей зрения, не замечались ни родителями, ни окружающими ребёнком.

Клиническая картина РБ зависела от многих факторов: размера опухоли, её локализации, характера роста и стадии развития опухолевого процесса.

Рисунок 1. Первичные клинические признаки (%) проявления ретинобластомы (n=58 пациентов)

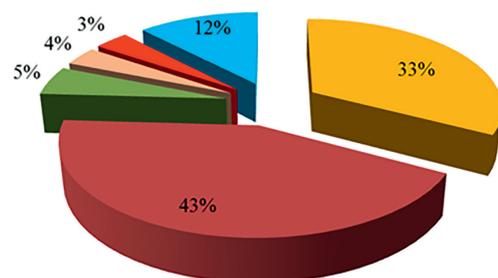


Figure 1. Primary clinical signs (%) of retinoblastoma (n = 58)

- Свечение зрачка
- Изменение цвета радужки
- Покраснение глазного яблока
- Косоглазие
- Нистагм
- Отсутствие жалоб

Рисунок 2. Частота встречаемости (%) клинических признаков РБ у пациентов на момент постановки диагноза (n = 58 пациентов)

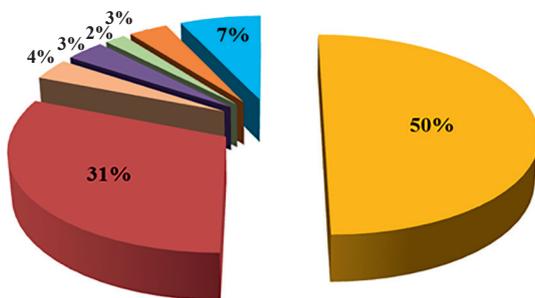


Figure 2. Frequency of Rb clinical signs (%) in patients at diagnosis (n = 58)

- Свечение
- Нистагм
- Помутнение сред глаза
- Отсутствие жалоб
- Косоглазие
- Буфтальм
- Псевдоувеит

Рисунок 3 А,Б.

Пациентка Ш., 4 года 6 мес. Диагноз: Ретинобластома монолатеральная левосторонняя T2N0M0. Вторичная левосторонняя эзотропия

А – офтальмоскопическая картина центральных отделов глазного дна

Б – офтальмоскопическая картина периферического отдела глазного дна

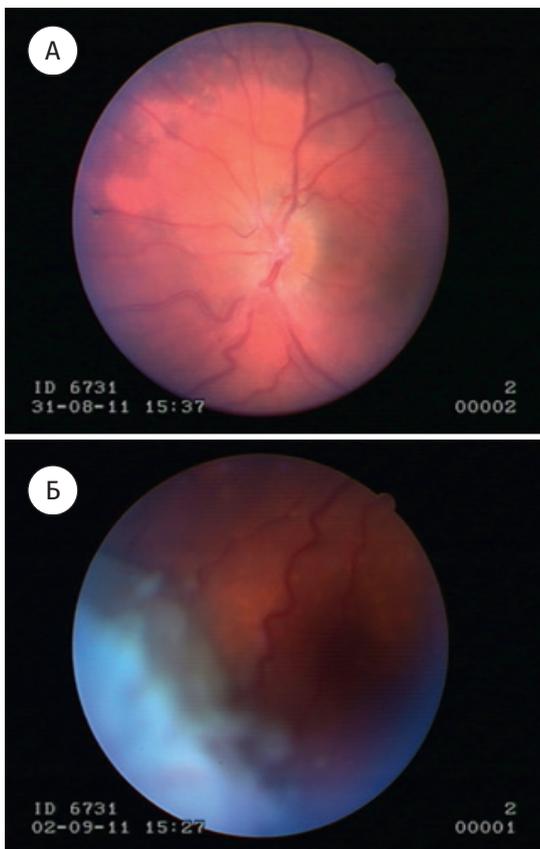


Figure 3. Patient S., 4 years 6 months-old. Ds: Retinoblastoma, unilateral, left-sided, T2N0M0. Secondary left-sided esotropia. A) Ophthalmoscopy of the central fundus; B) Ophthalmoscopy of the peripheral fundus

Первые признаки заболевания, на которые обратили внимание родители, родственники детей, педиатры, офтальмологи были разнообразными (рисунок 1).

Из предоставленных данных на диаграмме, видно, что клинические проявления РБ, на которые чаще всего обращали внимание окружающие, являлось косоглазие, реже – свечение зрачка.

Сроки обращения пациентов в лечебные учреждения по месту жительства с момента появления первых проявлений заболевания имели широкий диапазон – от 2-х недель до 24-х месяцев. Среднее значение данного временного промежутка составило – 3,41 (95% ДИ 2,13 – 4,70) мес., при монолатеральной форме – 3,67 (95% ДИ 2,16 – 5,17) мес., при билатеральной форме заболевания – 2,89 (95% ДИ 0,26 – 5,52) мес.

За временной промежуток, прошедший с момента появления первых признаков опухоли до обращения пациентов в лечебные учреждения, заболевание прогрессировало. Соответственно, клинические проявления РБ на момент постановки диагноза были уже другими. Клинические проявления РБ, такие как лейкокория и косоглазие, сохраняли своё лидерство, но уже в других соотношениях. Свечение зрачка отмечалось уже у половины пациентов (рисунок 2).

При более развитых стадиях заболевания выявляли помутнения сред глаза, явления псевдоувеита, буфтальма.

Анализ сроков обращения детей с момента появления первых признаков до установления диагноза РБ и, соответственно, получения квалифицированной специализированной помощи показал, что часть детей наблюдались и проходили лечение по месту жительства с другими «псевдо-диагнозами». Гиподиагностика была обусловлена разнообразием клинических «масок» заболевания, что первоначально не всегда приводило к правильной тактике ведения пациентов.

У наибольшего количества детей – 25 человек, первые жалобы были на косоглазие. Временной промежуток от момента появления первых жалоб до постановки правильного клинического диагноза являлся самым большим – до 24-х месяцев. Среднее значение данного показателя составило 4,3 (95%ДИ 1,89 – 6,67) месяца. При обращении к врачу данное состояние не всегда сразу расценивали правильно, откладывая осмотр глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза на более поздние сроки,

когда будет исследоваться рефракция с целью назначения очков. Периферическая локализация первичного очага, особенно малых размеров, вызывала диагностические трудности. Пациентка, данные которой приведены на рисунке 3А, Б в течение 6 месяцев наблюдалась у офтальмолога по месту жительства с «псевдодиагнозом»: Эзотропия неаккомодационная левосторонняя. Гиперметропия слабой степени справа, средней степени слева.

Появление косоглазия, как клинического симптома ретинобластомы, обусловлено локализацией опухолевого процесса в центральных отделах глазного дна и отсутствием зрительной фиксации. Опухоли в центральных отделах глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза были обнаружены офтальмологами без затруднений при осмотре маленьких пациентов (рисунок 4 А,Б).

У 19 пациентов с классическим клиническим симптомом – свечение зрачка (рисунок 5 А,Б) диагностика заболевания, в силу ряда причин, в среднем затягивалась на 3,0 (95%ДИ 1,52 – 4,48) месяца.

При симптоме «красного глаза», временной промежуток от момента появления первых признаков заболевания до постановки правильного клинического диагноза в среднем составил 5,0 (95%ДИ 4,78 – 14,78) месяцев. В двух случаях родители расценивали состояние как «конъюнктивит» и самостоятельно его лечили, в других двух случаях пациенты лечились по месту жительства с диагнозом «увеит».

Появление нистагма слабовидящего при ретинобластоме, обусловлено поражением опухолевым процессом центральных отделов сетчатки сразу с двух сторон, то есть бинокулярная форма заболевания. Клинический диагноз выставлен с опозданием в среднем на 4,5 (95%ДИ 3,31 - 6,32) месяцев, так как часть детей первично осматривались и проходили обследование у невролога.

При длительном существовании опухоли в глазу развивался её распад. В 7 % (3 пациента) случаев диагностика РБ была затруднительной, вследствие атипичной клинической картины. Возраст данных пациентов во всех случаях был старше 4-х лет. Максимальный возраст ребёнка 4 года 11 месяцев. У всех детей выявлен односторонний процесс под «маской» диагноза: Увеит. При ультразвуковом исследовании были обнаружены патологические изменения стекловидного тела нехарактерные для опухоли.

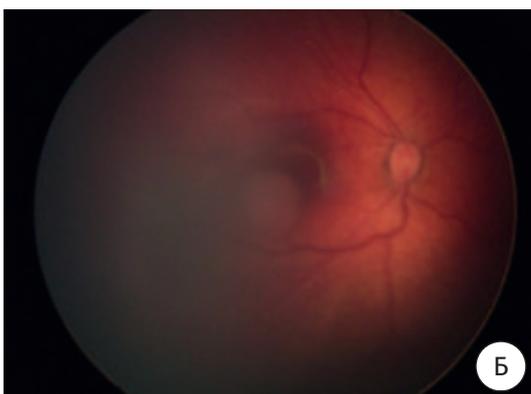
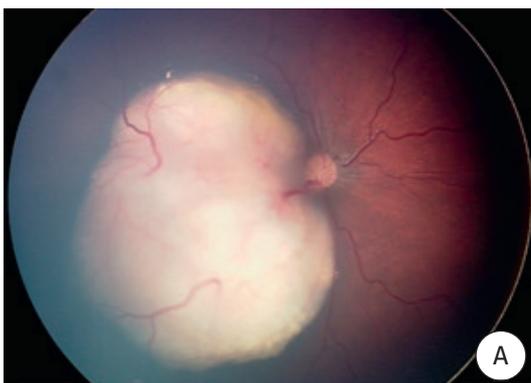


Рисунок 4 А,Б. Офтальмоскопическая картина центральных отделов глазного дна А - Пациент Р., 10 мес. Ds: Ретинобластома монолатеральная T2bN0M0 OD. Вторичная правосторонняя экзотропия Б - Пациентка А., 2 мес. Ds: Ретинобластома билатеральная T1N0M0 OD, T1N0M0 OS. Вторичная правосторонняя эзотропия

Figure 4. Ophthalmoscopy of the central fundus. A) Patient R., 10 months-old. Ds: Retinoblastoma, unilateral, T2bN0M0 OD. Secondary right-sided esotropia; B - Patient A., 2 months-old. Ds: Retinoblastoma, bilateral, T1N0M0 OD, T1N0M0 OS. Secondary right-sided esotropia

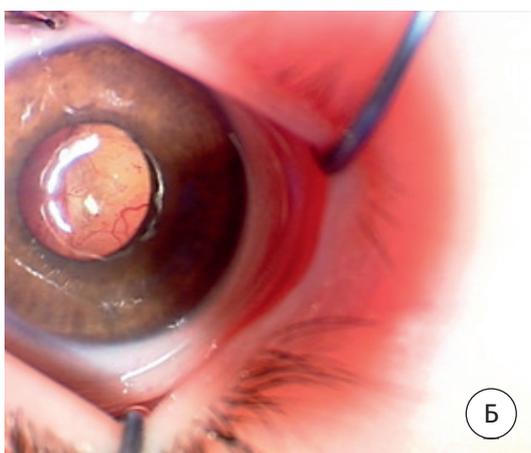
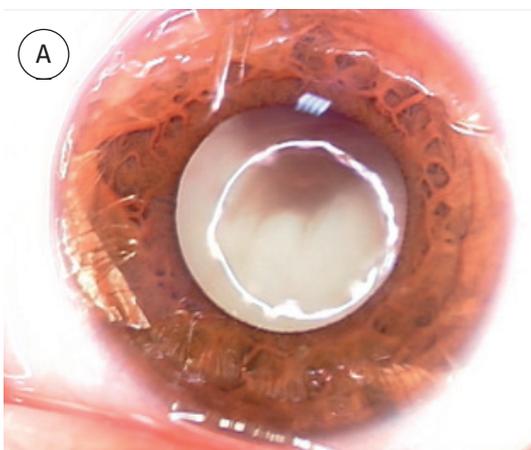


Рисунок 5 А, Б. Визуализация переднего отрезка глаза пациентов с ретинобластомой А - белое свечение; Б - жёлтое свечение

Figure 5. Rb, eye anterior segment

Диагноз РБ был выставлен в результате гистологических исследований глаз, удалённых (энуклеированных) по поводу затянувшегося болевого приступа вторичной глаукомы, по мнению врачей, на фоне вялотекущего увеита.

Средний возраст пациентов при появлении первых симптомов заболевания, составил 15,60 (95% ДИ12,03-19,17) месяцев, а на момент постановки диагноза РБ был выше – 19,03 (95% ДИ15,24 – 22,83) месяцев (таблица 1).

Таблица 1. Средний возраст пациентов с РБ (n = 58 пациентов)

Table 1. Mean age of patients with Rb (n = 58)

Показатели (месяцы)	МФ РБ	БФ РБ	Все формы
На момент появления первых симптомов заболевания:			
М	20,26	6,10	15,60
95% ДИ	15,76-24,75	3,27-8,94	12,03- 19,17
На момент постановки диагноза РБ:			
М	23,9	9,0	19,03
95% ДИ	19,32-28,53	4,8-13,20	15,24- 22,83

У детей с билатеральной и монолатеральной формами РБ данные показатели существенно отличались практически в 2 раза ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно). Средний возраст пациентов на момент появления первых симптомов заболевания в 1,4 раза ниже, чем при постановке диагноза РБ ($p = 0,001$). Данные отличия статистически значимы как при односторонней, так и при двусторонней формах заболевания ($p = 0,001$).

Несвоевременное обращение родителей детей к офтальмологам, в некоторых случаях самолечение, неоправданно затянувшееся наблюдение в детских поликлиниках по месту жительства данных пациентов, повлекло задержку постановки правильного диагноза и, соответственно, отодвинуло сроки начала лечения.

Начальные стадии опухолевого процесса – T1 и T2, согласно системе TNM (классификации Всемирной Организации Здравоохранения), выявлены только в 36% (при монолатеральной форме в 40%, при билатеральной в 26%). Более поздние стадии заболевания T3 и T4 диагностированы у 64% (при монолатеральной – в 60%, при билатеральной – в 74%).

В большинстве случаев (83%) заболевание выявили при самостоятельном обращении пациентов в лечебно-профилактические учреждения по месту жительства. Опухоль была распознана только тогда, когда она проявила себя каким-либо образом, привлекая внимание окружающих. В целом, только у 10 из 58 пациентов (17%), заболевание было выявлено на профилактическом осмотре.

Корреляционной связи между стадией заболевания и возрастом ребёнка на момент постановки диагноза $r = 0,18$ ($p = 0,16$), возрастом появления первых симптомов заболевания $r = 0,06$ ($p = 0,64$) при всех формах опухоли отмечено не было. При более детальном изучении данной зависимости при билатеральной форме РБ также не отмечалось $r = 0,22$ ($p = 0,37$), а при монолатеральной выявлена умеренная прямая связь $r = 0,35$ ($p = 0,03$). Соответственно, при одностороннем процессе существует возможность выявления опухоли в малом возрасте в начальной стадии заболевания. При двусторонней форме данной зависимости нет, пациенты даже раннего возраста имеют уже развитые стадии опухолевого процесса.

Кроме того, выявлена умеренная корреляционная связь между временным интервалом задержки постановки диагноза РБ и с стадией заболевания $r = 0,28$ ($p = 0,04$).

Таким образом, ранняя диагностика РБ предполагает выявление опухолевого процесса в стадии T1, T2 развития. Целесообразно проведение комплекса мероприятий, направленных на раннюю диагностику РБ с первых дней жизни ребёнка с учётом клинических «масок» ретинобластомы. Раннее выявление, особенно у детей в возрасте до одного года, РБ в амбулаторных условиях, без использования медикаментозного мидриаза имеет достаточно ограниченные диагностические возможности. Исследование детей необходимо проводить каждый раз в условиях максимального мидриаза. При подозрении на внутриглазную патологию не-

обходимо использовать аппаратуру с широким полем обзора (ретиальная камера, бинокулярный налобный офтальмоскоп) для максимальной визуализации центральных и периферических отделов глазного дна одновременно. Следует иметь онкологическую настороженность, как педиатрам, так и офтальмологам, при осмотре детей, учитывая полиморфные "маски" заболевания. Диагностика РБ в ранних стадиях развития онкологического процесса даёт возможность проведения органосохраняющих методов лечения.

Заключение

1. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза в 1,4 раза превышал возраст на момент появления первых симптомов заболевания ($p = 0,001$). Временной интервал задержки установления диагноза РБ в среднем составил 3,4 (95% ДИ₂,13 – 4,70) месяца.

2. Наиболее часто косоглазие, как клинический симптом, было причиной гиподиагностики заболевания. Среднее значение временного интервала от момента появления первых жалоб до постановки правильного клинического диагноза составило 4,3 (95% ДИ 1,89 – 6,67) месяца. При симптоме «красного глаза», данный временной промежуток имел максимальное среднее значение – 5,0 (95% ДИ 4,78 – 14,78) месяцев. При проявлении заболевания нистагмом слабовидящего – 4,5 (95% ДИ 3,31 – 6,32) месяцев. При классическом клиническом симптоме – свечение зрачка, диагностика заболевания затягивалась на 3,0 (95% ДИ 1,52 – 4,48) месяца.

3. В результате несвоевременности диагностики, преобладали пациенты, выявленные преимущественно в Т3, Т4 стадиях опухолевого процесса – 64%, что обусловлено в первую очередь малым процентом (17%) выявления РБ на профилактических медицинских осмотрах.

Литература / References:

1. Manual of clinical ophthalmology / ed. A.F. Brovkin, S. Astakhov. М.: ООО "Publisher" Medical News Agency", 2014. 960 p. Russian (Руководство по клинической офтальмологии / под ред. А.Ф. Бровкина, Ю.С. Астахова. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. 960 с.)
2. Ushakova TL, Gorovtsova OV, Matveev II, Pavlovskaya AI, Hozyaikina OV, Koshechkina NA et al. Analysis of the retinoblastoma diagnosis error. Ros. Ophthalmic J. 2011; 4 (3): 69-72. Russian (Ушакова Т.Л., Горовцова О.В., Матвеева И.И., Павловская А.И., Хозяйкина О.В., Кошечкина Н.А. с соавт. Анализ ошибок диагностики ретинобластомы // Рос. офтальмологический журн. 2011. Т.4, №3. С. 69-72.)
3. da Rocha-Bastos R, Araújo J, Silva R, Gil-da-Costa M, Brandão E, Farinha Nj et al. Retinoblastoma: experience of a referral center in the North Region of Portugal. Clin. Ophthalmology. 2014; (8): 993-997.
4. Yanchenko TV, Gromakina EV. The difficulty of early diagnosis of retinoblastoma. Materials of the X All-Russian scientific-practical conference with international participation "FedorovReadings-2012". Moscow, 2012. p. 159. Russian (Янченко Т.В., Громакина Е.В. Трудности ранней диагностики ретинобластомы // Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения-2012». Москва, 2012. С. 159.)
5. Yanchenko TV, Gromakina EV. Clinical variants of atypical flow retinoblastoma. Proceedings of the scientific-practical conference on ophthalmic surgery with international participation "East-West 2013". Ufa, 2013. p. 395-396. Russian (Янченко Т.В., Громакина Е.В. Клинические варианты нетипичного течения ретинобластомы // Материалы научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад-2013». Уфа, 2013. С. 395-396.)
6. Eremin VP, Dudkin EY. Atypical cases of retinoblastoma eye. Modern technologies in ophthalmology. 2014; (2): 158-159. Russian (Еремин В.П., Дудкина Е.Ю. Атипичный случай ретинобластомы глаза // Современные технологии в офтальмологии. 2014. №2. С. 158-159.)
7. Saakyan SV, Myakoshina EB, Krichevskiy GI, Slepova O.S. Retinoblastoma and pseudoretinoblastoma in children: clinical, serological and tomographic. Vestn. Ophthalmology. 2014; 130 (1): 18-24. Russian (Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С. Ретинобластома и псевдоретинобластома у детей: клинические, томографические и серологические // Вестн. офтальмологии. 2014. Т.130, №1. С. 18-24.)
8. Saakyan SV, Tatskov RA, Myakoshina EB. Small retinoblastoma: early diagnosis and combined eye-preserving treatment. Bulletin of ophthalmology. 2012; 128 (2): 55-60. Russian (Саакян С.В., Тацков Р.А., Мякошина Е.Б. Начальная ретинобластома: ранняя диагностика и комбинированное органосохраняющее лечение // Вестн. офтальмологии. 2012. Т.128, №2. С. 55-60.)
9. Saakyan SV. Retinoblastoma (clinic, diagnostics, treatment). М.: Medicine, 2005. 200 p. Russian (Саакян С.В. Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение). М.: Медицина, 2005. 200 с.)
10. Ushakova TL. Contemporary approaches to the treatment of retinoblastoma. Bulletin of RCRC. N.N Blokhin. 2011; 22 (2): 41-48. Russian (Ушакова Т.Л. Современные подходы к лечению ретинобластомы // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т.22, №2. С. 41-48.)
11. Bahritdinova F, Islamov Z. Clinical characteristics and differential diagnosis of retinoblastoma. Medical and Health Science J. 2012; 12: 2-6.
12. Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. Clin. Ophthalmology. 2007; 1 (4): 431-439.
13. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. Oncogene. 2006; 25 (38): 5341-5349.
14. Kiss S, Leiderman Y, Mukai S. Diagnosis, Classification, and treatment of retinoblastoma. Int. Ophthalmol. Clin. 2008; 48 (2): 135-147.
15. Rivas-Perea P, Baker E, Hamerly G, Shaw BF. Detection of leukocoria using a soft fusion of expert classifiers under non-clinical settings. BMC Ophthalmology. 2014; 14: 110.

Сведения об авторах

Янченко Татьяна Валентиновна, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующая детским хирургическим отделением, ГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница», г. Кемерово, Россия.

Громакина Елена Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой офтальмологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Authors

Dr. Tatiana V. Yanchenko, MD, PhD, Ophthalmologist, Head of Pediatric Surgery Unit, Kemerovo Regional Clinical Ophthalmological Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: collected and analyzed the data; wrote the article.

Prof. Elena V. Gromakina, MD, PhD, Head of the Department of Ophthalmology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; collected and analyzed the data; wrote the article.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Янченко Татьяна Валентиновна
650023 г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22А

Corresponding author:

Dr. Tatiana V. Yanchenko,
Oktyabr'skiy Prospekt 22a, Kemerovo, 650023,
Russian Federation

E-mail: tanyavrach65@yandex.ru

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН С ВНУТРИУТРОБНЫМ ИНФИЦИРОВАНИЕМ

НОВИКОВА О.Н., УШАКОВА Г.А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

PREDICTION OF ADVERSE PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH INTRAUTERINE INFECTION

OXSANA N. NOVIKOVA, GALINA A. USHAKOVA

*Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Kemerovo, Russian Federation*

Резюме

Цель. Повышение точности и информативности прогнозирования перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании.

Материалы и методы. 375 беременных женщин ретроспективно были разделены на две группы: 239 с риском внутриутробного инфицирования и 136 неинфицированных пациенток. В зависимости от клинической картины и результатов обследования пациентки первой группы были разделены на три подгруппы: 1А – 56 беременных с первичным инфицированием трансплацентарными инфекциями во время беременности; 1Б – 98 беременных с обострением хронических инфекций во время беременности; 1В – 85 беременных с носительством хронических инфекций без обострения процесса. Всем беременным проведено исследование variability сердечного ритма матери и плода.

Результаты. На основании полученных данных были построены прогностические модели развития неблагоприятных перинатальных исходов (тяжелой асфиксии, реализации внутри-

тробного инфицирования). В качестве независимых факторов в регрессионном анализе идентифицированы: наличие энергодефицитных состояний (ЭДС) матери, ЭДС плода, совокупного показателя ЭДС матери и плода. В результате регрессионного анализа, для каждого независимо-го прогностического признака получены значения относительного риска с 95% доверительным интервалом - ОР (95%ДИ) и разработана балльная система для подсчета риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании.

Заключение. Предлагаемый способ дает возможность с высокой степенью вероятности прогнозировать степень тяжести ожидаемых перинатальных осложнений при внутриутробном инфицировании и планировать в оптимальные сроки совокупность лечебно-профилактических мероприятий для снижения осложнений у ребенка.

Ключевые слова: variability сердечного ритма, внутриутробное инфицирование, риск перинатальных осложнений.

Abstract

Aim: To develop a method for prediction of adverse perinatal outcomes (severe asphyxia, intrauterine infection) in women with high risk of intrauterine infection.

Materials and Methods: We recruited 375 pregnant women and divided them into two groups: 239 patients with high risk of intrauterine infection and 136 non-infected women. Out of 239 infected patients, 56 had transplacental infection, 98

◀ English

suffered from exacerbations of chronic infections, and 85 had latent infections during the pregnancy. Upon the collection of clinical and laboratory data, we performed a stepwise logistic regression analysis.

Results: We revealed energy deficiency of mother or fetus as independent predictive factors of pregnancy outcomes in the cases with intrauterine

infection. Placental insufficiency was common for all patients with intrauterine infection.

Conclusion: Energy deficiency should be considered as a significant predictive factor of adverse perinatal outcome in patients with intrauterine infection.

Keywords: heart rate variability, intrauterine infection, adverse perinatal outcome.

Введение

Прогнозирование исходов беременности, развивающейся на фоне перинатально значимых инфекций, представляет важную и в настоящее время нерешенную задачу [1, 2, 3, 4], требует новых методологических подходов и клинических методов исследования системы мать – плацента – плод [5, 6]. Одним из клинических методов оценки функциональных систем матери и плода, взаимоотношений между ними является метод анализа variability сердечного ритма (ВСР) [7, 8, 9, 10]. Ритм сердца человека представляет собой сложный колебательный процесс, динамическая структура которого несет информацию о состоянии важнейших нейрогуморальных регуляторных систем организма [8, 9, 11].

В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные проблеме исследования variability сердечного ритма матери и плода в акушерстве [9, 12]. Этими исследованиями доказывается высокая значимость анализа ВСР у матери и плода для прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений.

Цель исследования

Повышение точности и информативности прогнозирования перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование случай – контроль, в которое включено 375 женщин. Всем беременным при постановке на диспансерный учет и в 30 недель было проведено общеклиническое, стандартное акушерское обследование, УЗИ фетоплацентарного комплекса, бактериоскопический, бактериологический анализ содержимого влагалища, ИФА сыворотки крови с определением инфекций TORCH-комплекс-

са, ПЦР-диагностика микоплазменной, уреоплазменной, хламидийной и других инфекций, грибов.

Все беременные (375 человек) были разделены на группы: в первую группу были включены женщины, имеющие риск трансплацентарного инфицирования (клиническая картина, обнаружение возбудителей трансплацентарных инфекций методом ПЦР или титра иммуноглобулинов классов М, G методом ИФА) – 239 пациенток; во вторую группу включены женщины, у которых отсутствовал риск инфицирования – 136 пациенток. Женщины первой группы в зависимости от клинической картины и результатов обследования были разделены на три подгруппы: 1А – 56 беременных с первичным инфицированием трансплацентарными инфекциями во время беременности; 1Б – 98 беременных с обострением хронических инфекций во время беременности; 1В – 85 беременных с носительством хронических инфекций без обострения процесса. Беременным 1А и 1Б групп было назначено этиологическое лечение в зависимости от выявленного возбудителя согласно принятым протоколам. Пациентки, отказавшиеся от лечения по каким-либо причинам или прошедшие неполный курс терапии составили основную группу исследования.

После родоразрешения всем пациенткам было проведено исследование последа [13]. В результате в основную группу были включены 187 женщин и их плоды, у которых диагностированы трансплацентарные инфекции и при гистологическом исследовании последа обнаружены морфологические признаки гематогенного инфицирования последа.

Критериями включения в основную группу являлись: срок гестации 37-41 неделя, наличие трансплацентарных инфекций, морфологические признаки гематогенного поражения плаценты.

Таким образом, в процессе обследования в основной группе сформировались три подгруппы: 1А – с первичным инфицированием во время беременности (n=34); 1Б – с обострением хронических инфекций во время беременности (n=68); 1В – с носительством хронических инфекций (n=85).

Группу сравнения составили 136 беременных женщин, у которых на протяжении беременности не было выявлено трансплацентарных инфекций, сохранялся нормоценоз влагалища. Критериями включения в группу сравнения являлись: срок родов 37-41 неделя, отсутствие трансплацентарных инфекций, нормоценоз влагалища во время беременности, отсутствие морфологических признаков воспаления послета.

Всем пациенткам проведен анализ ВСР. Анализ ВСР основывался на расчетах статистических показателей, рекомендованных и утвержденных Европейским обществом кардиологов и Североамериканским обществом кардиостимуляции и электрофизиологии [14; 15; 16]. Техника и условия выполнения записи сердечного ритма матери соответствовали общепринятой методике [17].

Запись кардиоритмограммы у плода проводилась на фетальном мониторе «Fetalgard – 3000» [18; 19].

Использованы математические и спектральные методы анализа ВСР [9; 10]. Анализ ВСР включал исходную активность метабологуморальной, симпатoadренальной и парасимпатической регуляции кардиоритма (нормо-, гипер- или гипоактивность); типы реакций на функциональные пробы (нормо-, гипер-, гипоактивность, функциональная ригидность, энергетическая складка); соотношение центрального и автономного контуров регуляции сердечного ритма. При возвращении показателей всех компонентов спектра после функциональной нагрузки к исходным и при нормальном их соотношении адаптационные резервы расценивались как хорошие; при приближении показателей к условной норме при сохраненном их соотношении – как удовлетворительные; при отсутствии правильных взаимоотношений между компонентами спектра в период восстановления – как низкие [11].

Для оценки вегетативной регуляции проводился расчет математических показателей: моды (Мо, с), амплитуды моды (АМо, %), ди-

апазона вариации сердечного ритма (ДВ, с), индекса напряжения (ИН, усл. ед.).

Результаты

При всех видах клинического течения трансплацентарного инфицирования развивается плацентарная недостаточность. Адаптационные нарушения представлены гипoadaptацией (от 23,53 до 38,23 %), феноменом функциональной ригидности (от 11,77 до 38,24 %), энергетической складки (от 16,18 до 35,29 %), нарушением баланса регуляции сердечного ритма за счет автономного или центрального контура регуляции (от 47 до 60,29 %), снижением уровня компенсаторных реакций в восстановительный период (100 %), ригидностью ВСР (CV от $6,22 \pm 2,1$ до $7,1 \pm 2,5$ %).

На основании полученных данных были построены прогностические модели развития неблагоприятных перинатальных исходов (тяжелой асфиксии, реализации ВУИ). Для оценки связи факторов риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании был проведен логистический регрессионный анализ. В качестве независимых факторов в регрессионном анализе идентифицированы: наличие энергодефицитных состояний (ЭДС) матери, ЭДС плода, совокупного показателя ЭДС матери и плода. В результате регрессионного анализа, для каждого независимого прогностического признака получены значения относительного риска с 95% доверительным интервалом - ОР (95%ДИ). Каждому независимому прогностическому признаку присвоен вес, равный величине его ОР, и разработана балльная система для подсчета риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании при ЭДС матери, ЭДС плода, совокупного показателя ЭДС матери и плода (таблица 1).

Для практического использования шкалы определены пограничные значения суммы баллов, разделяющие пациенток на группы низкого, промежуточного и высокого риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при ВУИ с помощью ROC-анализа. В таблице 2 представлены прогностические чувствительность и специфичность оценки новых шкал риска развития неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с ВУИ.

Таблица 1. Независимые прогностические факторы развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании при ЭДС матери, плода и сочетании ЭДС матери и плода

Энергодефицитные состояния матери			
Прогностический признак	ОР	95% ДИ	Балл для шкалы
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов плода в исходном состоянии CV \leq 5,4	2,4751	1,3953 до 4,3905	2
Индекс резистентности артерии пуповины \leq 0,58	2,9300	1,6425 до 5,2270	3
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов матери в исходном состоянии CV \leq 7,8	2,8338	1,5803 до 5,0818	3
Интервал RR _{min} матери в период восстановления после ментального теста \leq 531 с	2,3418	1,3148 до 4,1709	2
Энергодефицитные состояния плода			
Прогностический признак	ОР	95% ДИ	Балл для шкалы
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов плода в исходном состоянии CV \leq 5,4	2,4666	1,3579 до 4,4806	2
Индекс резистентности артерии пуповины \leq 0,58	3,2892	1,8036 до 5,9983	3
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов матери в исходном состоянии CV \leq 7,8	2,3414	1,2440 до 4,4069	2
Интервал RR _{min} матери в период восстановления после ментального теста \leq 531 с	3,8410	2,0487 до 7,2013	4
Энергодефицитные состояния матери и плода			
Прогностический признак	ОР	95% ДИ	Балл для шкалы
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов матери в исходном состоянии CV \leq 7,8	3,2330	1,8299 до 5,7120	3
Коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов плода в исходном состоянии CV \leq 5,4	2,8835	1,6486 до 5,0435	3
Индекс резистентности артерии пуповины \leq 0,58	3,0090	1,7080 до 5,3012	3

Таблица 2. Прогностические чувствительность и специфичность для новой шкалы риска неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с ВУИ и ЭДС матери, плода и сочетанными ЭДС состояниями матери и плода

Энергодефицитные состояния матери				
Сумма баллов	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ
\geq 0	100,00	95,0 – 100,0	0,00	0,0 – 5,0
>0	97,22	90,3 – 99,7	22,22	13,3 – 33,6
>2	90,28	81,0 – 96,0	50,00	38,0 – 62,0
>3	81,94	71,1 – 90,0	70,83	58,9 – 81,0
>4	77,78	66,4 – 86,7	75,00	63,4 – 84,5
>5	52,78	40,7 – 64,7	87,50	77,6 – 94,1
>6	50,00	38,0 – 62,0	91,67	82,7 – 96,9
>7	33,33	22,7 – 45,4	94,44	86,4 – 98,5
>8	12,5	5,9 – 22,4	100,00	95,0 – 100,0
>10	0,00	0,0 – 5,0	100,00	95,0 – 100,0
Энергодефицитные состояния плода				
Сумма баллов	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ
\geq 0	100,00	94,5 – 100,0	0,00	0,0 – 5,0
>0	98,46	91,7 – 100,0	22,22	13,3 – 33,6
>2	92,31	83,0 – 97,5	50,00	38,0 – 62,0
>3	90,77	81,0 – 96,5	70,83	58,9 – 81,0
>4	81,54	70,0 – 90,1	75,00	63,4 – 84,5
>5	72,31	59,8 – 82,7	87,50	77,6 – 94,1
>6	58,46	45,6 – 70,6	91,67	82,7 – 96,9
>7	44,62	32,3 – 57,5	94,44	86,4 – 98,5
>11	0,00	0,0 – 5,5	100,00	95,0 – 100,0
Энергодефицитные состояния матери и плода				
Сумма баллов	Чувствительность	95% ДИ	Специфичность	95% ДИ
\geq 0	100,00	95,3 – 100,0	0,00	0,0 – 4,7
>0	94,81	87,2 – 98,6	41,56	30,4 – 53,4
>3	66,23	54,6 – 76,6	93,51	85,5 – 97,9
>6	19,48	11,3 – 30,1	100,00	95,3 – 100,0
>9	0,00	0,0 – 4,7	100,00	95,3 – 100,0

Признак с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода (обнаруживает отрицательные примеры, т.е. неблагоприятные исходы). Специфичный диагностический тест диагностирует доподлинно больных с высоким риском развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании при значении специфичности более 50%. При показателе специфичности ближе к 100% риск развития события считается очень высоким.

Обсуждение

В результате проведенного исследования получены следующие данные: а) три группы риска развития неблагоприятных перинатальных исходов (НПИ) при наличии ЭДС матери: I – группа низкого риска развития НПИ (0 – 2 баллов); II – группа среднего риска развития НПИ (3 – 5 баллов); III – группа высокого риска развития НПИ (6 – 10 баллов); б) три группы риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при наличии ЭДС плода: I – группа низкого риска развития НПИ (0 – 2 баллов); II – группа среднего риска развития НПИ (3-5 баллов); III – группа высокого риска развития НПИ (6-11 баллов); в) две группы риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при наличии ЭДС и у матери и у плода: I – группа низкого риска развития НПИ (0-3 баллов); II – группа высокого риска развития НПИ (4-9 баллов).

В дальнейшем в ходе исследования проведена проверка работоспособности моделей на независимой выборке пациенток с внутриутробной инфекцией (n=70). Значение χ^2 полученной модели при ЭДС матери составило 51,956 при уровне достоверности $p < 0,0001$. Вероятность правильной классификации модели составила 78,33 %. Значение χ^2 полученной модели при ЭДС плода составило 51,151 при уровне достоверности $p < 0,0001$. Вероятность правильной классификации модели составила 81,11 %. Значение χ^2 полученной модели при ЭДС матери и плода составило 48,408 при уровне достоверности $p < 0,0001$. Вероятность правильной классификации модели составила 77,64 %.

Для наглядного изображения прогностической эффективности новых шкал построены характеристические кривые с оценкой площади под ROC-кривой. У новых прогности-

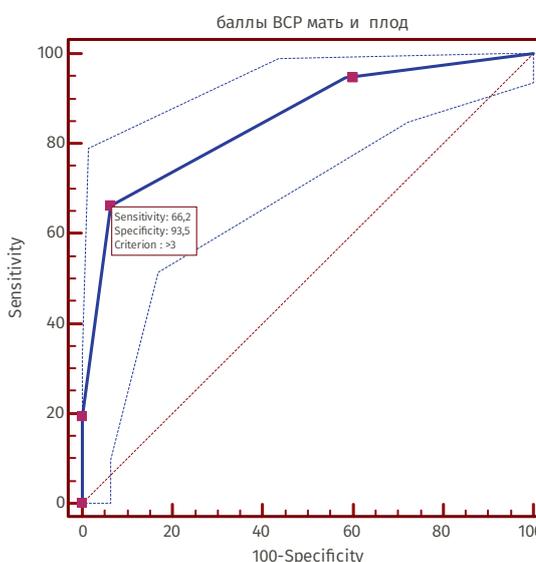
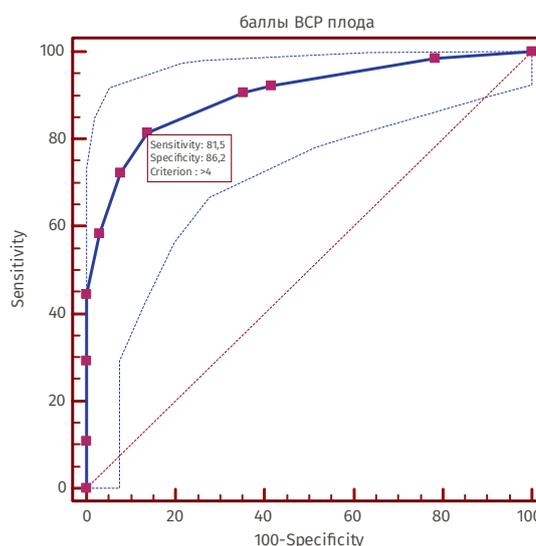
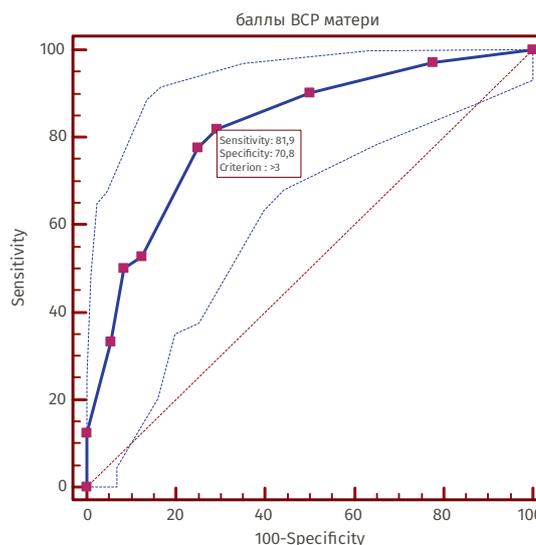


Рисунок 1. Характеристическая ROC-кривая новой модели: а - при ЭДС матери, б - при ЭДС плода, в - при ЭДС матери и плода

Figure 1. ROC curve analysis for assessing sensitivity and specificity of maternal / fetal energy deficiency

ческих шкал площадь под ROC-кривой составила: а) при ЭДС матери – 0,763 (рис. 1а); б) при ЭДС плода – 0,768 (рис.1б);в) при сочетании ЭДС матери и плода – 0,744 (рис.1в).

Для решения поставленной задачи прогнозирования степени риска развития неблагоприятных перинатальных исходов при внутриутробном инфицировании путем проведения анализа ВСП матери и плода, определяют коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов плода в исходном состоянии (CVPI), индекс резистентности артерии пуповины (ИР), коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов матери в исходном состоянии (CVMI), интервал RR_{\min} матери в период восстановления после ментального теста (RR_{\min} МПТ), после чего рассчитывают сумму коэффициентов, значимых для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов на основании состояния матери Σ_1 , для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов на основании состояния плода Σ_2 , для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов на основании состояния плода и матери Σ_3 по формулам:

$\Sigma_1 = 2$ (при CV плода в исходном состоянии менее 5,4) + 3 (при ИР менее 0,58) + 3 (при CV матери в исходном состоянии менее 7,8) + 2 (при RR_{\min} матери в исходном состоянии менее 531);

$\Sigma_2 = 2$ (при CV П I менее 5,4) + 3 (при ИР более 0,58) + 2 (при CV M I менее 0,78) + 4 (при RR_{\min} M I менее 531);

$\Sigma_3 = 3$ (при CV П I менее 5,4) + 3 (при CV M I менее 7,8) + 3 (при ИР более 0,58) и

при значениях Σ_1 от 0 до 2 прогнозируют низкий; от 3 до 5 баллов – средний; от 6 до 10 баллов – высокий риск развития неблагоприятных перинатальных исходов;

при значениях Σ_2 от 0 до 2 прогнозируют низкий; от 3 до 5 баллов - средний; от 6 до 11 баллов – высокий риск развития неблагоприятных перинатальных исходов;

при значениях Σ_3 от 0 до 3 прогнозируют низкий, а от 4 до 9 баллов – высокий риск развития неблагоприятных перинатальных исходов.

Заключение

Внутриутробное инфицирование чрезвычайно сложно для диагностики, лечения и прогнозирования перинатальных исходов. Это обусловлено рядом причин: полиэтиологичностью, многофакторным воздействием инфекционного агента на плод, трудностью антенатальной диагностики, отсутствием четких связей тяжести инфекционного заболевания матери и степенью поражения плода, неоднозначным подходом к лечебным и профилактическим мероприятиям у беременных и новорожденных (иммуномодуляция, антибиотикопрофилактика, антибактериальная терапия и др.) Внутриутробные инфекции часто формируют процессы, практически не различимые по результатам объективного обследования и сходные клинически. Тем не менее, у инфицированного плода могут отмечаться как локальные, так и генерализованные поражения. Информативными клиническими симптомами инфицирования плодного яйца являются многоводие, стойкая тахикардия у плода, гипотрофия плода, реже - маловодие. При изучении перинатальных исходов у женщин с высоким риском развития внутриутробной инфекции было отмечено, что ведущими диагнозами были гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, реализация внутриутробного инфицирования, синдром массивной аспирации меконияльными околоплодными водами, морфофункциональная незрелость. Клинические проявления ВУИ чрезвычайно разнообразны, поэтому в современной медицине особое значение имеет разработка наиболее информативных методов ее диагностики и прогнозирования неблагоприятных исходов. Недостатками известных способов прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов является использование единственного показателя индекса напряжения, отсутствие балльной системы шкалы прогноза, в результате чего невозможно разграничить тяжесть ожидаемых отклонений периода адаптации. Предлагаемый способ дает возможность с высокой степенью вероятности прогнозировать степень тяжести ожидаемых перинатальных осложнений при ВУИ и планировать в оптимальные сроки родоразрешение и лечебно-профилактические мероприятия для снижения осложнений у ребенка.

Литература / References:

1. Novikova ON, Mustafina LR, Ushakova GA, Logvinov SV. Perinatal outcomes with an infected placenta. Mother and newborn in Kuzbass. 2015; (2): 14-18. Russian (Новикова О.Н., Мустафина Л.Р., Ушакова Г.А., Логвинов С.В. Перинатальные исходы при инфицированной плаценте // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2015. №2. С.14-18).
2. Blencowe H, Cousens S. Addressing the challenge of neonatal mortality. *Trop. Med. Int. Health*. 2013; 18 (3): 303-312.
3. Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian. J. Pediatr.* 2011; 78 (1): 88-95.
4. Petit E, Abergel A, Dedet B, Subtil D. The role of infection in preterm birth. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2012; 41 (1): 14-25.
5. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 17 (1): 12-19.
6. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26 (1): 86-102.
7. Astakhov AA, Astakhov IA. Concept of blood circulation regulation for Anesthesiologists and Resuscitation. Slow oscillatory processes in humans and II School on nonlinear dynamics in physiology and medicine: Coll. scientific. tr. IV All-Russia. Symp. Novokuznetsk. 2005. p.230-234. Russian (Астахов А.А., Астахов И.А. Концепции регуляции кровообращения для анестезиологов и реаниматологов // *Медленные колебательные процессы в организме человека и II школа по нелинейной динамике в физиологии и медицине: сб. науч. тр. IV Всерос. симп. Новокузнецк*. 2005. С. 230-234).
8. Baevsky PM, Ivanov GG. Heart Rate Variability: theoretical aspects and clinical applications. M.: Medicine, 2000. 78 p. Russian (Баевский П.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М.: Медицина. 2000. 78 с).
9. Regulatory and adaptation processes in the mother - placenta - fetus in physiological and complicated pregnancy / G.A.Ushakova [et al.]; ed. G.A. Ushakova. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2015. 283p. Russian (Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать – плацента – плод при физиологической и осложненной беременности / Г.А. Ушакова [и др.]; под ред. Г.А.Ушаковой. Кемерово: Кузбассвуиздат, 2015. 283 с.)
10. Fleischman AN. Energy deficient state, neurovegetative regulation of physiological functions and the variability of the heart. In: Slow oscillatory processes in humans and II School on nonlinear dynamics in physiology and medicine: Coll. scientific. tr. IV All-Russian. Symp. Novokuznetsk. 2005. p.10-19. Russian (Флейшман А.Н. Энергодефицитные состояния, нейровегетативная регуляция физиологических функций и вариабельность ритма сердца // *Медленные колебательные процессы в организме человека и II школа по нелинейной динамике в физиологии и медицине: сб. науч. тр. IV Всерос. симп. Новокузнецк*. 2005. С.10-19).
11. Fleischmann AN. Heart rate variability and slow oscillations hemodynamics: nonlinear phenomena in clinical practice. Novosibirsk: Publishing House of the SB RAS. 2009. 194 p. Russian (Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: Изд-во СОРАН. 2009. 194 с).
12. Tsirelnikov NI. Placenta and fetal relationships as a basis for the development and differentiation of definitive organs and tissues. *Arch. pathology.* 2005; 67 (1): 54-58. Russian (Цирельников Н.И. Плацентарно-плодные взаимоотношения как основа развития и дифференцировки definitivoных органов и тканей. // *Арх. патологии*. 2005. Т. 67, № 1. С. 54-58).
13. Novikova ON. Functional and morphological condition of the fetoplacental complex at pregnant women with the becoming infected of fetal egg. *Mother and child in the Kuzbass.* 2012; (1): 48-53. Russian (Новикова О.Н. Функциональное и морфологическое состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с инфицированным плодным яйцом // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012. №1. С. 48-53).
14. Heart rate variability. Measurement Standards of physiological interpretation, and clinical use / working group of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. St. Petersburg, 2000. 63 p. (Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения физиологической интерпретации и клинического использования / Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии. СПб. 2000. 63 с).
15. Katashinskaya-Zvezdina EV, Bakanina NA, Fleischmann AN. The Study of the effectiveness of different options for maintenance the pregnancy by using valuation neuroautonomic software for analysis of heart rate variability. In: Slow oscillatory processes in the body human. Theoretical and applied aspects of nonlinear hemodynamics in physiology and medicine: Coll. scientific. tr. VI All-Russia. Symp. and IV School-Seminar with Intern. Participation. Novokuznetsk: IzdKuzGPA, 2011. p. 126-138. Russian (Каташинская-Звездина Е.В., Баканина Н.А., Флейшман А.Н. Исследование эффективности различных вариантов сопровождения беременности с использованием оценки нейровегетативного обеспечения по анализу вариабельности ритма сердца // *Медленные колебательные процессы в организме человека. Теоретические и прикладные аспекты нелинейной гемодинамики в физиологии и медицине: сб. науч. тр. VI Всерос. симп. и IV Школы-семинара с междунар. участием*. Новокузнецк: Изд-во КузГПА. 2011. С. 126-138).
16. Ushakova GA. Gravidamy homeostasis (homeokinesis), methodological approaches and research methods. *Achievements of the modern natural sciences.* 2011; (2): 38-41. Russian (Ушакова Г.А. Гравидарный гомеостаз (гомеокинез), методологические подходы и методы исследования // *Успехи современного естествознания*. 2011. № 2. С. 38-41).
17. Retz JV, Ushakova GA. A method for diagnosing the physiological course of pregnancy and forms of chronic placental insufficiency / Patent № 2232161 of the Federal Service for Intellectual Property, Patents and Trademarks on 27.08.2008, Moscow. Russian (Рец Ю.В., Ушакова Г.А. Способ диагностики физиологического течения беременности и формы хронической фетоплацентарной недостаточности / Патент № 2232161 Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам от 27.08.2008, Москва).
18. Retz JV, Ushakova GA. A method of predicting the course of pregnancy / Patent № 2290861 of the Federal Service for Intellectual Property, Patents and Trademarks of 10.01.2007, Moscow. Russian (Рец Ю.В., Ушакова Г.А. Способ прогнозирования течения беременности / Патент № 2290861 Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам от 10.01.2007, Москва).
19. Official registration certificate «Fetal» № 2005613111 of the Federal Service for Intellectual Property, Patents and Trade marks on 29.11.05, Moscow. Russian (Свидетельство об официальной регистрации «Fetal» № 2005613111 Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам от 29.11.2005, Москва).

Сведения об авторах

Новикова Оксана Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Ушакова Галина Александровна – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия.

Authors

Prof. Oksana N. Novikova, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

Prof. Galina A. Ushakova, MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Новикова Оксана Николаевна,
ул. Ворошилова 22а, Кемерово, 650056, Россия
E-mail: oxana777_07@mail.ru

Corresponding author:

Prof. Oksana N. Novikova,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
E-mail: oxana777_07@mail.ru

АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

СУРИНА М.Н., МАРОЧКО Т.Ю.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

OBSTETRIC HEMORRHAGES AS THE MAIN CAUSE OF CRITICAL CONDITIONS AND MATERNAL MORTALITY

MARIA N. SURINA, TATIANA Y. MAROCHKO

*Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Russian Federation*

Резюме

Материнская смертность (МС) – ключевой индикатор статуса здоровья женщин репродуктивного возраста и показатель работы системы здравоохранения страны, отражающий как доступность, так и качество пренатальной и акушерской помощи.

Высокий показатель МС от акушерских кровотечений (АК) отражает низкое качество организации оказания медицинской помощи и свидетельствует о наличии резервов для снижения материнских потерь. АК остаются значимой причиной материнской смертности во всем мире. В структуре АК, которые привели к неблагоприятному исходу беременности и родов, важное место принадлежит послеродовым кровотечениям. АК являются причиной критического состояния, как правило, при массивной кровопотере и развитии нарушений в системе гемостаза в ситуации неверной тактики оказания акушерской помощи.

В последние годы в развитых странах анализ ошибок оказания помощи при АК прово-

дится на случаях «едва не погибших» женщин («near miss»), что имеет дополнительные преимущества и позволяет найти незадействованные резервы для снижения материнской летальности.

Систематический обзор литературы ВОЗ по случаям «едва не погибших» женщин, позволил выделить три подхода к идентификации тяжелой материнской заболеваемости: 1) определение клинических критериев для таких осложнений, как тяжелая преэклампсия и кровотечение; 2) направление женщины в палату интенсивной терапии (ПИТ), проведение гистерэктомии или массивной гемотрансфузии; 3) коррекция дисфункции системы органов (шок или респираторный дистресс).

Важно выработать стандартизированные критерии определения случаев «near miss» для более широкого применения данного принципа в качестве инструмента исследования и повышения качества оказываемой акушерской помощи.

Ключевые слова: материнская смертность, акушерские кровотечения, «едва не погибшие».

Abstract

Maternal mortality is now established as a key health indicator in women of reproductive age. Moreover, it can be recognized as an indicator of the country healthcare system since it reflects

both the availability and quality of prenatal and obstetric care.

The high rate of obstetric hemorrhage (OH)-related mortality reflects the poor quality of medical care and indicates the possibility to reduce

◀ English

maternal deaths. OH, particularly postpartum hemorrhages, remain a significant cause of maternal mortality worldwide. OH may cause critical conditions accompanied with massive blood loss and altered hemostasis. In recent years, a «near miss» conception became widely applied in obstetrics, particularly in regard to OH. This provides additional advantages and increases potential for decreasing maternal mortality.

World Health Organization systematic review indicated three distinct approaches for identifying severe maternal morbidity: 1) the definition of

criteria for clinical complications such as severe pre-eclampsia and hemorrhage; 2) admission of the patient in the intensive care unit, performance of hysterectomy or massive blood transfusion; 3) correction of organ dysfunction (shock or respiratory distress).

It is important to develop standardized criteria for determining «near miss» cases to apply this principle as a research tool and improve the quality of obstetric care.

Keywords: maternal mortality, obstetric hemorrhage, near miss.

Материнская смертность (МС) – ключевой индикатор статуса здоровья женщин репродуктивного возраста и показатель работы системы здравоохранения страны, отражающий как доступность, так и качество пренатальной и акушерской помощи [1]. Анализ уровня структуры МС – основа для разработки стратегии развития службы родовспоможения и выявления резервов ее улучшения [2,3].

Согласно рекомендациям ВОЗ, «материнская смертность» определяется как все случаи смерти женщин, обусловленные беременностью, независимо от ее продолжительности и локализации, наступившие при беременности или после ее завершения в течение 42 дней от состояния, связанного с беременностью, отягощенного ею, а также ее ведением, за исключением несчастных случаев или случайно возникших обстоятельств.

Коэффициент МС рассчитывается в соответствии с определением, приведенным выше, на 100 тысяч живорожденных [4]. В развивающихся странах основными причинами материнской смертности являются такие акушерские причины, как кровотечения, гипертония и сепсис, а в развитых – экстрагенитальные заболевания [5, 6, 7]. За последние 30 лет отмечается значительный прогресс во всем мире, заключающийся в снижении МС [8]. Существует значительная разница в уровне МС от послеродовых кровотечений (ПРК) между развитыми и развивающимися странами.

ВОЗ определяет ПРК как послеродовую кровопотерю 500 мл и более после естественных родов и 1000 мл и более после операции кесарева сечения [9]. В России за минувшее десятилетие доля МС от кровотечений в среднем составила 16,2%. Это меньше, чем в развивающихся странах (25 %), но значительно выше,

чем, например, в Скандинавии (1,7 %) [4].

Высокий показатель МС от АК отражает низкое качество организации оказания медицинской помощи и свидетельствует о наличии резервов для снижения материнских потерь [10].

В развитых странах уровень МС достаточно низкий, поэтому для того, чтобы собрать достаточную выборку, на основе которой можно было бы оценить качество помощи, а также причины, приводящие к МС, требуется от 3 до 10 лет. Следовательно, информация может устаревать к моменту публикации из-за разработок новых методов диагностики, лечения и профилактики. Более того, обстоятельства, приведшие к МС, в развитых странах зачастую индивидуальны в каждом отдельном случае, поэтому ценность данной информации, в общем, довольно невысока [11].

На протяжении многих лет оценка состояния службы родовспоможения проводилась традиционно, путем анализа МС [12, 13]. В настоящее время аудит случаев, близких к потере в акушерстве, может рассматриваться как значимый инструмент для систематической оценки качества медицинской помощи [14, 15, 16]. В последнее время анализ случаев «near miss» («почти потерянные», или «едва не погибшие» женщины) показал дополнительные преимущества по сравнению с изучением МС. «Near miss» – это пациентки с органной дисфункцией, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационное отделение, которые погибли бы при отсутствии оказания соответствующего лечения [16, 17]. Случаи «почти погибших» женщин определяются как случаи женщин, близких к смерти из-за осложнений, возникших во время беременности, родов или в течение 42 дней после родов, но выживших [18]. При аудите случаев «near miss» в разных странах мира

выявлено, что практически половина таковых были вследствие ПРК.

Систематический обзор литературы ВОЗ по случаям «едва не погибших» женщин позволил выделить критерии для идентификации тяжелой материнской заболеваемости – SAMM (severe acute maternal morbidity). Критериями SAMM являются: 1) наличие у пациентки тяжелой преэклампсии или кровотечения; 2) лечение в условиях ПИТ, проведение гистерэктомии или массивной гемотрансфузии; 3) органическая дисфункция. Важно выработать стандартизированные критерии определения случаев «near miss» для улучшения качества оказываемой акушерской помощи [17].

Таким образом, АК остаются значимой причиной материнской смертности во всем мире. В структуре АК, которые привели к неблагоприятному исходу беременности и родов, важное место принадлежит послеродовым кровотечениям. АК является причиной критического состояния, как правило, при массивной кровопотере и развитии нарушений в системе гемостаза в ситуации неверной тактики оказания акушерской помощи. В последние годы в развитых странах анализ ошибок оказания помощи при АК проводится на случаях «едва не погибших» женщин («near miss»), что имеет дополнительные преимущества и позволяет найти незадействованные резервы для снижения материнской смертности.

Нет сомнения в ятрогенности некоторых причин ПРК и неправильной тактике их лечения. Именно эти теоретически устранимые причины серьезно влияют на МС. Среди факторов, предрасполагающих к гипотонии и атонии матки, акушерские ятрогении доминируют [4].

По мнению В.Н. Серова массивные АК протекают на фоне изначальной коагулопатии, которая зачастую остается не выявленной, а массивное кровотечение во всех случаях сопровождается нарушениями в системе гемостаза и геморрагическим шоком. Если беременная подойдет к родам на фоне гипокоагуляции или выраженной тромбофилии с нарушениями гемостаза, следует ожидать массивного кровотечения [19]. Но, опираясь на современный опыт, его можно предупредить и правильно провести интенсивную терапию. Врачи, медсестры, акушерки должны знать о факторах риска ПРК и иметь надлежащую подготовку в отношении превентивных мер и стратегий управления этим осложнением беременности [4, 12].

Согласно данным современной литературы, факторами риска развития ПРК являются анемия, преэклампсия, многоводие, пролонгирование третьего периода родов, предыдущие роды путем операции кесарева сечения (95 % ДИ: 3.5–14.3), ожирение [16, 20]. Фактор риска массивных кровотечений, по мнению многих исследователей, - увеличение числа операций кесарева сечения, при которых частота кровотечений в 3-5 раз выше, чем при самопроизвольных родах [5, 20]. Также необходимо отметить, что увеличение частоты кесарева сечения у первородящих приводит к росту частоты повторных абдоминальных родоразрешений. По данным разных авторов, она составляет 50–68 % [2, 21]. Данные факторы риска были описаны и другими авторами в различных исследованиях. Так, J. Wandabwa и соавт. В 2008 году, при сравнении 106 женщин с массивным ПРК и 500 женщин с нормальной кровопотерей после родов, установили, что анемия (ОШ 17.3, 95 % ДИ: 9.5–31.7) и преэклампсия (ОШ 9.3, 95 % ДИ: 1.7–51.7) являются основными факторами риска ПРК [22]. Согласно данным, полученным D.V. Ehrenthal и соавт., при проведении ретроспективного когортного исследования 59282 родов в крупном акушерском госпитале (2000–2008), установлено, что анемия – фактор риска ПРК. При этом риск кровотечений увеличивается с увеличением тяжести анемии: ОШ 3.03, 95 % ДИ: 2.43–3.79 – для пациенток с гемоглобином 9.5–10.5 г/дл; ОШ 12.65, 95 % ДИ: 10.35–15.46 – для пациенток с гемоглобином < 9.5 г/дл [23]. M.S. Kramer и соавт., изучая частоту, факторы риска и временные тенденции массивного ПРК, исследовали только те случаи, при которых имели место гемотрансфузия, гистерэктомия и/или другие хирургические вмешательства. Факторами риска явились возраст женщины старше 35 лет (ОШ=1,5), многоплодная беременность (ОШ=2,8), миома матки (ОШ=2,0), преэклампсия (3,1), хориоамнионит (ОШ=2,9), предлежание плаценты или вращение (ОШ=7,0), разрыв шейки матки (ОШ=94,0), разрыв матки (ОШ=11,6), оперативные вагинальные роды (ОШ=1,5) и кесарево сечение (ОШ=1,4) [24].

Систематический обзор A.C. Rohwer и соавт. показал, что в настоящее время недостаточно доказательств того, чтобы судить об эффективности и безопасности для матери и плода применения спазмолитических препаратов при беременности и в родах. С этой целью необходи-

мо проведение более крупных качественных исследований [25]. По данным В.Т. Vateman и соавт. рутинное назначение сернокислой магнeзии у пациенток с преэклампсией и эклампсией вызывает побочный эффект, влияющий на способность сокращения матки в послеродовом периоде; что также может влиять на установленную взаимосвязь между гипертензией во время беременности и массивным ПРК, вызванным атонией [20].

По данным исследования L.A. Wetta и соавт., которое включало 1798 женщин, фактор риска атонии матки и ПРК - терапия сернокислой магнeзией в родах (ОШ=2,8) [26].

В акушерском стационаре высокого риска, причинами ранних послеродовых кровотечений согласно проведенному исследованию в 2014 году явились не только осложнения беременности и родов (преэклампсия, анемия, раннее излитие околоплодных вод), но и ятрогенные факторы (применение спазмолитической, токолитической, дезагрегантной терапии во время беременности, а также родоусиление окситоцином, применение спазмолитиков во время родов). Решение вопроса о применении фармакотерапии при беременности и во время родов должно быть строго обоснованным и приносить больше пользы, чем вреда [27]. В литературе имеются сообщения о тяжелых геморрагических осложнениях при профилактическом приеме ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола для предупреждения преэклампсии. Важным фактором риска является удлинение третьего периода родов. Так, группа американских исследователей (E.F. Magann и соавт.) при проведении исследования, включавшего 1607 женщин, выяснили, что длительность третьего периода более 10 минут является фактором риска ПРК (ОШ = 6.45, 95 % ДИ: 2.73–22.84, $p < 0.001$) [28]. Согласно данным J. Wandabwa и соавт., при сравнении 106 женщин с массивным ПРК и 500 женщин с нормальной кровопотерей после родов, было также установлено, что удлинение третьего периода родов (ОШ = 49.1, 95 % ДИ: 8.8–342.8) является фактором риска развития ПРК [22].

Опыт показывает, что синдром острой массивной кровопотери, геморрагический шок и сопровождающий их синдром диссеминированного свертывания крови (ДВС) гораздо лучше и рентабельнее предотвращать, основываясь на прогнозе их развития, нежели проводить интенсивную терапию возникших системных

дисфункций [18]. В настоящее время методики прогнозирования АК позволяют выявить и проанализировать спектр возможных вариантов развития этого осложнения, но не позволяют на будущее предусмотреть прямое корректирующее воздействие [18, 29]. По данным многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ), проведенного в 2008 году по разработке методики прогноза массивной акушерской кровопотери ($n=235$), к факторам риска возникновения острой массивной кровопотери относятся не только взятые в отдельности факторы общей резистентности и акушерско-гинекологического статуса, но и степень их сопряженности и взаимоотношения [3]. В литературе есть данные о проведенной оценке прогностической значимости некоторых регуляторных аутоантител-маркеров в генезе возникновения кровотечения во время беременности и в родах. При выраженном уже в III триместре снижении у беременных концентрации аутоантител маркеров тромбоцитопатий TtM можно было прогнозировать в последующем развитие патологической немассивной кровопотери в родах и послеродовом периоде в большинстве случаев [16].

Таким образом, в настоящее время установлено, что основными факторами риска АК являются анемия, преэклампсия, родоразрешение путем операции кесарева сечения, пролонгирование третьего периода родов. Однако большинство женщин с АК не имеют каких-либо идентифицируемых факторов риска АК. Поэтому продолжает оставаться актуальной разработка новых методов прогнозирования на основании клинико-anamnestических и лабораторных исследований, которые рутинно применяются в практической деятельности.

Основными проблемами при оказании помощи женщинам с АК, по мнению М.А. Репиной являются неверный выбор метода родоразрешения, несвоевременность и неверный выбор методов остановки маточного кровотечения, ошибки инфузионно-трансфузионной тактики (ИТТ), ошибки профилактики и лечения коагулопатии [30]. Следует отметить, что анализ структуры МС по единственной учитываемой причине смерти недостаточен для решения практических медицинских задач. Следовательно, одним из критериев оценки доминирующей патологии правомерно считать уровень оказанной медицинской помощи [4, 26, 29]. По мнению В.Е. Радзинского, при анализе МС от АК главными

проблемами при оказании помощи являются запоздалый гемостаз, неверная ИТТ и запоздалая акушерская тактика [31]. Акушерская агрессия является основным фактором при АК: индукция родовой деятельности без показаний, необоснованная амниотомия («незрелая» шейка матки), непомерное применение утеротоников (36-60 %), пособие по «Кристаллеру», неверный подсчет кровопотери при естественных родах и операции кесарева сечения [4]. По данным исследования МС во Франции, опубликованном в 2013 году, за 10-летний период ненадлежащее оказание помощи в 80-90 % предопределяло смертельный исход у женщин с АК и гипертензивными расстройствами. Среди случаев МС от кровотечений ведущими предрасполагающими факторами были неадекватное лечение (недостаточное восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) в случаях массивного ПРК – в 79,9 % случаев) и задержка хирургического гемостаза (запоздалая гистерэктомия – в 60,8 % случаев) [32]. По данным Н. Lombaard и соавт., в случаях МС от ПРК чаще регистрировалось неправильное оказание медицинской помощи, относительно случаев «near miss» [33]. Типичными ошибками были отсутствие применения активного ведения третьего периода родов (АВТПР); коррекции анемии антенатально и профилактики затяжных родов; недостаточное владение навыками в распознавании массивности кровопотери, неверная тактика ИТТ, задержка остановки кровотечения и перехода к следующему этапу лечения, погрешности в последующем тщательном наблюдении за женщиной после первоначальной остановки кровотечения; проблемы, связанные с административными моментами и системой обеспечения продуктами крови и необходимыми медикаментами, наличием палаты интенсивной терапии с 24-часовым наблюдением, транспортными проблемами [33, 34].

Согласно проведенному ретроспективному аналитическому исследованию, опубликованному в 2014 г., в котором сравнение группы погибших и «почти погибших женщин» от акушерских кровотечений в Кемеровской области за 12-летний период показало: женщины, погибшие от акушерских кровотечений, в отличие от «едва не погибших», имели отягощенные социальные обстоятельства, чаще страдали воспалительными заболеваниями органов малого таза, миомой матки, хронической железодефицитной анемией, имели В(III) и АВ(IV) группы крови и «иные факторы, влияющие на состояние здо-

ровья». Основными причинами кровотечения у погибших женщин являлась гипотония матки и вращение плаценты, а критическое состояние возникало в послеродовом периоде, что в сочетании с возникновением критического состояния дома и оказанием помощи на I-II уровне, вероятно, и предопределяло летальный исход [35].

Одним из наиболее эффективных методов профилактики ПРК является активное ведение третьего периода родов. Вопрос о необходимости применения контролируемых тракций за пуповину активно обсуждался на XX международном конгрессе акушерства и гинекологии FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) в Риме в 2012 году. Несмотря на активную дискуссию, было принято решение о продолжении подготовки специалистов для проведения данной интервенции, поскольку в больших и качественных исследованиях показано преимущество данного подхода [36]. Полученные результаты на группе, состоящей из 800 женщин, не показали каких-либо значимых преимуществ применения контролируемых тракций за пуповину, выполненных подготовленными специалистами, в отношении влияния на первичные и вторичные исходы. Тем не менее, эффективность данной интервенции, вероятно, определяется, в первую очередь, технологией ее проведения и уровнем подготовки специалиста [37, 38].

Таким образом, акушерские кровотечения являются основной причиной критических состояний и материнской смертности во всем мире. Структура акушерских кровотечений и их доля в структуре материнской смертности и в случаях «едва не погибших» различается в разных странах и регионах РФ, зависит от многих причин: качества организации акушерско-гинекологической помощи, уровня подготовки кадров и т. д. Изучение региональных особенностей частоты, структуры, проблем оказания медицинской помощи при этом тяжелом акушерском осложнении в случаях «едва не погибших» пациенток может позволить найти резервы для снижения материнской смертности.

В настоящее время существуют общепризнанные факторы риска акушерских кровотечений, однако, в ситуации массивной фармакологической терапии при экстрагенитальных заболеваниях и осложнениях беременности в стационарах высокого риска, однозначно не определено влияние применения различных фармакологических препаратов на риск развития акушерских осложнений.

Изучение случаев «едва не погибших» женщин от осложнения беременности, родов и ПРК все чаще признается как качественный индикатор акушерской помощи. Тем не менее, ежедневное применение и широкое внедрение данного принципа на практике для оценки качества помощи ограничено из-за отсутствия стандартизированного определения и критериев оценки случая.

ВОЗ инициировала процесс по согласованию единой трактовки определения и разработки унифицированного набора критериев для случаев «почти погибших» женщин, с целью облегчения мониторинга и улучшения качества акушерской помощи.

По данным проведенных исследований в РФ и в мире, основные проблемы оказания медицинской помощи при АК достаточно четко определены: это отсутствие командного подхода и проблемы коммуникации, отсутствие установленного алгоритма действий, требующего содружественной работы специалистов различ-

ного профиля для оказания помощи при АК, начиная от профилактики и заканчивая запоздалым переходом на хирургический этап лечения, отказ от органосохраняющих операций, неверная тактика восполнения кровопотери.

Тем не менее, в отдельных регионах и учреждениях могут существовать специфические проблемы, тщательное изучение которых будет полезно для разработки локальных клинических протоколов при АК и снижению показателя МС от АК. Не вызывает сомнений, что основа профилактики ПРК – это, прежде всего, рациональное ведение беременности и родов, а также строгие показания к назначению лекарственных препаратов, а профилактика МС и критических состояний – это родоразрешение женщин с высоким риском развития кровотечения в стационаре соответствующего уровня. Активное ведение III периода родов является важной интервенцией с доказанной эффективностью в профилактике послеродовых кровотечений.

Литература / References:

- King JC. Strategies to reduce maternal mortality in developed countries. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013; 25 (2): 117-123.
- Ishchenko AA, Lipman AD, Ishchenko AI, Trifonova NS. Management of patients with obstetric bleeding in the early postpartum period. *Problems. gynecology, obstetrics and perinatology.* 2006; 5 (6): 36-40. Russian (Ищенко А.А., Липман А.Д., Ищенко А.И., Трифонова Н.С. Тактика ведения пациенток с акушерскими кровотечениями в раннем послеродовом периоде // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006. Т.5, №6. С. 36-40).
- Suhanova LP, Jusupova AN, Glushenkova VA. Clinic-statistical analysis of modern tendencies of maternal mortality in Russian. *Healthcare of Russian Federation.* 2009; (4): 14-19. Russian (Суханова Л.П., Юсупова А.Н., Глушенкова В.А. Клинико-статистический анализ современных тенденций материнской смертности в России. // *Здравоохранение Рос. Федерации.* 2009. №4. С.14-19).
- Radsinskyi VE. *Obstetric aggression.* M.: Mediaburo Status Praesens, 2011. 688 p. Russian (Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия.* М.: Медиабюро Статус презенс, 2011. 688 с.).
- Haeri S, Dildy GA. Maternal mortality from hemorrhage. *Semin. Perinatol.* 2012; 36 (1): 48-55.
- Hubinont C. Is fetomaternal haemorrhage still a major obstetric complication despite new technologies management? *VJOG.* 2016; 123 (12): 1907.
- Sentilhes L, Vayssière C, Deneux-Tharoux C, Aya AG, Bayoumeu F, Bonnet MP et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 198: 12-21.
- Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet.* 2010; 375: 1609-1623.
- Anderson JM, Etches D. Prevention and management of postpartum hemorrhage. *Am. Fam. Physician.* 2007; 75 (6): 875-882.
- Storeng K, Drabo S, Ganaba R, Sundby J, Calvert C, Filippi V. Mortality after near-miss obstetric complications in Burkina Faso: medical, social and health-care factors. *Bull. World Health Organ.* 2012; 90 (6): 418-425.
- Borchert M, Goufodji S, Alihonou E, Delvaux T, Saizonou J, Kanhonou L et al. Can hospital audit teams identify case management problems, analyse their causes, identify and implement improvements? A cross-sectional process evaluation of obstetric near-miss case reviews in Benin. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012; (12): 109.
- Rööst M, Altamirano VC, Liljestränd J, Essén B. Does antenatal care facilitate utilization of emergency obstetric care? A case-referent study of near-miss morbidity in Bolivia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89 (3): 335-342.
- Storeng K, Murray SF, Akoum MS, Ouattara F, Filippi V. Beyond body counts: a qualitative study of lives and loss in Burkina Faso after 'near-miss' obstetric complications. *Soc. Sci. Med.* 2010; 71 (10): 1749-1756.
- Kalisa R, Rulisa S, van den Akker T, van Roosmalen J. Maternal Near Miss and quality of care in a rural Rwandan hospital. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16 (1): 324.
- Lyndon A, Cape V. Maternal Hemorrhage Quality Improvement Collaborative Lessons. *MCN Am. J. Matern. Child. Nurs.* 2016; 41(6): 363-371.
- Mantel GD, Buchmann E, Rees H, Pattinson RC. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for a near-miss. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105 (9): 985-990.
- Rojas JA, Cogollo M, Miranda JE, Ramos EC, Fernández JC, Bello AM. Morbilidad materna extrema en cuidados intensivos obstétricos. Cartagena (Colombia) 2006-2008. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2011; 62 (2): 131-140.
- Bacci A, Lewis G, Baltag V, Betran AP. The introduction of confidential enquiries into maternal deaths and near-miss case reviews in the WHO European Region. *Reprod. Health Matters.* 2007; 15 (30): 145-152.

19. Serov VN. Ways to reduce obstetric pathology. *Obstetrics and gynecology*. 2007; (5): 8-12. Russian (Серов В.Н. Пути снижения акушерской патологии // Акушерство и гинекология. 2007. №5. С. 8-12).
20. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth. Analg.* 2010; 110 (5): 1368-1373.
21. Serov VN. Modern obstetrics and caesarean section. *Rus. med. Journal*. 2004; (13): 749-751. Russian (Серов В. Н. Современное акушерство и кесарево сечение // Рус. мед. журн. 2004. №13. С. 749-751).
22. Wandabwa J, Doyle P, Todd J, Ononge S, Kiondo P. Risk factors for severe post partum haemorrhage in Mulago hospital, Kampala, Uganda. *East Afr. Med. J.* 2008; 85 (2): 64-71.
23. Ehrental DB, Chichester ML, Cole OS, Jiang X. Maternal risk factors for peripartum transfusion. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2012; 21 (7): 792-797.
24. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209: 1-7.
25. Rohwer AC, Khondowe O, Young T. Antispasmodics for labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 8: CD009243.
26. Wetta LA, Szychowski JM, Seals S, Mancuso MS, Biggio JR, Tita AT. Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209 (1): 51.e1-6.
27. Artymuk NV, Surina MN. Drug therapy during pregnancy and labor as the risk factor of postpartum haemorrhage. *Doctor. Ru.* 2014; (1): 69-72. Russian (Артюмук Н.В., Сурина М.Н. Фармакотерапия при беременности и в родах как фактор риска развития послеродовых кровотечений // Доктор Ру. 2014. №1. С. 69-72).
28. Magann EF, Doherty DA, Briery CM, Niederhauser A, Chauhan SP, Morrison JC. Obstetric characteristics for a prolonged third stage of labor and risk for postpartum hemorrhage. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008; 65 (3): 201-205.
29. Le Gouez A, Mercier FJ. Major obstetric hemorrhage. *Transfus. Clin. Biol.* 2016; 23 (4): 229-232.
30. Repina M. Maternal mortality for obstetric bleeding and uterine problems hemostasis. *Journal obstetrics and weman diseases*. 2011; (3): 18-23. Russian (Репина М.А. Материнская смертность при акушерских кровотечениях и проблемы маточного гемостаза // Журн. акушерства и жен. болезней. 2011. Том: LX, №3. С. 18-23).
31. Radzinsky VE, Kostin IN. Safe Obstetrics. *Obstetrics and Gynecology*. 2007; (5): 12-16. Russian (Радзинский В.Е., Костин И.Н. Безопасное акушерство // Акушерство и гинекология. 2007. №5. С. 12-16).
32. Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH, French National Experts Committee on Maternal Mortality. Ten years of confidential inquiries into maternal deaths in France, 1998–2007. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122 (4): 752-760.
33. Lombaard H, Pattinson RC. Common errors and remedies in managing postpartum haemorrhage. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2009; 23 (3): 317-326.
34. Carroll M, Daly D, Begley CM. The prevalence of women's emotional and physical health problems following a postpartum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16: 261.
35. Surina MN, Artymuk NV, Marochko TYu, Zelenina EM. Dead and "near miss" women from obstetric hemorrhage: a socio-hygienic and clinic-anamnestic features. *Mother and Newborn in Kuzbass*. 2014; (2): 137-141. Russian (Сурина М.Н., Артюмук Н.В., Марочко Т.Ю., Зеленкина Е.М. Погибшие и «едва не погибшие» женщины от акушерских кровотечений: социально-гигиенические и клинично-анамнестические особенности // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2014. №2. С. 137-141).
36. The 2012 FIGO World Congress took place in Rome, Italy, from 7-12 October 2012. at: <http://www.figo.org/2012-rome>.
37. Surina MN, Artymuk NV, Marochko TYu. Active Management of the third stage of labor with and without control cord traction: randomized controlled study. *Bulletin of Kuzbass Scientific Center. 15: Advances in medical science in Kuzbass - practical health care*. Kemerovo, 2012. p. 148-150. Russian (Сурина М.Н., Артюмук Н.В., Марочко Т.Ю. Активное ведение третьего периода родов с проведением и без проведения контролируемых тракций за пуповину: рандомизированное контролируемое исследование. *Вестник Кузбасского научного центра*. Вып. № 15: Достижения медицинской науки Кузбасса – практическому здравоохранению. Кемерово, 2012. С. 148-150).
38. Quibel T, Ghout I, Goffinet F, Salomon LJ, Fort J, Javoise S et al. Active management of the third stage of labor with a combination of oxytocin and misoprostol to prevent postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2016; 128 (4): 805-811.

Сведения об авторах

Сурина Мария Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Марочко Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия.

Authors

Dr. Maria N. Surina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of the Obstetrics and Gynecology № 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the article.

Dr. Tatiana Y. Marochko, MD, PhD, Associate Professor, Department of the Obstetrics and Gynecology № 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: wrote the article.

Корреспонденцию адресовать:

Сурина Мария Николаевна
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а
E-mail: masha_surina@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Maria N. Surina,
22a Voroshilova Street, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
E-mail: masha_surina@mail.ru

Acknowledgements: There was no funding for this article.

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ: МЕХАНИЗМЫ И ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ ГИПОТЕРМИИ

ГРИГОРЬЕВ Е.В.^{1,2}, ШУКЕВИЧ Д. Л.^{1,2}, ПЛОТНИКОВ Г. П.², ХУТОРНАЯ М.В.², ЦЕПОКИНА А.В.²,
РАДИВИЛКО А.С.¹

¹ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

NEUROINFLAMMATION IN CRITICAL CARE: MECHANISMS AND PROTECTIVE ROLE OF HYPOTHERMIA

EVGENIY V. GRIGORIEV^{1,2}, DMITRIY L. SHUKEVICH^{1,2}, GEORGIY P. PLOTNIKOV², MARIA V. KHUTORNAYA²,
ANNA V. TSEPOKINA², ARTEM S. RADIVILKO¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

Факторы стерильного и неспецифического нейровоспаления как проявления системного воспалительного ответа наблюдаются во всех критических состояниях. Предложено множество прогностических и диагностических кандидатов-маркеров тяжести нейровоспаления, исходя из вовлечения в реализацию неспецифического нейровоспалительного ответа при инсульте, тяжелой травме, сепсисе. Как фокальное, так и глобальное повреждение головного мозга любого происхождения вызывает экспрессию генов воспалительного ответа, активацию микроглии, выброс и нарушение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, активацию молекул межклеточной адгезии, клеток врожденного и адаптивного компонентов иммунитета.

Терапевтическая гипотермия демонстрирует эффективность в отношении воздействия на компоненты как собственно нейровоспаления, так и на другие факторы патогенеза критического состояния (нормализация функции нейроваскулярной единицы, снижением экспрессии молекул адгезии, стабилизация межклеточного матрикса, модуляция про- и противовоспалительных цитокинов). Терапевтические возможности гипотермии в условиях системного воспалительного ответа с целью его ограничения весьма привлекательны, что обуславливает потенциальные возможности использования индуцированной коррекции температурного режима в интенсивном лечении критических больных.

Ключевые слова: критические состояния, нейровоспаление, медиаторы, гипотермия

English ►

Abstract

Sterile and nonspecific neuroinflammation can be detected in all critical care conditions as a part of systemic inflammatory response. A large number of prognostic and diagnostic candidate markers of severe neuroinflammation have

been suggested for stroke, severe trauma and sepsis. Expression of inflammatory genes, glial activation, release of pro- and anti-inflammatory cytokines, and activation of cell adhesion molecules can be induced by both focal and diffuse brain injury.

Therapeutic hypothermia is now considered as an efficient way to control neuroinflammation, normalize neurovascular units, reduce expression of cell adhesion molecules, stabilize extracellular matrix, and adjust cytokine response. Therefore,

therapeutic hypothermia can be used for the treatment of systemic inflammatory response in intensive care units.

Keywords: critical care, neuroinflammation, mediators, hypothermia.

Введение

Воспаление играет ведущую роль в защите организма как против инфекционных агентов или аларминов (так называемые pathogen-associated molecular patterns, PAMP), так и в отношении инфекционных активаторов воспаления (так называемые danger-associated molecular patterns, DAMP). Однако воспаление становится разрушающим в случае аутоагрессии против клеток и тканей. Инсульты и черепно-мозговая травма (ЧМТ), ассоциируются с воспалительным ответом различной степени интенсивности [1, 2, 3]. После локального повреждения головного мозга (ишемический инсульт) или при повреждении мозга вследствие глобальной аноксии (постгипоксическая или postanоксическая энцефалопатия), разрушенный цитоскелет клеток становится триггером воспаления, приводя к активации фагоцитарных клеток. Исследователями описан ряд особенностей подобного нейровоспалительного ответа: 1) воспалительный ответ в головном мозге необходим и обязателен для репарации после повреждения, 2) нейровоспалительный ответ может иметь повреждающий характер, в том числе и за счет нарушения центральной регуляции иммунного ответа [4, 5, 6, 7, 8].

Цель обзора – описать механизмы формирования нейровоспалительного ответа в критических состояниях и определить роль терапевтической гипотермии как вероятного способа интенсивной терапии нейровоспаления.

Нейровоспалительный ответ

Церебральное повреждение приводит к активации микроглии и астроцитов последовательной продукции воспалительных медиаторов в головном мозге [9, 10, 11, 12]. Медиаторы приводят к повреждению гематоэнцефалического барьера и в дальнейшем стимулируют клеточную гибель и глиоз [13, 14, 15, 16, 17]. Более того, цитокины стимулируют экспрессию молекул адгезии, потенцируют адгезию и экстравазацию нейтрофилов и моноцитов в ишемизированные ткани [18, 19]. Локальная продукция хемокинов усиливает экстравазацию лейкоцитов в ишемизированных тканях [20, 21].

Цитокины

В норме цитокиновая сеть в головном мозге не выражена [22, 23, 24]. Хотя цитокиновые рецепторы и экспрессируются, но на весьма низком уровне. После повреждения мозга про- и противовоспалительные цитокины быстро и интенсивно активируются. Однако пространственная и временная характеристики активации цитокинов и их рецепторов зависят от вида и тяжести исходного повреждения [25]. Наиболее значимыми из провоспалительных цитокинов являются *IL-1*, *TNF- α* , *IL-6*. Параллельно секретируемые противовоспалительные цитокины ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов и снижают выраженность воспаления. Кроме того, ряд цитокинов не может быть четко разделен на классы, что обуславливает как нейротоксичный, так и нейропротективный их эффекты.

Активированная микроглия приводит к увеличению продукции *IL-1* и вызывает первичный пик (час с момента повреждения) и вторичный пики активности (от 6 часов до суток с момента повреждения) [24, 26]. В ЦНС *IL-1* стимулирует свою собственную продукцию по механизму прямой положительной связи, кроме того, *IL-1* стимулирует экспрессию других провоспалительных медиаторов (цитокины и молекулы адгезии) [27], отвечая также за активацию и пролиферацию микроглии и астроцитов. Подобная реакция приводит к активации генов, кодирующих другие медиаторы нейротоксичности, замыкая порочный круг. *IL-1* стимулирует входящий поток кальция в нейроны, увеличивая чувствительность клетки к ишемии. Данный цитокин индуцирует отек мозга и потенцирует адгезивные свойства эндотелия. Однако *IL-1* также вызывает и экспрессию *IL-1* рецепторного антагониста, тем самым стимулируя противовоспалительный эффект. Именно баланс между *IL-1* и его рецепторным антагонистом является наиболее значимым в определении результирующего эффекта данного цитокина [9].

В противоположность *IL-1*, *TNF- α* – более плейотропный цитокин с нейротоксичным и

нейропротективным эффектами [23]. Он также демонстрирует два пика экспрессии: первый пик – на первом-третьем часу повреждения и вторичный пик – через сутки с момента повреждения мозга. Активированная микроглия и макрофаги – основные продуценты растворимого *TNF-α* в первые 6 часов с момента ишемии. Хотя *IL-1* и *TNF-α* работают синергично, они продуцируются разными компонентами глии макрофагов [28]. *TNF-α* способен потенцировать эксайтотоксичность *in vitro* за счет ингибирования обратного захвата глутамата. *TNF-α* также активирует глию, активируя как собственную продукцию, так и продукцию других нейротоксичных медиаторов [29]. Подобная активация приводит к продукции нейротрофических факторов, таких как сосудисто-эндотелиальный фактор роста (*vascular-endothelial growth factor*, VEGF). Более того, *TNF-α* может увеличивать уязвимость нейронов за счет стимуляции внутринейронального тока кальция и стимулировать апоптоз эндотелиоцитов и вазогенный отек головного мозга. С другой стороны, *TNF-α* активирует процессы репарации церебральных сосудов и потенцирует процессы нейрональной пластичности. Кроме того, *TNF-α* способен активировать ядерный фактор транскрипции (NF-κB), вовлекаемый в процесс как апоптоза, так и репарации. Вероятно, что соотношение между двумя типами сигналов может детерминировать отрицательные эффекты NF-κB [29]. Авторы считают, что повреждающий компонент реализуется в начале воспаления, тогда как в позднюю стадию – репарационный эффект [30].

IL-6 определяется спустя четыре часа с момента первичного повреждения с пиком концентрации на первые сутки и с сохранением увеличенной концентрации до 14 суток. *IL-6* может активировать рецепторный антагонист *IL-1*, демонстрируя таким образом защитную функцию. В клинике *IL-6* ассоциируется с тяжестью острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [31].

Уровни только двух из пяти цитокинов семейства трансформирующего фактора роста (*transforming growth factor - TGFβ*) повышаются при повреждении головного мозга. *TGFβ1* первично продуцируется активированной микроглией и макрофагами, *TGFβ2* – астроцитами и нейронами. *TGF* контролирует клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференциация, апоптоз и миграция. Более специфич-

ным для данного цитокина является снижение активации глии, уменьшение экспрессии других цитокинов, подавление активности продуктов свободно-радикального окисления, потенцирование неангиогенеза в зоне полутени (пенумбры), что приводит к меньшей выраженности отека мозга со снижением адгезии нейтрофилов к эндотелиоцитам. Однако *TGF* может ингибировать апоптоз нейронов, что лимитирует протективный эффект зоной пенумбры. Несмотря на то, что данное семейство демонстрирует защитные свойства, концентрация цитокинов слишком мала для создания достаточного противодействия провоспалительной агрессии [19, 30].

Пиковая концентрация *IL-10* наблюдается на третьи сутки после повреждения. Первичным источником данного медиатора является микроглия и астроциты. *IL-10* ингибирует продукцию цитокинов и экспрессию рецепторов и истощает активацию астроцитов, способен снизить интенсивность ишемического повреждения головного мозга [30].

Нейровоспаление также может активироваться за счет семейства HMGB семейства. Семейство данных белков экспрессируется во многих клетках, и отвечает за ограничение клеточного повреждения [32]. Ряд цитоструктур обеспечивают прямую связь белков данного семейства с ДНК и внутриклеточными белками (гистоны и факторы транскрипции) для регуляции структуры, репарации и транскрипции ДНК. Выброс HMGB происходит в ответ на действие PAMP или DAMP. Источником HMGB1 в мозге являются нейроны и клетки иммунной системы, пассивно выбрасывающиеся из некротически измененных тканей. Белки транслоцируются из ядер клеток в цитоплазму в течение часа с момента действия фактора нейрональной агрессии. Хотя апоптотически измененные клетки выбрасывают небольшое количество белков семейства, нельзя недооценивать возможность выброса HMGB при фагоцитозе апоптотически измененных клеток [33]. В культуре глиальных клеток HMGB1 индуцирует экспрессию индуцибельной NO-синтазы, *IL-1* и *TNF-α*, тем самым вызывая эффект эксайтотоксичности и индуцируя микроглиальную активацию. Три поверхностных рецептора могут связывать внеклеточный HMGB1 и активировать NF-κB: toll-подобные рецепторы 2, 4 и рецепторы RAGE (рецепторы конечных продуктов гликирования). Соединения HMGB с RAGE

рецепторами стимулирует хемотаксис [34, 35].

Хемокины – семейство молекул массой 8-10 кД, функционально связанных с цитокинами. Согласно современной классификации, известные в настоящее время хемокины разделены на 4 подсемейства: *CXC*, *CC*, *C* и *CX3C*. У представителей *CXC*-подсемейства на N-конце молекулы между первым и вторым цистеиновыми остатками расположена одна аминокислота. У *CC*-подсемейства хемокинов на N-конце молекулы два первых цистеиновых остатка непосредственно связаны друг с другом [20].

Хемокины в обычных условиях экспрессируются в небольших количествах. Цитокины стимулируют продукцию хемокинов в условиях ишемии и реперфузии. Активация хемокинов наблюдается в ближайшие три часа и сохраняется в течение ближайших 6 часов. Первые молекулы хемокинов приписываются активированной микроглии, далее следуют активированные астроциты и поврежденные нейроны. В нормальных условиях хемокины контролируют расположение клеток в ткани и рекрутирование лейкоцитов в локус воспаления. После повреждения головного мозга хемокины играют роль сигнальных молекул во внеклеточной жидкости и цереброспинальной жидкости для мобилизации глиальных клеток, нейтрофилов и моноцитов. Для усиления этого процесса хемокины кооперируются с молекулами адгезии, усиливая проницаемость гематоэнцефалического барьера, стимулируя апоптоз и фагоцитоз [6].

Оксидативный стресс повреждает клетки и ткани в случае нарушения физиологического баланса между про- и антиоксидантами [18]. Оксидативный стресс индуцируется повреждающими головной мозг факторами через несколько путей, и воспаление и реперфузия особенно активно влияют на подобный дисбаланс. Ключевым радикалом является супероксид-анион, продуцируемый ксантин-оксидазой и НАДФ-Ноксидазой. L-аргинин превращается в оксид азота с вовлечением трех видов NO-синтаз: нейрональной, эндотелиальной и индуцибельной (соответственно n-, e-, i-) [36]. Концентрация и активность синтаз увеличивается в мозге в момент первичного повреждения. С одной стороны, может наблюдаться снижение объема поражения нейронов за счет восстановления кровотока в области вероятной ишемии, с другой стороны, формирование супероксид-аниона является мощным фактором

поражения нейронов. Такие радикалы ведут к липидной перекисидации и разрушению белковой структуры. Кроме того, NO стимулирует экспрессию медиаторов воспаления и молекул адгезии и ингибирует ферменты репликации ДНК. Выраженность повреждения зависит от того, какие клетки активируются больше, от уровня концентрации оксида азота и соотношения его синтаз [37].

ММР – группа как минимум 28 цинк-зависимых эндопептидаз, которые способны протеолитически разрушать молекулы, составляющие внеклеточный матрикс [38]. В физиологических условиях данные протеазы вовлечены в естественные процессы развития тканей, репарации и ангиогенеза. После травмы головного мозга, *ММР* активируются после отщепления от проформ под действием медиаторов воспаления. *ММР 9* экспрессирует эндотелиальными клетками в головном мозге, что является ключевым фактором повреждения стенки сосуда. *ММР 2* и *9* вызывают деградацию коллагена тип IV, ламинина и фибронектина, которые являются основными компонентами базальной мембраны сосудов головного мозга и внеклеточного матрикса [39].

Селектины – мембран-связанные гликопротеины, разделены на три вида: E-эндотелиальная, P-тромбоцитарная, L-лейкоцитарная. Селектины связываются нейтрофилами и моноцитами, обеспечивая первичную связь с эндотелием, что необходимо для снижения скорости движения нейтрофилов и моноцитов и инициации роллинга клеток по эндотелию в раннюю стадию активации. E-селектин продуцируется стимулированным эндотелием и лейкоцитами, P-селектин – тромбоцитами. Стимуляция осуществляется посредством воспалительных медиаторов. Наиболее быстро активируется экспрессия P-селектина, имеющего двухфазную реакцию [39].

Клеточные молекулы адгезии – относятся к суперсемейству иммуноглобулинов, представлены межклеточной молекулой адгезии (*ICAM-1* и *2*), васкулярной молекулой адгезии (*VCAM-1*) и тромбоцитарно-эндотелиальной клеточной молекулой адгезии (*PECAM-1*). Обеспечивая плотный контакт нейтрофилов и моноцитов с эндотелием, данные молекулы стимулируют диапедез в области повреждения. Экспрессируют на клеточной мембране эндотелиальных клеток, лейкоцитов, эпителиальных клеток, лейкоцитов, эпителиоцитов, фи-

бробластов. Активация происходит с участием провоспалительных цитокинов [39].

Клеточные молекулы адгезии связываются с интегринами на поверхности нейтрофилов и моноцитов. *CD-18* или β -2интегрин активируются, разделенные на три основных рецептора (*CD11a/CD18*, *CD11b/CD18*, *CD11c/CD18*). Первый фиксируется к *ICAM-1* и 2, второй – к *ICAM-1* и третий к фрагментам комплемента. Первый рецептор экспрессируется на лимфоцитах периферической крови. Второй рецептор на лейкоцитах и трансформируется в активную конформацию на эндотелиальных клетках. В физиологических условиях интегрин соединяют эндотелиоциты и компоненты базальной мембраны. Продукция интегрин *CD18* может быть усилена цитокинами (особенно *TNF- α*), хемокинами и адгезией нейтрофилов к E-селектину. Таким образом, большее количество нейтрофилов будет адгезироваться к стенке сосуда и вызывать конформацию ГЭБ [40].

Микроглия отвечает за реализацию ключевых медиаторов иммунного ответа в ЦНС. Клетки микроглии в норме находятся в состоянии активного мониторинга окружающей среды. В условиях действия повреждающего агента форма клеток меняется, напоминая макрофаг. В условиях ишемии и реперфузии активность глиальных клеток обращается против собственных клеток ЦНС [23]. Вероятно, при повреждении нейронов наружу выбрасываются специфические внутриклеточные элементы, которые захватываются глиальными клетками. Свободные радикалы играют ведущую роль в активации и пролиферации микроглии. Резидентные макрофаги проявляют свою активность в течение пары часов с момента действия повреждающего фактора, тогда как макрофаги из кровотока проникают в ЦНС только через 10 часов и более. В условиях повреждения микроглиальные клетки/макрофаги окружают нейроны с формированием плотных контактов, что обеспечивает быстрейшую элиминацию поврежденных компонентов клетки. В условиях активации микроглия продуцирует воспалительные и цитотоксические медиаторы, приводящие к клеточному повреждению. С другой стороны, микроглия – основной продуцент *TGF- β 1*, что обуславливает отношение к микроглии как элементу нейропротекции [41]. Микроглия продуцирует нейротрофические факторы, стимулирующие нейрогенез и нейропластичность. Фагоцитоз нейтрофилов активированной глией пре-

пятствует повреждению свободными радикалами клеток. Резидентные макрофаги собирают и утилизируют некротический дебрис. Таким образом, ранняя активация глии является повреждающим процессом, поздняя активация обла- дает эффектом защиты.

Астроциты активно пролиферируют и дифференцируются после повреждения, что сопровождается увеличением продукции глиального кислого фибриллярного белка (*glial fibrillary acid protein*, *GFAP*). Астроглиоз может быть потенциально повреждающим фактором. Астроциты участвуют в снабжении нейронов энергией и метаболитами, участвует в формировании ГЭБ. Активация же их приводит к продукции воспалительных медиаторов, цитотоксических молекул (*NO*, протеазы). Они экспрессируют хемокины и цитокины. Астроциты формируют глиальный рубец, который обладает эффектом изоляции поврежденных тканей [42].

Основная цель существования ГЭБ – создание изолированной микросреды с сохранением и выполнением ряда точных функций клеток. ГЭБ выполняет защиту нейронов от потенциально токсичных протеаз плазмы крови, с другой стороны – ГЭБ обеспечивает мозг метаболитами [43]. Для объяснения функции ГЭБ была создана теория нейроваскулярной единицы (НВЕ) [2]. НВЕ состоит из: микрососудов, которые связаны с астроцитами, в свою очередь связанных с нейронами и их аксонами. Микроглия создает условия стабильности НВЕ. Каждый из компонентов НВЕ кооперирует друг с другом. Тяжесть расстройства функции НВЕ зависит от степени первичного повреждения головного мозга. Транзиторное повреждение ГЭБ проходит в два этапа: 1) первичный этап в первые 2-3 часа, 2) реперфузионное повреждение спустя 2-48 часов. Более того, подобное повреждение стимулируется провоспалительными цитокинами и молекулами адгезии. Все перечисленное приводит к быстрому и значимому нарушению взаимоотношений между астроцитами и микроваскулярному внеклеточному матриксу, что нарушает функцию метаболизма нейронов [44].

Нейтрофилы попадают в очаг повреждения, следуя за моноцитами. В силу активации молекул адгезии, нейтрофилы вызывают конформацию клеточного цитоскелета и мигрируют через стенку сосуда. Далее хемокины привлекают нейтрофилы за счет хемотаксиса. Таким образом, нейтрофилы реализуют вторичное повреждение нейронов путем выброса провоспа-

лительных медиаторов и иных цитотоксичных продуктов (свободные радикалы, протеазы, матриксные металлопротеиназы). Выброс протеаз повреждает эндотелиальную выстилку микрососудов и базальную мембрану, увеличивает проницаемость ГЭБ и приводит к отеку мозга. Нейтрофильная активация также нарушает реактивность церебральных артерий. Более того, за счет адгезии к стенке сосуда, нейтрофилы создают вторичную обструкцию церебральных микрососудов [11,46].

Гипотермия

Нейропротекция в отношении повреждения головного мозга (как при ЧМТ, так и при ОНМК) может быть реализована на разных уровнях. При формировании стратегий защиты головного мозга следует помнить о возможности как ингибирования повреждающих механизмов, так и активации эндогенной репарации [47]. Гипотермия может быть реальным способом защиты головного мозга, так как действует на всех этапах повреждающего каскада [48].

Собственно механизмы положительного действия ГТ окончательно не ясны. ГТ не действует на церебральной кровотоки в пенумбре при ишемическом ОНМК, однако способна ограничивать гиперперфузию при реперфузии. Кроме того эффективность ГТ не может быть объяснена только лишь снижением метаболических потребностей [49,50,51,52].

ГТ может влиять на нейровоспалительный ответ [53]. В отличие от фармакологических препаратов, ГТ действует по путям ингибции и активации воспалительного ответа. ГТ снижает повышенный уровень IL-1 после ОНМК. Также гипотермия работает в синергизме с рецепторным антагонистом IL-1. В отношении *TNF-α* нет единого мнения в плане влияния на уровень данного цитокина посредством ГТ. Большинство исследований демонстрируют снижение уровня *TNF* в процессе ГТ. Более интересным является тот факт, что ГТ снижает экспрессию *TNF-α*-рецепторов 1 и 2 и активацию *NF-κB* [53]. Однако, не так много литературы посвящено экспериментальному действию ГТ на рецепторы *HMGB1*. Рецепторы *TNF-α* и toll-подобные рецепторы известны как первично активирующие *NF-κB*. ГТ обладает антиапоптотическим эффектом, что также может быть связано с действием на *NF-κB*. В нормальном состоянии *NF-κB* локализуется в цитоплазме, однако находится в связанном состоянии с се-

мейством белков-ингибиторов. Чтобы стать активированным, *IκBкиназа* должна фосфорилировать ингибиторные протеазы для высвобождения *NF-κB*, чтобы позволить фактору зайти в ядро и индуцировать экспрессию генов [54]. Интра- и постишемическая ГТ на модели экспериментального ОНМК способна снизить экспрессию *IκBкиназы*, приводя к меньшей степени транслокации в ядро *NF-κB*. Данные свойства являются ключевыми, но, тем не менее, следует помнить и о наличии защитных свойств у самого ядерного фактора, что может объяснять противоречивые результаты использования ГТ в эксперименте в отношении нейропротекции [55].

ГТ влияет на уровень хемокинов *in vitro*, что, несомненно, требует подтверждения *in vivo*. ГТ оказывает влияние на уровень свободных радикалов в условиях экспериментального инсульта. Исследования показали, что постишемическая ГТ позволяет снизить активность свободно-радикального окисления, так как основной объем повреждения свободными радикалами происходит именно в фазу реперфузии [56]. Что касается *NOS*, было подтверждено, что ГТ снижает уровень активности *nNOS* на 50% в пенумбре, не влияя на *iNOS*. При индукции ГТ во время ишемии снижается уровень матриксных металлопротеиназ *MMP 9*. У пациентов имеет место снижение уровня *MMP*, что, вероятно, может быть объяснено фактом чувствительности данных протеаз к температуре. В исследованиях *in vitro* показано, что ГТ обратимо ингибирует активность *ICAM 1*, а также селектинов. ГТ способна также ингибировать, но вероятно отсрочено, активность глии. Данный процесс приводит к угнетению активности примерно 54% всех глиальных клеток в эксперименте, в случае если ГТ индуцируется в течение первых двух часов с момента повреждения мозга. ГТ также снижает степень повреждения ГЭБ, особенно проницаемость для больших молекул. Проницаемость для маленьких молекул сохраняется на прежнем уровне. Аналогичные результаты продемонстрированы и для травматического повреждения [57].

Индукцированная в процессе ишемии поверхностная ГТ позволяет достичь эффектов снижения интенсивности аноксической деполаризации, выброса глутамата, апоптоза, достичь стабильности ГЭБ, ингибирования повреждения белого мозгового вещества и блокирование некротических изменений [58, 59, 60].

Заключение.

Нейровоспаление играет важную роль в формировании повреждения головного мозга

при фокальной ишемии и реперфузии), так и при прямом воздействии на мозг. ГТ является перспективным способом ограничения нейровоспаления.

Литература / References:

1. Arvin B, Neville LF, Barone FC, Feuerstein GZ. The role of inflammation and cytokines in brain injury. *Neurosci Biobehav Rev.* 1996; 20: 445-452.
2. Khilazheva ED, Boytsova EB, Pozhilenkova EA, Solonchuk YuR, Salmina AB. Obtaining a three-cell model of a neurovascular unit in vitro. *Cell and Tissue Biology* 2015; 9 (6): 447-451.
3. Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia. *Neuroscience.* 2009; 158 (3): 1021-1029.
4. Amantea D, Nappi G, Bernardi G, Bagetta G, Corasaniti MT. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *FEBS J.* 2009; 276 (1):13-26.
5. Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, Harms H, Meisel C, Ziemssen T, et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke.* 2007; 38 (2 Suppl): 770-773.
6. Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg. Neurol.* 2006; 66 (3): 232-245.
7. Kadhim HJ, Duchateau J, Sebire G. Cytokines and brain injury: invited review. *J Intensive Care Med.* 2008; 23 (4): 236-249.
8. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol.* 2007; 184 (1-2): 53-68.
9. del Zoppo G, Ginis I, Hallenbeck JM, Iadecola C, Wang X, Feuerstein GZ. Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain Pathol.* 2000; 10 (1):95-112.
10. del Zoppo GJ, Milner R, Mabuchi T, Hung S, Wang X, Berg GI et al. Microglial activation and matrix protease generation during focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2007; 38 (2 Suppl): 646-651.
11. Denes A, Vidyasagar R, Feng J, Narvainen J, McColl BW, Kauppinen RA et al. Allan SM. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27 (12): 1941-1953.
12. Inamasu J, Suga S, Sato S, Horiguchi T, Akaji K, Mayanagi K et al. Post- ischemic hypothermia delayed neutrophil accumulation and microglial activation following transient focal ischemia in rats. *J Neuroimmunol.* 2000; 109 (2): 66-74.
13. Kaushal V, Schlichter LC. Mechanisms of microglia-mediated neurotoxicity in a new model of the stroke penumbra. *J Neurosci.* 2008; 28 (9): 2221-2230.
14. Lai AY, Todd KG. Microglia in cerebral ischemia: molecular actions and interactions. *Can J Physiol Pharmacol.* 2006; 84 (1): 49-59.
15. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6 (10): 775-786.
16. Neumann J, Gunzer M, Gutzeit HO, Ullrich O, Reymann KG, Dinkel K. Microglia provide neuroprotection after ischemia. *FASEB J.* 2006; 20 (6): 714-716.
17. Petty MA, Lo EH. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog. Neurobiol.* 2002; 68 (5): 311-323.
18. Christov A, Ottman JT, Grammas P. Vascular inflammatory, oxidative and protease-based processes: implications for neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Neurol Res.* 2004; 26 (5): 540-546.
19. Mennicken F, Maki R, de Souza EB, Quirion R. Chemokines and chemokine receptors in the CNS: a possible role in neuroinflammation and patterning. *Trends Pharmacol Sci.* 1999; 20 (2): 73-78.
20. Bajetto A, Bonavia R, Barbero S, Florio T, Schettini G. Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Front Neuroendocrinol.* 2001; 22: 147-184.
21. Minami M, Satoh M. Chemokines and their receptors in the brain: pathophysiological roles in ischemic brain injury. *Life Sci.* 2003; 74 (2-3): 321-327.
22. Banwell V, Sena ES, Macleod MR. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009; 18 (4): 269-276.
23. Clausen BH, Lambertsen KL, Babcock AA, Holm TH, Dagnaes-Hansen F, Finsen B. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice. *J Neuroinflammation.* 2008; (5): 46.
24. Simi A, Tsakiri N, Wang P, Rothwell NJ. Interleukin-1 and inflammatory neurodegeneration. *Biochem Soc Trans.* 2007; 35 (Pt 5): 1122-1126.
25. Nilupul Perera M, Ma HK, Arakawa S, Howells DW, Markus R, Rowe CC, Donnan GA. Inflammation following stroke. *J Clin Neurosci.* 2006; 13 (1): 1-8.
26. Clark SR, McMahon CJ, Gueorguieva I, Rowland M, Scarth S, Georgiou R, Georgiou R et al. Interleukin-1 receptor antagonist penetrates human brain at experimentally therapeutic concentrations. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008; 28 (2): 387-394.
27. Somera-Molina KC, Nair S, Van Eldik LJ, Watterson DM, Wainwright MS. Enhanced microglial activation and proinflammatory cytokine upregulation are linked to increased susceptibility to seizures and neurologic injury in a 'two-hit' seizure model. *Brain Res.* 2009; 1282: 162-172.
28. Hosomi N, Ban CR, Naya T, Takahashi T, Guo P, Song XY, et al. Tumor necrosis factor-alpha neutralization reduced cerebral edema through inhibition of matrix metalloproteinase production after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25: 959-967.

29. Sriram K, O'Callaghan JP. Divergent roles for tumor necrosis factor-alpha in the brain. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2007; 2: 140-153.
30. Vitkovic L, Maeda S, Sternberg E. Anti-inflammatory cytokines: expression and action in the brain. *Neuroimmunomodulation.* 2001; 9(6): 295-312.
31. Orion D, Schwammenthal Y, Reshef T, Schwartz R, Tsabari R, Merzeliak O et al. Interleukin-6 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute brain ischaemia. *Eur J Neurol.* 2008; 15 (4): 323-328.
32. Faraco G, Fossati S, Bianchi ME, Patrone M, Pedrazzi M, Sparatore B et al. High mobility group box 1 protein is released by neural cells upon different stresses and worsens ischemic neurodegeneration in vitro and in vivo. *J Neurochem.* 2007; 103 (2): 590-603.
33. Goldstein RS, Gallowitsch-Puerta M, Yang L, Rosas-Ballina M, Huston JM, Czura CJ et al. Elevated high-mobility group box 1 levels in patients with cerebral and myocardial ischemia. *Shock.* 2006; 25 (6): 571-574.
34. Kim JB, Sig Choi J, Yu YM, Nam K, Piao CS, Kim SW et al. HMGB1, a novel cytokine-like mediator linking acute neuronal death and delayed neuroinflammation in the posts ischemic brain. *J Neurosci.* 2006; 26 (24): 6413-6421.
35. Muhammad S, Barakat W, Stoyanov S, Murikinati S, Yang H, Tracey KJ et al. The HMGB1 receptor RAGE mediates ischemic brain damage. *J Neurosci.* 2008; 28: 12023-12031.
36. Han HS, Qiao Y, Karabiyikoglu M, Giffard RG, Yenari MA. Influence of mild hypothermia on inducible nitric oxide synthase expression and reactive nitrogen production in experimental stroke and inflammation. *J Neurosci.* 2002; 22 (10): 3921-3928.
37. Maier CM, Sun GH, Cheng D, Yenari MA, Chan PH, Steinberg GK. Effects of mild hypothermia on superoxide anion production, superoxide dismutase expression, and activity following transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis.* 2002; 11 (1): 28-42.
38. Justicia C, Panes J, Sole S, Cervera A, Deulofeu R, Chamorro A et al. Neutrophil infiltration increases matrix metalloproteinase-9 in the ischemic brain after occlusion/reperfusion of the middle cerebral artery in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003; 23: 1430-1440.
39. Lee JE, Yoon YJ, Moseley ME, Yenari MA. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *J Neurosurg.* 2005; 103 (2): 289-297.
40. Tsai NW, Chang WN, Shaw CF, Jan CR, Huang CR, Chen SD et al. The value of leukocyte adhesion molecules in patients after ischemic stroke. *J Neurol.* 2009; 256 (8): 1296-1302.
41. Van Hemelrijck A, Hachimi-Idrissi S, Sarre S, Ebinger G, Michotte Y. Post- ischaemic mild hypothermia inhibits apoptosis in the penumbral region by reducing neuronal nitric oxide synthase activity and thereby preventing endothelin-1-induced hydroxyl radical formation. *Eur J Neurosci.* 2005; 22 (6): 1327-1337.
42. Hachimi-Idrissi S, Zizi M, Nguyen DN, Schiettecate J, Ebinger G, Michotte Y et al. The evolution of serum astroglial S-100 beta protein in patients with cardiac arrest treated with mild hypothermia. *Resuscitation.* 2005; 64 (2): 187-192.
43. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, Doerr H, Sommer C, Rivest S et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med.* 2009; 15 (2): 192-199.
44. Palumbo R, Galvez BG, Pusterla T, De Marchis F, Cossu G, Marcu KB et al. Cells migrating to sites of tissue damage in response to the danger signal HMGB1 require NF-kappaB activation. *J Cell Biol.* 2007; 179 (1): 33-40.
45. Qiu J, Nishimura M, Wang Y, Sims JR, Qiu S, Savitz SI et al. Early release of HMGB-1 from neurons after the onset of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008; 28: 927-938.
46. Wang GJ, Deg HY, Maier CM, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia reduces ICAM-1 expression, neutrophil infiltration and microglia monocyte accumulation following experimental stroke. *Neuroscience.* 2002; 114: 1081-1090.
47. Webster CM, Kelly S, Koike MA, Chock VY, Giffard RG, Yenari MA. Inflammation and NFkappaB activation is decreased by hypothermia following global cerebral ischemia. *Neurobiol Dis.* 2009; 33 (2): 301-312.
48. Deng H, Han HS, Cheng D, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke.* 2003; 34 (10): 2495-2501.
49. Dietrich WD, Atkins CM, Bramlett HM. Protection in animal models of brain and spinal cord injury with mild to moderate hypothermia. *J Neurotrauma.* 2009; 26 (3): 301-312.
50. Kollmar R, Schwab S. Hypothermia in focal ischemia: implications of experiments and experience. *J Neurotrauma.* 2009; 26 (3): 377-386.
51. Usenko LV, Tzarev AV. Artificial hypothermia in current reanimatology. *General reanimatology.* 2009; 5 (1): 21-23. Russian (Усенко Л.В., Царев А.В. Искусственная гипотермия в современной реаниматологии // Общая реаниматология. 2009. Т. 5, №1. С. 21-23).
52. Shevelev O.A., Butrov A.V., Kalenova I.E., Sharinova I.A. Therapeutic hypothermia – the mode of neuroprotection in ischemic stroke. *Russian medical journal.* 2012; 20 (18): 893-895.
53. Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP. Therapeutic hypothermia – reality and perspective. *Clinical medicine.* 2014; 92 (9): 9-16. Russian (Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Тихонов Н.С. Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы // Клиническая медицина. 2014. Т.92, №9. С.9-16).
54. Han HS, Karabiyikoglu M, Kelly S, Sobel RA, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappaB translocation in experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003; 23 (5): 589-598.
55. Liu L, Yenari MA. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci.* 2007; 12:816-825.
56. Lyden PD, Krieger D, Yenari M, Dietrich WD. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Int J Stroke.* 2006; (1):9-19.
57. Ohta H, Terao Y, Shintani Y, Kiyota Y. Therapeutic time window of post-ischemic mild hypothermia and the gene expression associated with the neuroprotection in rat focal cerebral ischemia. *Neurosci Res.* 2007; 57 (3): 424-433.
58. Sakoh M, Gjedde A. Neuroprotection in hypothermia linked to redistribution of oxygen in brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285 (1): H17-25.
59. Tang XN, Liu L, Yenari MA. Combination therapy with hypothermia for treatment of cerebral ischemia. *J Neurotrauma.* 2009; 26 (3): 325-331.
60. Zhang H, Zhou M, Zhang J, Mei Y, Sun S, Tong E. Therapeutic effect of post-ischemic hypothermia duration on cerebral ischemic injury. *Neurol Res.* 2008; 30 (4): 332-334

Сведения об авторах

Григорьев Евгений Валерьевич – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель директора по научной и лечебной работе, ведущий научный сотрудник лаборатории критических состояний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Шукевич Дмитрий Леонидович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий лабораторией критических состояний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Плотников Георгий Павлович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории критических состояний ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Хуторная Мария Владимировна – научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Цепочкина Анна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Радивилко Артем Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории критической медицины ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Authors

Prof. Evgeniy V. Grigoriev, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Deputy CEO, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: conceived the review.

Prof. Dmitriy L. Shukevich, MD, PhD, Professor, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and edited the review.

Dr. Georgiy P. Plotnikov, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the article.

Maria V. Khotornaya, MSc, Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed literature search and analysis.

Anna V. Tsepokina, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed literature search and analysis.

Dr. Artem S. Radivilko, MD, Junior Researcher, Laboratory of Critical Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed literature search and analysis; wrote the article.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Григорьев Евгений Валерьевич
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6
grigev@kemcardio.ru

Corresponding author:

Prof. Evgeniy V. Grigoryev,
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian
Federation
E-mail: grigev@kemcardio.ru

ГЛАЗНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ДЕТСКОГО СОТЯСЕНИЯ

КУКУЮК Т.В.¹, ГРОМАКИНА Е.В.², БАСОВА Г.Г.²

¹ ГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница», Россия, Кемерово

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Россия, Кемерово

CASE REPORT

OCULAR MANIFESTATIONS OF SHAKEN BABY SYNDROM

TATYANA V. KUKUYUK¹, ELENA V. GROMAKINA², GALINA G. BASOVA²

¹ Kemerovo Regional Clinical Ophthalmological Hospital (22a, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066), Kemerovo, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Kemerovo, Russian Federation

Резюме

В статье представлены 2 клинических случая глазных проявлений синдрома детского сотрясения (СДС) у детей первого года жизни. Синдром детского сотрясения представляет собой смертельную опасность, поэтому особенно важно привлечь внимание к этой проблеме врачей педиатров для оказания адекватной помощи детям, подвергшимся насилию, судеб-

ных медиков для создания законодательных документов об ответственности граждан за причинение вреда здоровью новорожденным и детям до года, а дополнительная информация для родителей о СДС поможет избежать трагедии в семье.

Ключевые слова: новорожденный, дети до года, кровоизлияния в сетчатку, синдром встрянутого ребенка.

Abstract:

Here we present two clinical cases of shaken baby syndrome (SBS) ocular manifestations. SBS, being life-threatening condition, is important for providing an adequate treatment for

violated children. An information about SBS can assist parents in avoiding traumas.

Keywords: newborn, infants, retinal hemorrhages, shaken baby syndrome.

◀ English

Введение

Синдром детского сотрясения (СДС) (син. посткоммоционный синдром, синдром сотрясения ребенка, синдром сотрясения, синдром встрянутого ребёнка, «Shaken Baby») – комплекс органических нарушений, которые могут возникнуть, если организм ребёнка испытывает сотрясение. У детей первого года жизни очень высок риск получения травмы, связанной с сильной тряской. Анатомические особенно-

сти строения - сочетание большого размера головы и слабых мышц шеи делает ребенка особенно восприимчивым к ускорительно-замедлительным (acceleration-deceleration) травмам. Этот синдром представляет собой смертельную опасность, потому что у детей отсутствуют следы внешней травмы, а клиническая картина очень разнообразна, причем данные анамнеза часто не соответствуют тяжести состояния. Трудности диагностики и задержка лечебных мероприятий способствуют развитию опасных

осложнений, таких как дыхательная или сердечно-легочная недостаточность у внешне практически здорового ребенка. СДС может возникать не только в связи с грубым обращением с ребенком. Он может случиться во время игры, например, когда взрослые подбрасывают ребёнка или слишком резко его встряхивают, при постукивании по спине, если ребенок поперхнулся или закашлялся, при несчастных случаях на транспорте в результате наезда на машину сзади. Для синдрома травматической тряски ребенка характерны: кровоизлияние в сетчатку, субдуральное или субарахноидальное кровоизлияние и отек мозга, выявленные различными методами визуализации. Проявлениями СДС могут быть следующие клинические признаки: сонливость, вялость; раздражительность; судороги, снижение мышечного тонуса, лихорадка; нарушение дыхания (апноэ); рвота; снижение аппетита; взбухание большого родничка; указания на травму (тряску) в анамнезе [1].

Кровоизлияния в сетчатку встречаются в 50-90% случаев сильной травматической тряски [2]. Они могут быть как двухсторонние, так и односторонние. Эти кровоизлияния - результат линейных ускорительно-замедлительных воздействий, «срезающих» стекловидную жидкость (у детей более вязкую по консистенции) с плоскости сетчатки. Особенностью геморрагической ретинопатии, связанной с СДС, является склонность к образованию диффузных кровоизлияний во всех слоях и направлениях сетчатки, простирающихся до зубчатого края (ога serrata). Сдавление может препятствовать венозному оттоку от сосудов головы и шеи, увеличивая внутрисетчаточное (интра-ретиальное) давление, и способствуя кровотечению из сосудов сетчатки. Некоторые авторы считают, что кровоизлияние в сетчатку само по себе не может быть основным диагностическим СДС критерием, но оно, несомненно, подтверждает диагноз, особенно при сочетании с интракраниальными повреждениями. Кровоизлияния в оболочку зрительного нерва, обнаруживаемые посмертно, также являются маркерами травматической тряски [3]. Однако, необходимо отметить, что кровоизлияние в сетчатку это - не всегда результат насильственной травмы. Причинами кровоизлияний в сетчатку у детей первого года жизни могут быть тяжелая травма (например, высокоскоростной автомобильной аварии), отравления угарным газом, васкулит сосудов сетчатки, нарушения коагу-

ляции, инфекции, повышение внутричерепного давления, метаболические нарушения, сердечно легочная реанимация (СЛР), вакуумная экстракция или стремительные роды [3,4,5,6]. Поэтому важно провести все мероприятия для исключения насильственного происхождения кровоизлияний. Для этого необходимо исследование глазного дна с детальным документированием изменений с помощью обычного рисунка от руки, либо цифровой или аналоговой фотокамеры [7]. Кроме офтальмолога, ребенок должен быть осмотрен реаниматологом, рентгенологом, нейрохирургом и/или неврологом, педиатром. При поступлении в стационар следует провести дифференциальную диагностику между травмами, нанесенными умышленно (насилие над детьми) или полученными в результате несчастного случая.

Клинический случай. Больной Ш. в возрасте 3 месяцев поступил 10.12.10г. в детское отделение ФГЛПУ «Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров» г. Ленинск-Кузнецкий. Жалобы мамы на судороги, рвоту, отсутствие дыхания, сонливость, вялость ребенка. В таком состоянии мама обнаружила ребенка, когда вернулась от подруги, оставив его на время под присмотр отца. По мнению мамы, данные симптомы развились вследствие удара переносицей о кроватку, когда ребенок переворачивался. В анамнезе у ребенка была травма головы (со слов мамы мальчик упал с кроватки). Объективно, состояние при поступлении тяжелое за счет неврологической симптоматики: сознание угнетено до оглушения, на осмотре глаза открывает, реакция в виде гримасы, движения в конечностях сохранены, крик раздражительный, быстро истощается. Кожные покровы бледные, обычной влажности. В области носа слева ссадина. По другим органам и системам патологии не выявлено. Температура тела в норме. Учитывая компенсированное состояние по функциям жизненно важных органов и систем, принято решение о лечении и наблюдении в условиях педиатрического отделения. Нейрохирургом исключена острая нейрохирургическая патология. Магнитно-резонансная томография (МРТ) от 15.12.10г. выявила следующие изменения: пластинчатая субдуральная гематома слева в височно-теменно-затылочной области; субарахноидальное кровоизлияние в задней черепной ямке с преобладанием слева; диффузный отек головного мозга; расширение субарахноидального пространства справа в

лобно-височной области; развитие ассиметричной внутренней гидроцефалии I степени. Дислокации срединных структур нет. Электроэнцефалография (ЭЭГ) от 13.12.10г. специфической эпилептической активности не выявила. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) от 17.12.10г. - смещения срединных структур не выявлено. Боковые желудочки ассиметричны, не расширены. Размер переднего рога правого желудочка 4 мм, левого - 2,5 мм, 3-й желудочек не расширен. Ликворологическое исследование патологии не выявило. В условиях стационара проведена противовоспалительная, рассасывающая, противоотечная терапия. После стабилизации общего состояния 24.12.10г. ребенок в сопровождении реаниматолога доставлен бригаой скорой помощи в Кемеровскую областную клиническую офтальмологическую больницу (ГБУЗ КО КОКОБ). При осмотре - ребенок зрячий, на свет щурится. Положение глаз в орбите правильное. Передний отрезок не изменен. Зрачки в центре, диаметром 2-3мм. Реакция зрачков на свет живая. На глазном дне: (прямая офтальмоскопия, осмотр в темной комнате на векоподъемниках) в правом глазу патологии глазного дна не выявлено. В левом глазу: диск зрительного нерва (ДЗН) - контуры четкие. Преретинально, за задней гиалоидной мембраной - кровоизлияние 2-3 PD, по нижней сосудистой аркаде. В макулярной области ретинальное кровоизлияние округлой формы и множественные, различного диаметра на средней периферии. Визуализация кровоизлияний на глазном дне зафиксирована в виде схемы в амбулаторной карте (рисунок 1.).

Кровоизлияние в сетчатку подтверждено с помощью ультразвукового исследования (рисунок 2).

Спустя 5 месяцев после инцидента, в период 08.04.11г. по 14.04.11г., ребенок с диагнозом «Последствия перенесенной черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Синдром повышенной нейро-рефлекторной возбудимости. Синдром двигательных нарушений в форме пирамидной недостаточности в ногах. Поздний восстановительный период» получал лечение в детском отделении ФГЛПУ «Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров» г. Ленинск-Кузнецкий. Осмотрен в стационаре врачом-офтальмологом - глазное дно без патологии справа и слева. Из отделения ребенок выписан домой, не закончив курс лечения, по настоятельной просьбе мамы. В настоящее время родители ребенка ли-



Рис. 1 Схематическое изображение кровоизлияний в сетчатку левого глаза

Figure 1. Schematic representation of left eye retinal hemorrhages

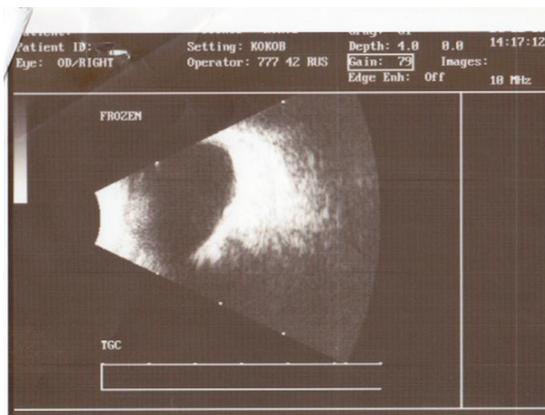


Рис. 2 УЗИ левого глаза - в заднем полюсе преретинальное помутнение (субретинальное кровоизлияние)

Figure 2. Ultrasound examination of left eye, pre-retinal turbidity in posterior pole (subretinal hemorrhage)

шены родительских прав, а сам ребенок находится в одном из детских домов Кемеровской области.

Второй клинический случай. Пациент Ю. 07.10.14 года рождения, 6 месяцев. Из анамнеза известно, что ребенок от 6 беременности, 3 родов, родился в срок 30 недель массой 1000 гр. из двойни, путем кесарева сечения. Перенесенные заболевания: бронхо-легочная дисплазия, открытое овальное окно, пневмония, хондродистрофия, внутрижелудочковое кровоизлияние слева, субэпендимальное кровоизлияние справа. Выживался в отделении реанимации, отделении патологии новорожденных. Ребенок наблюдался врачами-офтальмологами г. Новокузнецка по поводу ретинопатии недоношенного I степени, самопроизвольный регресс. Регулярно проходил реабилитацию у невролога в г. Новокузнецке. Выписан из стационара 23.03.15г. При плановом осмотре 15.04.15г. в Новокузнецке врачом-офтальмологом была выявлена патология глазного дна правого глаза и зарегистрирована с помощью ретинальной камеры (Ret-Cam) (рисунок 3,А), при указании отсутствия обнаруженных изменений ранее на фотографиях Ret-Cam.

Рис. 3 Фоторегистрация изменений глазного дна правого глаза (А), фоторегистрация глазного дна левого глаза – без патологии (Б)

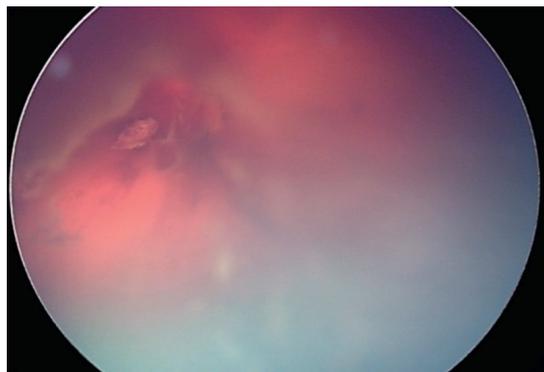


Figure 3. Imaging of right eye (A) and left eye ocular fundus (B)

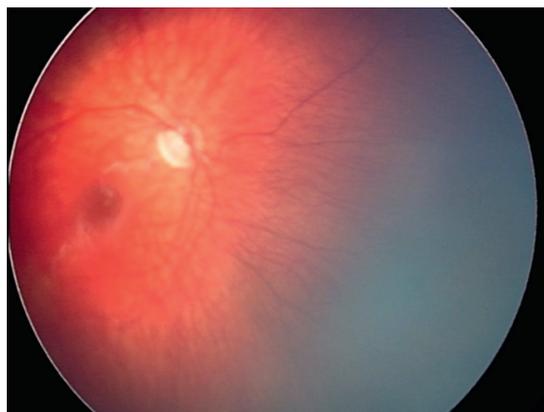
Рисунок 4. УЗИ картина заднего полюса правого глаза

Figure 4. Ultrasound examination of right eye posterior pole



Рисунок 5. Фоторегистрация глазного дна правого глаза после операции «витршвартэктомия»

Figure 5. Imaging of right eye ocular fundus after the removal of vitreous adhesions



При обращении 16.04.15г. в поликлинику ГБУЗ КО КОКОБ, выяснено, что ребенок после выписки из неврологического стационара г.Новокузнецка падал с дивана с высоты 15 см., на подушку. После падения родители не беспокоились, так как ребенок был активен. Папа предположил, что глазная патология могла быть спровоцирована зондированием слезно-носового

канала (проведено 08.04.15г.), либо в результате тряски ребенка врачами, которые оказывали неотложную помощь при остановке дыхания во время стационарного лечения, кроме этого ребенок получал курс лечения у мануального терапевта. Все эти манипуляции могли вызвать изменения в глазу, но установить точно причастность кого-либо не представлялось возможным.

При осмотре - ребенок хорошо фиксирует предметы, но негативно реагирует на прикрытие левого глаза. Непостоянное сходящееся косоглазие правого глаза до +10. При офтальмоскопии: справа - детали глазного дна не визуализируются (массивные кровоизлияния и фиброзные изменения. Слева – глазное дно без патологии (рисунок 3, Б).

УЗИ правого глаза: в витреальной полости мелкозернистая взвесь со сгустками (несвежее кровоизлияние) с фиксацией к диску зрительного нерва и на средней периферии нижне-височного квадранта. Отслойки сетчатки не выявлено (рисунок 4).

В отделении проведено лечение: раствор дексона парабульбарно, дексаметазон, дицинон в инстилляциях. Эффект от консервативного лечения был незначительным. Хирургическое лечение «витршвартэктомия справа» выполнено в г. Санкт-Петербург 07.07.15г. В динамике, после хирургического лечения выполнена фоторегистрация глазного дна правого глаза (рисунок 5).

Повторно ребенок оперирован 17.11.15г. «трансконъюнктивальная фотоциклокоагуляция» по поводу вторичной глаукомы. В настоящее время негативная реакция на прикрытие левого (здорового) глаза стала менее выраженной, достигнута компенсация внутриглазного давления (ВГД), сохраняется сходящееся косоглазие правого глаза +10+15, клиническая рефракция на правом глазу миопия 14,0 D (носит контактные линзы), сле-

ва гиперметропия 2,0 D. В данном случае у ребенка отсутствовала неврологическая симптоматика, характерная для СДС, но массивное кровоизлияние в стекловидное тело позволяет предполагать его травматический генез, так как недоношенные дети особенно чувствительны к различным механическим воздействиям.

Заключение

Характер, степень тяжести изменений глазного дна и их последствия имеют индивидуальные проявления при СДС. Регистрация картины глазного дна при подозрении на СДС необходима для реабилитации и юридической практики - оценки степени вреда здоровья во время судебно-медицинской экспертизы.

Литература / References:

1. Rumynantzev AG, Dreval ON, Feniksov VM. The shaken baby syndrome: diagnosis, treatment, prevention. Problem of practical pediatrics. 2007; 2 (2): 23-29. Russian (Румянцев А.Г., Древаль О.Н., Фениксов В.М. Синдром «ShakenBaby»: диагностика, лечение, профилактика // Вопросы практической педиатрии. 2007. Т.2, №2. С. 23-29).
2. Green MA, Lieberman G, Miroy CN, Parsons MA. Ocular and cerebral trauma in no accidental injury in infancy: Underlying mechanisms and implications for pediatric practice. Br. J. Ophthalmology. 1996; 80 (4): 288-287.
3. Levin AV. Ophthalmology of shaken – baby syndrome. Neurosurg. Clin. N. Am. 2002; 13 (2): 201-211.
4. Odom A, Christ E, Kerr N, Byrd K, Cochran J, Barr F et al. Prevalence of retinal hemorrhages in pediatric patients after in-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective study. Pediatrics. 1997; 99 (6): E3.
5. Mian M, Shah J, Dalpiaz A, Schwamb R, Miao Y, Warren K et al. Shaken Baby Syndrome: a review. Fetal Pediatr. Pathol. 2015; 34 (3): 169-175.
6. Emerson MV, Pieramici DJ, Stoessel KM, Berreen JP, Gariano RF. Incidence and rate of disappearance of retinal hemorrhage in newborns. Ophthalmology. 2001; 108 (1): 36-39.
7. Nakagawa TA, Skrinska R. Improved documentation of retinal hemorrhages using a wide-field digital ophthalmic camera in patients who experienced abusive head trauma. Arch Pediatr. Adolesc. Med. 2001; 155 (10): 1149-1152.

Сведения об авторах

Кукуюк Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, ГБУЗ КО «Кемеровская областная клиническая офтальмологическая больница», г. Кемерово, Россия
Громакина Елена Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой офтальмологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия
Басова Галина Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Authors

Dr. Tatyana V. Kukuyuk, MD, PhD, Ophthalmologist, Kemerovo Regional Clinical Ophthalmological Hospital, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: provided the medical care; wrote the article.

Prof. Elena V. Gromakina, MD, PhD, Head of the Department of Ophthalmology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: provided the medical care; wrote the article.

Dr. Galina G. Basova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation
Contribution: provided the medical care; wrote the article.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Кукуюк Татьяна Владимировна
650023 г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22А

Corresponding author:

Dr. Tatyana V. Kukuyuk,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
E-mail: ktv209@yandex.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Отправка статей

Для издания принимаются ранее не опубликованные статьи и другие материалы (обзоры, рецензии и т.д.), соответствующие тематике журнала. В редакцию направляются в электронном виде на адрес journal_author@kemsma.ru:

1) Электронный вариант статьи в текстовом редакторе MS Word.

2) Электронный вариант статьи с подписями всех авторов на последней странице в формате pdf.

Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 5000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев - не более 3000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов.

Формат текста рукописи:

- шрифт Times New Roman, размер 14
- междустрочный интервал - 1, абзацный отступ 1,25
- поля - 2,5 см с каждой стороны страницы,
- текст статьи – выравнивание по ширине,
- графики – в редакторе Microsoft Word или в Microsoft Excel,
- фотографии и рисунки – в формате TIF с разрешением 300 точек, векторные изображения – в EPS, EMF, CDR,
- таблицы – в редакторе Microsoft Word, все границы в свойствах таблицы 0,5 pt, выравнивание по вертикали, в ячейках – по центру,
- нумерация страниц арабскими цифрами в нижнем правом углу, начиная с титульной.

Титульный лист статьи на русском и английском языках.

Резюме на русском и английском языках объемом не менее 250 слов должно быть структурировано: цель, материалы и методы, основные результаты и выводы. Далее следуют 5-8 ключевых слов, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание.

Текст статьи. Оригинальная статья обычно имеет следующую композицию: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение. В больших статьях главы «Результаты» и «Обсуждение» могут иметь подзаголовки. В обзорах, описаниях случаев возможна другая структура текста.

Раздел «Введение» содержит сведения об актуальности изучаемой проблемы, аргументы о необ-

ходимости исследования и его цель.

Раздел «Материал и методы» характеризует оригинальность и тип исследования, его планирование, контроль систематических ошибок, масштаб и продолжительность исследования, подход к набору участников исследования, критерии их включения и исключения, какие вмешательства оценивались и с чем их сравнивали, какие измерялись исходы и каким образом и т.д. Описываются методы, аппараты и все процедуры так, чтобы другие исследователи могли адекватно воспроизвести подобное исследование. Даются ссылки на общепринятые методы, кратко описываются оригинальные методы. Указываются все использованные лекарства и химические вещества, дозы и способы применения.

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы». Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р». В каждом конкретном случае указывается фактическая величина достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий «Хи-квадрат» = 12,3 (число степеней свободы $df = 2$, $p = 0,0001$). Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям (например, M – выборочное среднее, SEM – ошибка среднего, STD – выборочное стандартное отклонение, p – достигнутый уровень значимости). При использовании выражений типа $M \pm m$ необходимо указать значение каждого из символов, а также объем выборки (n). Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, необходимо указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты этих проверок (например, при использовании параметрических методов необходимо указать, как подтверждался факт нормальности распределения выборки). Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета, его версию и № лицензии.

В разделе «Результаты» в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности приводятся результаты исследования. Следует

избегать дублирования одних и тех же результатов в тексте статьи и графическом материале (таблицы, диаграммы). Если средние значения параметров по группам наблюдения представлены столбиковыми диаграммами, рекомендуется указывать 95%-ный доверительный интервал для каждой средней. В таблице обязательно должно быть показано число наблюдений по каждому признаку, поскольку не у всех объектов исследования зачастую возможно измерение всех исследуемых признаков.

В разделе "Обсуждение" выделяются, акцентируются новые и наиболее важные аспекты исследования, обсуждаются области возможного применения полученных результатов и их ограничения. Соотносятся оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно проследить полученные результаты с целью исследования, необходимо избегать необоснованных выводов, не полностью вытекающих из полученных результатов. В обсуждение могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы даются в тексте. Название таблицы выравнивается по центру страницы, номер таблицы - по правому краю страницы. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и шапку таблицы. Все цифры в таблице должны соответствовать приводимым в тексте.

Иллюстрации. Рисунки, графики, схемы, фотографии приводятся в тексте, фотографии и рисунки также представляются отдельными файлами в указанном выше формате, должны иметь подпись, содержащую номер иллюстрации.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

Название иллюстрации, примечание и сноски должны быть продублированы на английском языке. Общее количество иллюстраций и таблиц в статье – не более 5.

Сокращения. Следует ограничиться общепринятыми сокращениями (ГОСТ 7.0.12-2011 для русского и ГОСТ 7.11-78 для иностранных европейских языков), избегая новых без достаточных на то оснований. Аббревиатуры расшифровываются при первом использовании терминов и остаются неизменными по всему тексту. Сокращения, аббревиатуры в таблице и диаграммах разъясняются в примечании.

Литература / References приводится после основного текста статьи *в порядке цитирования*. В тексте ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3-6], [8, 9]. Каждая ссылка в списке - с новой строки (колонкой). Авторы должны использовать не менее 15 литературных источников последних 5 лет. В обзорах допускается – до 150 источников.

По правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования как Web of Science и Scopus, список литературы должен быть представлен на русском и английском языках. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор (ы).

Библиографическое описание на русском языке выполняется на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM:

В список литературы не включаются неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, диссертации.

Сведения об авторах. После списка литературы в обязательном порядке в последовательности, которая определяется совместным решением авторов, указываются фамилия, имя, отчество всех авторов полностью; должность, полное название организации – место работы каждого автора в именительном падеже, вклад в статью. Корреспондентский почтовый и электронный адреса, телефон автора статьи для переписки. Сведения дублируются на английском, при этом должен быть указан вклад (contribution) в статью для каждого автора.

Выражение признательности (Acknowledgements). Информация об источниках финансирования, лица, внесшие вклад в выполнение работы, недостаточный для признания авторства (не принимающие на себя ответственность за содержание работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного согласия) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи (Acknowledgements)

С примером оформления статьи можно ознакомиться на сайте журнала в разделе "Авторам"

Адрес сайта журнала:

<http://www.fcm.kemsma.ru/>

