

# ВЕСТНИК

## СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА

**HERALD**  
of the Northwestern State  
Medical University named after I.I. Mechnikov

Научно-практический журнал

**Том 8 • № 1 • 2016**

Основан в феврале 2009 года

Учредитель  
Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова



Санкт-Петербург  
2016

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.И. Мазуров (засл. деят. науки РФ, академик РАН,  
профессор, д-р мед. наук)

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

В.И. Симаненков (д-р мед. наук, проф.)

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Л.А. Аликбаева (д-р мед. наук, проф.)  
Н.И. Глушков (д-р мед. наук, проф.)  
В.П. Земляной (д-р мед. наук, проф.)  
О.Ю. Кузнецова (д-р мед. наук, проф.)  
А.М. Лиля (д-р мед. наук, проф.)  
С.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)  
Ю.В. Лобзин (д-р мед. наук, проф.)  
В.П. Медведев (д-р мед. наук, проф.)  
Е.С. Мишин (д-р мед. наук, проф.)  
В.И. Новиков (д-р мед. наук, проф.)  
С.Л. Плавинский (д-р мед. наук, проф.)  
Ф.П. Романюк (д-р мед. наук, проф.)  
М.М. Сафронова (д-р мед. наук, проф.)  
С.А. Сайганов (д-р мед. наук)  
С.В. Столов (отв. секретарь, д-р мед. наук)  
Э.Э. Топузов (д-р мед. наук, проф.)  
А.И. Тюкавин (д-р мед. наук, проф.)  
В.Н. Филатов (д-р мед. наук, проф.)  
С.Б. Шустов (д-р мед. наук, проф.)

### Редакционный совет

#### Председатель совета

О.Г. Хурцилава (д-р мед. наук)

#### Члены совета

Н.М. Аничков (Санкт-Петербург)  
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург)  
А.Г. Баиндурашвили (Санкт-Петербург)  
А.Ю. Барановский (Санкт-Петербург)  
Н.Н. Клишко (Санкт-Петербург)  
В.А. Козлов (Санкт-Петербург)  
И.В. Маев (Москва)  
Е.Л. Насонов (Москва)  
В.А. Неверов (Санкт-Петербург)  
М.М. Одинак (Санкт-Петербург)  
В.Г. Радченко (Санкт-Петербург)  
С.А. Симбирцев (Санкт-Петербург)  
В.Н. Смирнов (Санкт-Петербург)  
Г.Б. Федосеев (Санкт-Петербург)  
И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)  
Е.В. Шлякто (Санкт-Петербург)  
Ф. Шерперель (Франция)  
Ю. Ямашита (Япония)

## EDITORIAL BOARD

### EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Mazurov. Honoured Science Worker member of  
Academy of Sciences, professor, doctor of medicine

### VICE-EDITOR-IN-CHIEF

V.I. Simanenkova (professor, doctor of medicine)

### EDITORIAL BOARD

L.A. Alikbayeva (professor, doctor of medicine)  
N.I. Glushkov (professor, doctor of medicine)  
V.P. Zemlyanoy (professor, doctor of medicine)  
O.Yu. Kouznetzova (professor, doctor of medicine)  
A.M. Lila (professor, doctor of medicine)  
S.V. Lobzin (professor, doctor of medicine)  
Yu.V. Lobzin (professor, doctor of medicine)  
V.P. Medvedev (professor, doctor of medicine)  
E.S. Mishin (professor, doctor of medicine)  
V.I. Novikov (professor, doctor of medicine)  
S.L. Plavinsky (professor, doctor of medicine)  
F.P. Romanyuk (professor, doctor of medicine)  
M.M. Safronova (professor, doctor of medicine)  
S.A. Sayganov (doctor of medicine)  
S.V. Stolov (executive secretary, doctor of medicine)  
E.E. Topouzov (professor, doctor of medicine)  
A.I. Tyukavin (professor, doctor of medicine)  
V.N. Filatov (professor, doctor of medicine)  
S.B. Shustov (professor, doctor of medicine)

### Editorial staff

#### Chairman

O.G. Hourzilava (professor, doctor of medicine)

#### Editorial staff

N.M. Anitchkov (St. Petersburg)  
S.F. Bagnenko (St. Petersburg)  
A.G. Baindurashvili (St. Petersburg)  
A.Yu. Baranovsky (St. Petersburg)  
N.N. Klimko (St. Petersburg)  
V.A. Kozlov (St. Petersburg)  
I.V. Mayev (Moscow)  
E.L. Nasonov (Moscow)  
V.A. Neverov (St. Petersburg)  
M.M. Odinak (St. Petersburg)  
V.G. Radchenko (St. Petersburg)  
S.A. Simbirtsev (St. Petersburg)  
V.N. Smirnov (St. Petersburg)  
G.B. Fedoseyev (St. Petersburg)  
I.S. Freidlin (St. Petersburg)  
E.V. Shlyachto (St. Petersburg)  
P. Scherpereel (France)  
Y. Yamashita (Japan)

ISSN 2075-8839

Индекс издания 66021

Федеральная служба по надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-48465

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы  
основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук  
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

### АДРЕС РЕДАКЦИИ

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41.  
Телефоны: 273-93-98 Факс: 273-93-98 E-mail: [vestnik@szgmu.ru](mailto:vestnik@szgmu.ru)  
Архив журнала «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» в сети Интернет ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [szgmu.ru](http://szgmu.ru)).  
Компьютерная верстка: Гнездилова А.В.  
Подписано в печать 16.06.2015 Формат 60x84/8. Объем 16,5 п.л.  
Тираж 500 экз. Печать офсетная. Заказ №00000  
Отпечатано в соответствии с представленным оригинал-макетом в типографии

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.Ф. Лесняков, М.А. Волох, М.А. Кирилловский</i> ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ 3D-СКАНИРОВАНИЯ ДЛЯ ОБЪЕМНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ЛИЦА.....	7
<i>А.В. Силин, М.И. Чернобровкина, М.Б. Трушко, Е.Д. Чарторижская, Э.С. Керод</i> ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРЁХМЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ЦИФРОВОГО ПРОЕКТИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННОЙ РАСЩЕЛИНОЙ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЁБА .....	13
<i>О.Ю. Верлинский, Ю.И. Жиленкова, С.С. Бессмельцев, А.В. Козлов</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА НА АГАРОЗЕ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ГЕМОГЛОБИНОПАТИЙ.....	22
<i>А.Л. Титова, Е.И. Архипова, С.А. Сайганов</i> ДИНАМИКА ГЛОБАЛЬНОЙ И РЕГИОНАРНОЙ СОКРАТИМОСТИ ЛЖ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.....	27
<i>О.В. Захарова, С.А. Болдуева, И.А. Леонова, В.Б. Петрова, А.В. Кечерукова</i> ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С КАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ X .....	33
<i>З.О. Хушвактова, Г.А. Кухарчик</i> КОМОРБИДНОСТЬ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА .....	39
<i>И.В. Вологодина, В.И. Симаненков, Е.Г. Порошина, Б.А. Минько</i> КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, КОМОРБИДНЫМИ КОГНИТИВНЫМИ И АФФЕКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ.....	45
<i>А.В. Макарова, С.Б. Шустов, В.П. Кицьшин, А.Л. Ярных</i> ВОЗРАСТНОЙ АНДРОГЕНОДЕФИЦИТ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У МУЖЧИН ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ.....	50
<i>Б.Б. Фишман, А.И. Хорошевская, И.В. Прозорова, А.В. Саволок, Н.О. Жбанова</i> КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ (ПО МАТЕРИАЛАМ РЕГИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ “РЕЛИФ”) (СООБЩЕНИЕ 1) .....	56
<i>Е.А. Скородумова, М.В. Александров, А.Г. Обрезан, В.А. Костенко, А.В. Рысев, А.Н. Федоров</i> КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФАРКТА МИОКАРДА, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК.....	61
<i>А.В. Дмитриева, М.С. Петрачкова, Э.И. Сайдашева, Е.В. Михалев, И.Д. Евтушенко</i> ВИД ВСКАРМЛИВАНИЯ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПОРОГОВЫХ СТАДИЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ .....	67
<i>В.Д. Косачев, С.В. Лобзин, Т.М. Алексеева, О.А. Крейс</i> КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МИАСТЕНИИ.....	72
<i>С.В. Кузнецов</i> СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОИСХОЖДЕНИЯ СМЕШАННЫХ СЛЕДОВ КРОВИ.....	79

<i>В.П. Земляной, А.Б. Сингаевский, Ю.В. Летина, Д.В. Третьяков</i> СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ .....	87
<i>Н.И. Глушков, А.В. Скородумов, М.Г. Сафин, А.В. Андрусенко, М.Б. Кветный, А.В. Перцев, Д.Х. Аминов</i> ОПЫТ МАЛОИНВАЗИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ .....	92
<i>С.Н. Калинина, С.А. Замятнин, Ю.П. Линец, Д.А. Демидов Д.Г., Лебедев, А. В. Сергеев, В.А. Фадеев</i> ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ УРОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА АЛЕКСАНДРОВСКОЙ БОЛЬНИЦЫ .....	97
<i>А.Б. Сингаевский, В.Б. Кожевников</i> КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ЛОКАЛЬНОГО ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ .....	103
<i>Е.А. Подольская</i> ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ СЛУЖБ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (НА ПРИМЕРЕ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ) .....	108
<i>В.Т. Севрюков, И.В. Кравченко</i> НЕСУИЦИДАЛЬНАЯ АУТОАГРЕССИЯ В СТРУКТУРЕ ПСИХОПАТОПОДОБНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРИНУДИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ.....	113
<i>Г.В. Сычугов, А.С. Дивисенко, И.Н. Шиман</i> АНАЛИЗ НЕПРАВИЛЬНОЙ ФОРМУЛИРОВКИ ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА .....	117
<b>ОБЗОР</b>	
<i>С.Г. Щербак, А.М. Сарана, С.В. Макаренко, Т.А. Камилова, А.Г. Максимов</i> НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА, ФОЛАТОВ И МОНООКСИДА АЗОТА КАК ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	123
<b>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</b> .....	131

## CONTENTS

### ORIGINAL RESEARCH

<i>A.F. Lesnyakov, M.A. Volokh, M.A. Kirillovskiy</i> THE POSSIBILITY OF USING 3D-SCANNING TECHNOLOGY FOR VOLUMETRIC IMAGING IN FACIAL PLASTIC SURGERY.....	12
<i>A.V. Silin, M.I. Chernobrovkina, M.B. Trushko, E.D. Chartorizskaya, E.S. Kerod</i> THE APPLICATION OF THREE-DIMENSIONAL MODELING AND COMPUTER-AIDED DESIGNING IN CLEFT LIP AND PALATE.....	20
<i>O.J. Verlinsky, Y.I. Zhilenkova, S.S. Bessmeltsev, A.V. Kozlov</i> USE OF THE AGAROSE ELECTROPHORESIS IN THE DIAGNOSIS OF DIFFERENT TYPES OF HAEMOGLOBINOPATHIES.....	26
<i>A.L. Titova, E.I. Archipova, S.A. Sayganov</i> DYNAMICS OF LEFT VENTRICLE THE GLOBAL AND SEGMENTAL CONTRACTILITY AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY .....	31
<i>O.V. Zakharova, S.A. Boldueva, I.A. Leonova, V.B. Petrova, A.V. Kecherukova</i> ASSESSMENT OF DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH CARDIAC SYNDROME X.....	38
<i>Z.O. Khushvaktova, G.A. Kukharchik</i> COMORBIDITY, ENDOTHELIAL FUNCTION AND RISK OF ADVERSE OUTCOMES IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION .....	44
<i>I.V. Vologdina, V.I. Simanenkova, E.G. Poroshina, B.A. Minko</i> QUALITY OF LIFE AND ADHERENCE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE, COGNITIVE AND AFFECTIVE IMPAIRMENT.....	49
<i>A.V. Makarova, S.B. Shustov, V.P. Kitsyshin, A.L. Yarnykh</i> LATE-ONSET HYPOGONADISM AND CORONARY HEART DISEASE IN MEN WITH CORONARY STENT .....	54
<i>B.B. Fishman, A.I. Chorochevckaia, I.V. Prozorova, A.V. Savoluk, N.O. Gbanova</i> CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PREVALENCE OF AN ARTERIAL HYPERTENSIA AND ISCHEMIC ILLNESS OF HEART AMONG THE POPULATION (ON MATERIALS OF REGIONAL RESEARCH «RELIF») (THE MESSAGE 1).....	60
<i>E.A. Skorodumova, M.V. Aleksandrov, A.G. Obresan, V.A. Kostenko, A.V. Rysev, A.N. Fedorov</i> CLINICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE.....	66
<i>A.V. Dmitrieva, M.S. Petrachkova, E.I. Saidasheva, E.N. Mihalev, I.D. Evtushenko</i> KIND OF FEEDING PRETERM INFANTS IN DEEP EARLY POSTNATAL PERIOD AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF THRESHOLD STAGES OF RETINOPATHY OF PREMATURITY.....	71
<i>V.D. Kosachev, S.V. Lobzin, T.M. Alekseeva, O.A. Kreis</i> CLINICAL AND NEUROLOGICAL CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF MYASTHENIA GRAVIS .....	78
<i>S.V. Kuznetsov</i> FORENSIC STATISTICAL EVALUATION OF ORIGIN OF MIXED BLOOD.....	86
<i>V.P. Zemlyanov, A.B. Singaevskiy, Y.V. Letina, D.V. Tretiyakov</i> COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSIS OF GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH ACUTE INFECTIOUS DISEASES .....	91
<i>N.I. Glushkov, A.V. Skorodumov, M.G. Safin, A.V. Andrusenko, M.B. Kvetnyi, A.V. Pertsev, D.Kh. Aminov</i> EXPERIENCE OF MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TREATMENT OF GALLSTONE DISEASE.....	96

<i>S.N. Kalinina, S.A. Zamyatnin, Y.P. Linecz, D.A. Demidov, D.G. Lebedev, A.B. Sergeev, V.A. Fadeev</i> EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH UROLITHIASIS IN CONDITIONS OF UROLOGICAL HOSPITAL ALEXANDER HOSPITAL .....	102
<i>A.B. Singaevsky, V.B. Kozhevnikov</i> CLINICAL EFFICIENCY OF LOCAL NEGATIVE PRESSURE TECHNIQUE IN TREATMENT OF SOFT TISSUES SURGICAL INFECTIONS.....	107
<i>E.A. Podolskaia</i> FEATURES OF THE WORK OF THE ULTRASOUND DIAGNOSTICS SERVICES IN EXAMINING OF COLON CANCER PATIENTS (AT EXAMPLE OF KURSK AREA) .....	112
<i>V.T. Sevryukov, I.V. Kravchenko</i> ROLE OF NOT SUICIDE AUTOAGGRESSION IN STRUCTURE OF BEHAVIOURAL FRUSTRATION AT THE PATIENTS OF PARANOID SCHIZOPHRENIA WHO ARE ON COMPULSORY TREATMENT .....	116
<i>G.V. Sychugov, A.S. Divisenko, I.N. Shiman</i> SCIENTIFIC APPROACHES TO SPECIFICATION OF THE WRONG FORMULATION OF THE FINAL CLINICAL DIAGNOSIS .....	122
<b>REVIEW</b>	
<i>S.G. Sherbak, A.M. Sarana, S.V. Makarenko, T.A. Kamilova, A.G. Maximov</i> SOME GENETICAL PECULIARITIES OF METABOLISM OF HOMOCYSTEINE, FOLATE, AND NITRIC OXIDE AS RISK FACTORS OF ISCHEMIC HEART DISEASE .....	130
<b>INSTRUCTION TO AUTORS</b> .....	131

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ 3D-СКАНИРОВАНИЯ ДЛЯ ОБЪЕМНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ЛИЦА

А.Ф. Лесняков, М.А. Волох, М.А. Кирилловский

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

Современные методы визуализации существенно расширяют возможности анализа изображения и успешно применяются в различных областях. Цель работы заключалась в определении возможностей применения технологии 3D-сканирования, на примере оптической системы Cognitens WLS400M, для оценки результатов операции и проведения высокоточных измерений в пластической хирургии лица. Исследование проводили с участием 8 женщин в возрасте от 38 до 56 лет, решивших выполнить операцию по коррекции возрастных изменений лица. В результате исследования выяснили, что внедрение устройств и программного обеспечения, для создания объемных моделей в пластическую хирургию открывает новые возможности, которые могут с успехом применяться не только для анализа результатов, но и при планировании операций.

**Ключевые слова:** 3D-сканирование, лицо, возрастные изменения, коррекция, фотографирование, подтяжка лица.

### Введение

Различные методы визуализации всегда использовались в пластической хирургии для оценки результатов операций и ведения документации. До широкого внедрения фотоаппаратов основным инструментом визуализации оставалась схема или художественный рисунок, которые встречаются в старых анатомических атласах. Схематические изображения имели существенные недостатки, и быстро потеряли свою актуальность с появлением фотографий.

Простота использования привела к широкому распространению метода фотографирования. Первые фото пациента до и после пластической операции на лице (рис. 1) опубликовал в начале XX века А.Г. Bettman [1].



**Рис. 1.** Фото пациентки до и после операции по коррекции возрастных изменений лица. Источник: Bettman A. G. A Classic Reprint: Plastic and Cosmetic Surgery of the Face/ A.G. Bettman // Aesth. Plast. Surg. 12:5-7, 1988

О преимуществах и недостатках методики фотографирования и его стандартах написано большое количество статей в журналах и глав в различных монографиях [2,3,4,5,6]. Основными недостатками фотографии являются невозможность в точности повторить условия фотосъемки и искажение фотоизображения связанное с оптическими системами (дисторсия).

Современные методы визуализации существенно расширяют возможности анализа изображения и теперь, проводя аналогию с рисунками и схемами, можно говорить о том, что фотографирование во многом уступает объемной визуализации.

Преимущества трехмерного моделирования используются в настоящее время в различных специальностях. Технологии, применяемые для объемной визуализации, позволяют в точности воспроизвести форму и истинные размеры исходного объекта [7]. Трехмерная модель позволяет исключить основные недостатки чертежа, рисунка или фотографии, заключающиеся в невозможности представления реальных размеров объекта, его пространственной ориентации и статичности плоскостного объекта, которая существенно ограничивает возможности его оценки.

Трехмерная модель лица, имеет следующие преимущества:

- создается объемная модель, идентичная оригиналу, с учетом мельчайших изменений рельефа покровных тканей при минимальной погрешности;
- возможности проведения анализа и выполнения высокоточных геометрических изме-

рений полученной модели любой сложности в зависимости от поставленных задач;

– большая объективность данных по сравнению с традиционной фиксацией методом фотографирования – качество данных не зависит от освещения в момент съёмки, выбранных ракурсов или применяемой оптики.

Решение этих проблем дает возможность воспринимать информацию более наглядно, чем в плоскости, оценивать объемные характеристики изучаемого объекта и детально анализировать его [8,9].

**Целью** работы является определение возможностей применения технологии 3D-сканирования на примере оптической системы Cognitens WLS400M для оценки результатов операции и проведения высокоточных измерений в пластической хирургии лица.

#### Материалы и методы исследования

Для высокоточной оценки результатов выполненных операций и возможности детального анализа полученного материала в нашей работе помимо стандартной фотодокументации использовали контрольно измерительное устройство – оптический 3D-сканер Cognitens WLS400M (рис. 2).



**Рис. 2.** Оптическая система Cognitens WLS400M

Сенсорный блок устройства состоит из трех четырехмегапиксельных цифровых камер со светодиодной подсветкой и проектора, помещённых в жёсткий углепластиковый корпус. В системе реализован принцип фотограмметрии, используется восстановление трехмерного изображения

посредством проецирования на сканируемую поверхность псевдослучайного контрастного изображения с высокомоощным подсвечиванием с помощью встроенных светодиодов и последующим импульсным захватом изображения (табл. 1).

Таблица 1

#### Основные характеристики системы Cognitens WLS400M

Оптимальное расстояние до объекта (фокусное расстояние)	780 ± 105 мм
Размер поля зрения на середине диапазона по расстоянию	500 x 500 мм
Шаг сканирования (плотность точек)	0.24 мм
Точность определения формы по одному снимку	0.025 мм
Продолжительность оптической экспозиции	10 мс

Для обработки полученного материала применялся персональный компьютер с установленной операционной системой MS Windows и оригинальным программным обеспечением CoreView™ и Polyworks Inspector™.

Система обеспечивает сбор высоконадежной размерной информации от измеряемых объектов независимо от их геометрических и компоновочных особенностей. Для последующего анализа, путем сопоставления полученного материала, формируются высококачественные 3D-модели. Интуитивно-понятный интерфейс позволяет выполнять геометрический анализ с выводом результатов в текстовом и графическом виде с возможностью построения цветowych картограмм.

Для наглядной демонстрации принципа действия и визуализации результата с использованием цветowych картограмм проводили тестовое сканирование лица с «надуванием щек». При этом первая серия сканирования лица была выполнена в положении покоя, затем пациента попросили «надуть» щеки и выполняли вторую серию сканирования. Полученные образы совмещали и анализировали (рис. 3).

При оценке несовмещенных двухмерных моделей не наблюдается принципиального отличия в изменении плоскостей при надувании щек. Такая проблема является актуальной и для фотоизображения. Совмещение моделей позволяет с большой точностью объективно оценить степень отклонения, при изменении положения мягких тканей лица, используя анализ девиации на основе визуализации результата в виде цветовой картограммы.

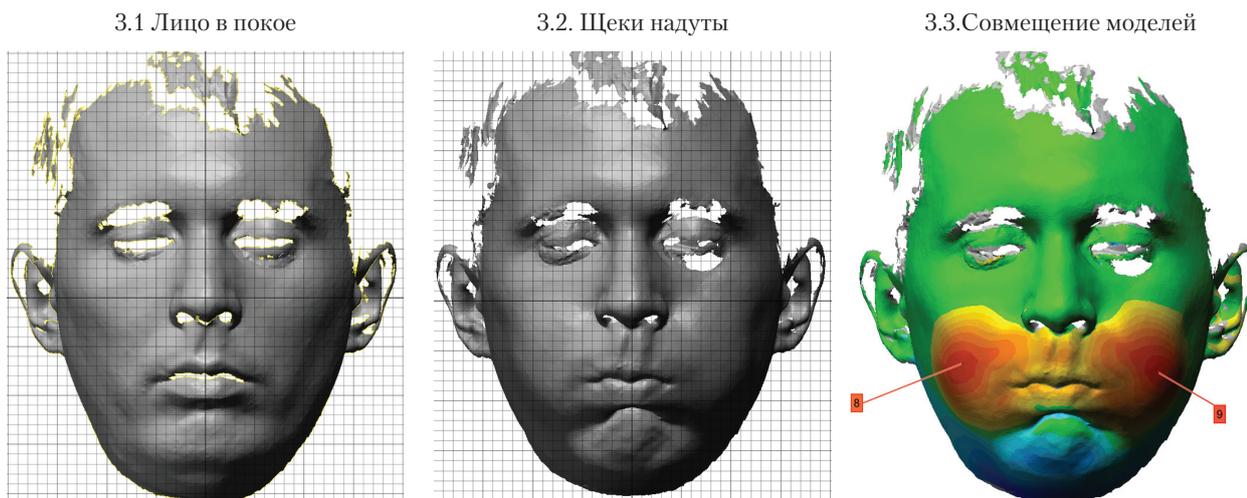


Рис. 3. Анализ результатов сканирования при «надувании» щек

Исследование проводили с участием 8 пациенток женского пола в возрасте от 38 до 56 лет, решивших выполнить операцию по коррекции возрастных изменений лица.

Пациенткам перед выполнением операции проводилось стандартное фотографирование и объемное сканирование с использованием оптической системы Cognitens WLS400M (рис. 4).



Рис. 4. Фотографирование и объемная визуализация у пациентки до операции

Через 8-12 месяцев после проведения операции пациентам была повторно выполнена объемная визуализация и фотографирование в аналогичных проекциях для оценки полученного результата и сравнения с исследованием, проведенным до операции (рис. 5).



Рис. 5. Фотографирование и объемная визуализация у пациентки через 8 месяцев после операции

Следует отметить, что послеоперационный период у всех исследованных пациентов протекал без осложнений, которые могли бы ухудшить результаты операции или увеличить сроки реабилитации.

После выполнения измерений данные заносились в программу Polyworks Inspector™ для последующей обработки.

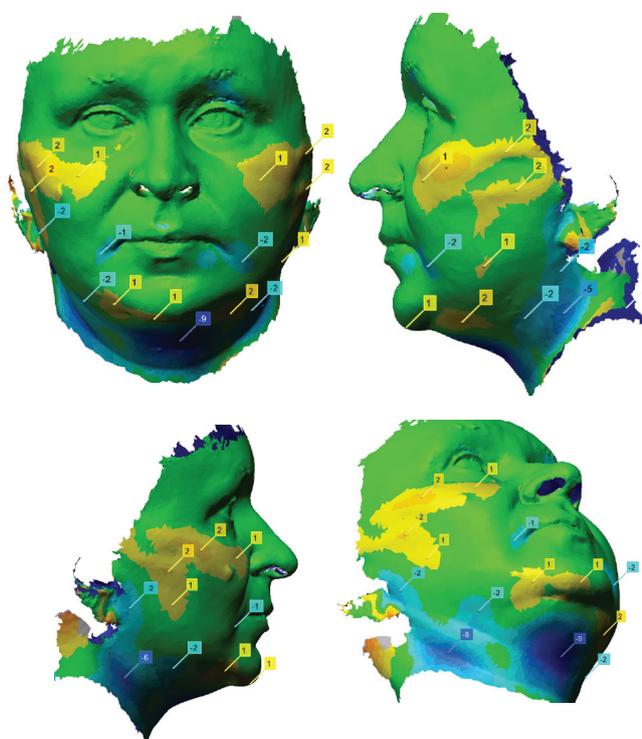
Методика объемного наложения позволяла проводить сравнение данных полученных до и после операции, используя анализ девиаций на основе цветовой картограммы отклонений (рис. 6).



Рис. 6. Цветовая картограмма отклонений (в мм.)

При сравнении за основу были приняты данные полученные до проведения операции, относительно которых были рассчитаны отклонения. Диапазон значений от -1 мм до +1 мм зелёного цвета соответствует полному геометрическому соответствию объектов (значение «0») или незначительному изменению формы в пределах 1 мм. Отрицательные значения соответствовали отклонению кнутри от исходного объекта и обозначались синим оттенком (отрицательная девиация). В свою очередь положительные значения, соответствующие оттенкам красного, показывали отклонение кнаружи от исходного объекта (положительная девиация).

Сопоставляя результаты исследований, выполненных до и после операции, получали спектральную картину лица (рис. 7).



**Рис. 7.** Снимки спектральной картины объемной модели лица, полученной в результате сопоставления измерений до и через 12 месяцев после операции в программе Polyworks™

### Результаты и их обсуждения

При оценке изменений после операции во всех наблюдениях отмечалась положительная девиация в скуловой и периорбитальной области. Отрицательная девиация отмечалась в области носогубной складки, шейно-подбородочного угла, области шеи и щек (табл. 2).

Девиация появляется из-за перераспределения мягких тканей при выполнении операции. Анализируя различия в степени девиации применительно к конкретной области лица, можно делать вывод как та или иная техника воздействует на изучаемую зону. Это позволяет объективно оценивать эффективность хирургической техники при решении конкретных задач.

При анализе изображений, полученных различными способами, ставились следующие задачи: измерение антропометрических показателей, оценка результатов операции, измерение площади отдельно взятой области лица, количественное определение девиации плоскости лица в различных областях.

При работе с изображением, полученным с помощью фотографирования не имея «эталонного» объекта или дополнительного программного обеспечения невозможно произвести антропометрические измерения. Оболочка Polyworks™ позволяет произвести любые антропометрические измерения объемного объекта с точностью до  $1/10$  мм.

Оценка результатов операции возможна как по фотографии, так и на объемной модели. Следует отметить, что оценка фотографического изображения будет более субъективной и менее наглядной из-за плоскостного восприятия. Пользуясь количественным определением девиации плоскости лица, при анализе результатов проведенной операции, мы получаем объективные числовые значения, которые могут говорить об эффективности проведенной процедуры, а спектральная картина лица более наглядно отражает произошедшие изменения.

На фотографическом изображении измерить площадь определенной области лица невозможно. При работе с исследуемым объектом в программе Polyworks™ произвести измерение площади любого выделенного участка лица возможно с минимальной погрешностью.

### Выводы

Метод объемной визуализации позволяет качественно повысить точность и достоверность анализа послеоперационных результатов в пластической хирургии лица.

Получение материала не в плоскостном, а в объемном варианте способствует более детальному изучению послеоперационных изменений с возможностью локальной оценки различных субъединиц лица.

## Степень девиации различных областей лица. П - правая половина лица; Л - левая половина лица

	Степень девиации в различных областях лица и шеи в мм										
	Периорбитальная область		Скуловая область		Носогубная складка		Шейно-подбородочный угол	Область шеи		Область щек	
	П	Л	П	Л	П	Л		П	Л	П	Л
Протокол 1	+2,2	+2,0	+2,0	+2,0	-0,8	-0,8	-9,0	-2,0	-2,0	-1,0	-1,0
Протокол 2	+1,0	+1,5	+1,8	+1,5	0	0	-6,5	-2,3	-1,5	-2,2	-2,1
Протокол 3	+1,8	+2,0	+1,8	+1,6	-1,5	-1,8	-5,0	-1,8	-1,6	-1,5	-1,5
Протокол 4	+2,2	+2,5	+2,0	+2,2	-1,2	-1,2	-6,5	-2,0	-2,0	-1,8	-1,7
Протокол 5	+1,1	+1,2	+2,1	+2,1	-1,4	-1,3	-3,0	-2,0	-1,9	-1,9	-1,9
Протокол 6	+1,7	+1,8	+1,8	+1,8	-1,0	-1,2	-6,8	-1,6	-1,6	-2,0	-2,1
Протокол 7	+1,0	+1,0	+1,9	+1,9	-2,0	-2,2	-5,5	-2,3	-2,2	-1,3	-1,4
Протокол 8	+2,5	+2,3	+2,0	+2,0	-2,8	-3,0	7,3	-2,1	-1,7	-1,5	-1,5

Внедрение устройств и программного обеспечения, для создания объемных моделей в пластическую хирургию открывает новые возможности, которые могут с успехом применяться как при анализе результатов, так и при планировании операций.

### Литература

1. *Moy, R.L.* Procedures in Cosmetic Dermatology: Advanced Face Lifting / R.L. Moy, E. Fincher. – Saunders: 2006. – 208 p.

2. *Белоусов, А.Е.* Фотодоказательства в пластической хирургии / Белоусов А.Е. // Пластическая хирургия и косметология – 2012. – № 1. – С. 19-29.

3. *Боровиков, А.М.* О методах объективизации в эстетической медицине / Боровиков А.М. // Пластическая хирургия и косметология – 2011. – № 4. – С. 642-647.

4. *Самара, Н.В.* Фотодокументирование в пластической хирургии и косметологии. Рекомендации начинающим / Н.В. Самара // Пластическая хирургия и косметология – 2012. – № 2. – С. 228-230.

5. *Воронин, А.А.* Подготовка фотодоказательств для полиграфического использования / А.А. Воронин // Пластическая хирургия и косметология – 2012. – № 2. – С. 223-227.

6. *Катаев, М.Г.* Документирование образов / М.Г. Катаев // Пластическая хирургия и косметология – 2012. – № 3. – С. 395-399.

7. *Friess, M.* The Use of 3D Laser Scanning Techniques for the Morphometric Analysis of human Facial Shape Variation / M. Friess, L.F. Marcus, D.P. Reddy at al. // Three-Dimensional Imaging in Paleoanthropology and Prehistoric Archaeology - 2002. – Vol. 5. - № 3 – P. 1049-1074.

8. *Kovacs, L.* Accuracy and precision of the three-dimensional assessment of the facial surface using a 3-D laser scanner / L. Kovacs, A. Zimmermann, G. Brockmann, H. Baurecht at al. // See comment in PubMed Commons below Trans. Med. Imaging. – 2006. – Vol. 25. – № 6. – P. 742-54.

9. *Kovacs, L.* Three-dimensional recording of the human face with a 3D laser scanner / L. Kovacs, A. Zimmermann, G. Brockmann, M. Guhring // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. – 2006. – Vol. 59. – P. 1193-1202.

*А.Ф. Лесняков*

*Тел.: +7 (911) 933-61-07*

*E-mail: lesniakovmd@gmail.com*

**А.Ф. Лесняков, М.А. Волох, М.А. Кирилловский** Возможности применения технологии 3d-сканирования для объемной визуализации в пластической хирургии лица // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 7–12.

## THE POSSIBILITY OF USING 3D-SCANNING TECHNOLOGY FOR VOLUMETRIC IMAGING IN FACIAL PLASTIC SURGERY

*A.F. Lesnyakov, M.A. Volokh, M.A. Kirillovskiy*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.

Modern imaging techniques significantly extend the capabilities of image analysis and successfully applied in various areas. The purpose of this work is to determine the suitability of 3D-scanning technology with optical system Cognitens WLS400M to evaluate the results of operations and high-precision measurements in plastic surgery of the face. The study was conducted with the participation of 8 women aged 38 to 56 years old, decided to perform an operation to correct age-related changes of the face. The study found that the application of hardware and software to create solid models in plastic surgery offers new possibilities that can be successfully used in the analysis of results and planning of operations.

**Key words:** 3D-scanning, face, aging changes, correction, photography, facelift.

### Authors

A.F. Lesnyakov

Tel.: +7 (911) 933-61-07

E-mail: lesniakovmd@gmail.com

**A.F. Lesnyakov, M.A. Volokh, M.A. Kirillovskiy** The possibility of using 3d-scanning technology for volumetric imaging in facial plastic surgery // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 7–12.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТРЁХМЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ И ЦИФРОВОГО ПРОЕКТИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННОЙ РАСЩЕЛИНОЙ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЁБА

*А.В. Силин<sup>1</sup>, М.И. Чернобровкина<sup>1,2</sup>, М.Б. Трушко<sup>3</sup>, Е.Д. Чарторижская<sup>3</sup>, Э.С. Керод<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Диспансерный центр для детей с врождёнными аномалиями развития тканей челюстно-лицевой области и ринолалии г. Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Россия

Цель: Разработать алгоритм ранней ортопедической и ортодонтической реабилитации детей с односторонней полной врождённой расщелиной верхней губы и нёба и оптимизировать методику количественной оценки морфологических изменений верхней челюсти после лечения с помощью компьютерной трёхмерной технологии.

Материалы и методы: 60 пациентов с полной односторонней врождённой расщелиной верхней губы и нёба были разделены на две равные группы, среднее значение возраста которых с момента рождения составило 5,53 дня. В первой группе лечение было проведено с помощью ортопедических аппаратов, изготовленных по традиционному способу. Вторая группа включала 30 пациентов, в которой лечение было проведено с помощью внутриротовых аппаратов, изготовленных при помощи цифрового моделирования и трёхмерного прототипирования. Антропометрические изменения верхней челюсти у всех пациентов были оценены с помощью компьютерной программы Rapidform XOR3.

Результаты: Были найдены высоко значимые статистические различия формы верхней челюсти после проведённого раннего ортопедического и ортодонтического лечения ( $P < 0,0001$ ). В группе, в которой использовался способ изготовления ортопедических аппаратов с помощью компьютерного моделирования и последующего трёхмерного прототипирования, время подготовки к операции составило на 2,5 недели меньше, по сравнению с традиционным способом.

Выводы: Современные трёхмерные цифровые технологии представляют высокоточный, малоинвазивный и безопасный диагностический и лечебный инструмент, призванный детально описать индивидуальную морфологию и анатомические особенности врождённого дефекта.

**Ключевые слова:** врождённые аномалии развития челюстно-лицевой области, раннее ортодонтическое лечение врождённых расщелин, CAD/CAM технологии.

Врождённая полная расщелина верхней губы и нёба (ВРГН) является тяжёлым и распространённым пороком развития челюстно-лицевой области. Согласно эпидемиологическим данным ВОЗ, средняя частота встречаемости ВРГН в Европе составляет от 8–14 на 10 000 новорожденных, с самыми высокими показателями для североевропейских стран в частности, Финляндии, Англии и России [1]. Ежегодно в России рождается более 20 000 детей с врождёнными расщелинами и, в сравнении со статистическими данными за последние 50 лет (5000 детей в год), прослеживается крайне негативная динамика непрерывного увеличения новых случаев с каждым годом [2,3].

При данной аномалии происходит нарушение функций сосания, глотания и дыхания новорожденного, которые усугубляется еще и морфологической неполноценностью верхней

губы, а также анатомическим дефектом верхней челюсти и нёба [4]. Таким образом, медицинская реабилитация таких пациентов должна быть проведена с первых часов жизни ребенка. Задачей ранней реабилитации пациентов с врождёнными полными расщелинами является разобщение полости рта и носа, обеспечение процесса нормального вскармливания, а также восстановление формы альвеолярных отростков верхней челюсти, нарушенной в результате врождённой патологии [5,6]. Нашей отечественной школой ортодонтии был заложен фундамент комплексной реабилитации детей с врождёнными аномалиями развития [7-13]. Однако, на сегодняшний день в России, как и в остальном мире не существует единого общепринятого стандарта лечения пациентов с подобной патологией. В последние два десятилетия, совместно со стремительным развитием

цифровых и оптических технологий, таких как бесконтактное поверхностное лазерное сканирование, цифровое моделирование и получение физических моделей с помощью трёхмерного прототипирования, возрос интерес к возможностям их применения в качестве более точного, безопасного и малоинвазивного инструмента для проведения с их помощью антропометрической диагностики и лечения особенно при врождённых аномалиях развития [14,15]. Переход на цифровое описание модели врождённого дефекта, построение компьютерного чертежа внутриротового аппарата с последующим его изготовлением с помощью технологии объёмного прототипирования, открывает новые конструктивные и технологические возможности для успешной реализации первого и одного из наиболее важных этапов комплексного лечения – ранней реабилитации детей с ВРГН.

**Цель:** Разработать алгоритм ранней ортопедической и ортодонтической реабилитации детей с односторонней полной врождённой расщелиной верхней губы и нёба (ВРГН) и оптимизировать методику количественной оценки морфологических изменений верхней челюсти после проведенного лечения с помощью цифровой трёхмерной технологии.

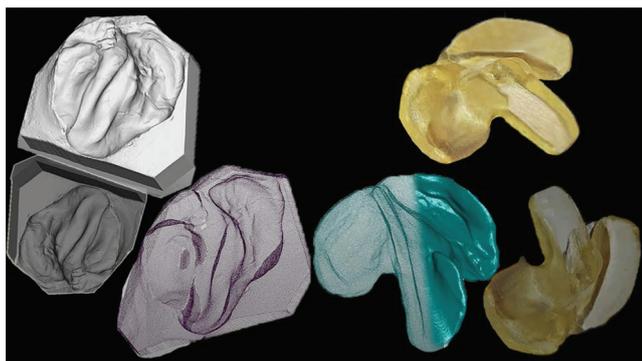
### Материалы и методы

Данное проспективное нерандомизированное когортное исследование включало 60 пациентов с полной односторонней ВРГН, которые были разделены на две равные группы. Критериями включения являлись новорожденные с полной, несиндромальной односторонней ВРГН, не получавших ранее какого-либо хирургического и/или ортодонтического лечения, возраст которых составлял до 14 дней с момента рождения, поступивших в городской диспансерный центр по лечению детей с врожденной патологией челюстно-лицевой области города Санкт-Петербурга. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Первая группа включала 30 новорожденных, которым проводилось ранняя реабилитация с использованием ортопедических аппаратов, изготовленных по традиционному способу. Традиционный способ изготовления ортопедических аппаратов, представленной в первой группе, включал в себя этапы получения слепка верхней челюсти и ее гипсовой модели, по которой сначала моделировали шаблон будущего аппарата из

воска, после чего аппарат окончательно изготавливали из пластмассы согласно апробированной методики, предложенной Рубежовой И.С. [16].

Вторая группа составила новорожденных, в которой проводилось лечение с помощью разработанной нами методики изготовления ортопедических аппаратов по технологии трёхмерного прототипирования, включающей в себя предварительное трёхмерное лазерное сканирование гипсовых моделей челюстей с точностью лазера  $0.56 \pm 0.25$  мм, в результате которого была получена цифровая объёмная модель врождённого дефекта с разрешающей способностью в 640 480 пикселей, и последующему компьютерному моделированию по ней дизайна ортопедического аппарата. Процесс изготовления физической модели методикой трёхмерного быстрого прототипирования обобщённо можно разделить на 4 основных этапа. В начале, после проведения бесконтактного трёхмерного лазерного сканирования, образуется непрерывное облако точек методом проекции переменной плотности с использованием математического принципа триангуляции, после чего в результате цифровой доработки, получают полигонально-сеточную объёмную модель отсканированного объекта. На втором этапе для возможности дальнейшей работы с объёмной моделью необходимо разделить её полигональную поверхность на отдельные участки в зависимости от исходных геометрических характеристик её поверхностей. Необходимым условием для изготовления точного физического прототипа цифровой модели является трёхмерное моделирование и последующее математическое описание заключённых в её сложной геометрии нескольких более примитивных геометрических фигур, которое можно осуществить в программах компьютерного проектирования, а также в программах для работы с трёхмерной графикой таких как, например, Geomagic, Rapidform, T-FLEX CAD, CATIA, Autodesk 3ds Max, Maya, SolidWorks и других. Использование современного набора программных средств для работы с трёхмерными объектами оправдано, так как за сравнительно короткий временной промежуток позволяет получить высокоточную готовую модель с её средней геометрической погрешностью после проведённого моделирования не более 0,0002 мм [17–19]. На рисунке 1. продемонстрирована последовательность этапов изготовления ортопедического аппарата при помощи разработанной методики трёхмерного цифрового моделирования и последующего быстрого прототипирования.



**Рис. 1.** Последовательность изготовления ортопедического аппарата с помощью технологии 3-х мерного прототипирования. Слева направо: гипсовая модель верхней челюсти; цифровая модель врождённого дефекта; моделирование ортопедического аппарата по цифровой модели врождённого дефекта; готовое изделие.

По цифровой модели врождённого дефекта, полученной в результате трёхмерного лазерного сканирования, происходит моделирование внутриротового аппарата, с учетом всех анатомических особенностей дефекта при помощи компьютерной программы Inus Rapidform XOR3 SP1 x64 (INUS Technology Inc., 2012). Построение компьютерного чертежа и моделирование дизайна ортопедического аппарата включает в себя виртуальное очерчивание границ и определение размеров будущего изделия согласно цифровой модели врождённого дефекта. После чего на внутренней поверхности аппарата происходит цифровое отображение индивидуального рельефа врождённого дефекта верхней челюсти, основной целью которого является повышение качества фиксации и адаптации ортопедического аппарата в полости рта как в покое, так и во время кормления пациента (рис. 2). Материалом, из которого были изготовлены ортопедические аппараты во второй группе, являлась пластмасса отечественного производства, предназначенная для изготовления ортопедических аппаратов и рекомендованная Комитетом по новой медицинской технике Минздрава России, которая заранее была смоделирована в форме куба для использования в качестве заготовки по стандартным размерам применяемых аппаратов и согласно технологическому режиму её приготовления.

Для изготовления внутриротового аппарата у каждого пациента в обеих группах был получен один слепок верхней челюсти в начале лечения, а также после завершения лечения перед хейлоринопластикой был получен еще один – контрольно-диагностический. Процедура полу-

чения слепков в двух группах была проведена без предварительной премедикации новорожденного, и в состоянии полного бодрствования, что не исключало плач или крик ребенка во время снятия слепка, позволяя мышцам мягкого нёба свободно сформировать индивидуальный рельеф поверхности. Для количественной оценки морфологических изменений верхней челюсти после проведенной ранней ортопедической и ортодонтической реабилитации, гипсовые модели челюстей всех пациентов в обеих группах были подвергнуты поверхностному бесконтактному лазерному сканированию для расчета в компьютерной программе Rapidform XOR3.

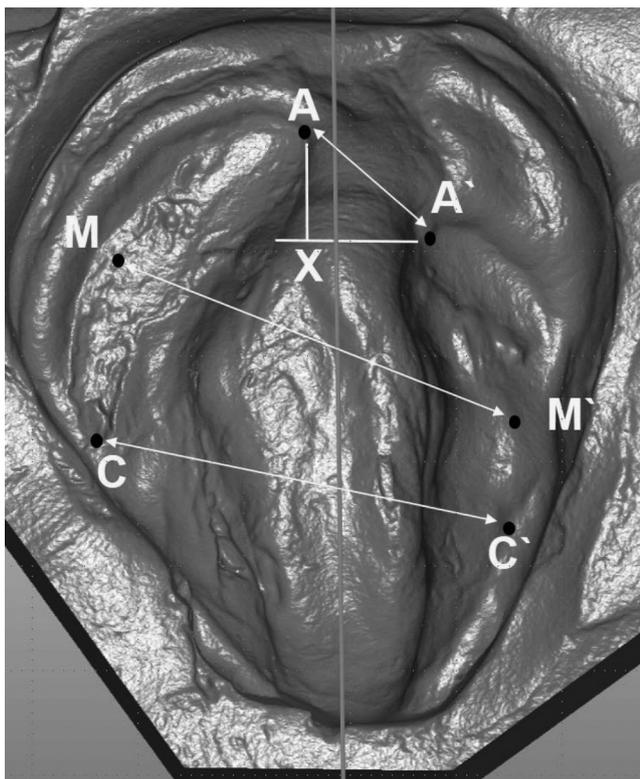
Родителям были даны рекомендации по ношению и замене внеротовой тяги, которая представляла собой индивидуально сшитую полоску из неэластичной хлопчатобумажной материи с двумя отходящими от нее с каждой стороны эластичными элементами с опорой на головной чепец. Тугая внеротовая тяга создавала необходимое давление извне на раннее смещенный, в результате тяги мышц, большой протрузионный отросток, обеспечивая, таким образом точку приложения внешних сил для создания возможности дистального перемещения большого альвеолярного отростка и его установку в верхнечелюстную дугу, сокращая таким образом величину расхождения альвеолярных отростков, т.е. ширину врождённого дефекта.

На основании анализа литературы и экспертной оценки, было проведено ранжирование наиболее значимых параметров у исследуемой гомогенной выборки пациентов обеих групп до лечения: ширины врождённого дефекта, пространственного отношения большого альвеолярного отростка к меньшему в сагиттальной и трансверзальной плоскостях, в также длины альвеолярного отростка верхней челюсти на стороне расщелины. Были рассчитаны их средние значения, составившие: 12,368 мм, 11,033 мм, 11,995 мм и 17,060 мм, соответственно. Для оценки эффекта после проведенной ранней ортопедической и ортодонтической реабилитации, которая составила в среднем 80,5 дней, были проанализированы гипсовые модели верхней челюсти до и после лечения у всех 60 пациентов.

#### **Методика количественной оценки морфологических изменений верхней челюсти**

Количественная оценка формы и размеров верхней челюсти была проведена в программе Rapidform XOR3 по цифровым моделям челю-

стей в обеих группах наблюдений и для повышения точности измерений, при участии двух независимых врачей-ортодонт, специализирующихся на реабилитации пациентов с врождёнными аномалиями развития, и в первой половине дня (см. рис. 2). Сравнительная оценка морфологии верхней челюсти в динамике лечения основывалась на анатомических ориентирах и построения на их основе плоскостей, предложенных Mazaheri и Braumann [20,21].



**Рис. 2.** Измерения, выполняемые на цифровой 3-х мерной модели одностороннего врождённого дефекта. Расстояние  $A - A'$  – ширина дефекта; расстояние  $A - X$  – переднезаднее соотношение альвеолярного сегмента на стороне расщелины к сегменту на здоровой стороне; расстояние  $A' - X$  – отношение альвеолярного отростка на стороне расщелины к здоровому в трансверсальной плоскости; расстояние  $A' - C'$  – длина альвеолярного отростка верхней челюсти на стороне расщелины; расстояние  $A - C$  – длина альвеолярного отростка верхней челюсти на здоровой стороне; расстояние  $M - M'$  – передняя ширина верхнечелюстной дуги; расстояние  $C - C'$  – задняя ширина верхнечелюстной дуги.

Статистическая обработка результатов измерений была проведена методами описательной статистики с помощью статистического программного обеспечения STATISTICA (StatSoft) for Windows v.10. Различия между измерениями до и после проведения ранней реабилитации были описаны с использованием парного

t-критерия Стьюдента для сравнения двух связанных совокупностей. С целью оценки продолжительности лечения от его начала до оптимальной коррекции деформации альвеолярных отростков к моменту операции при сравнении двух методик изготовления аппаратов, был использован метод Каплана-Мейера.

### Результаты исследование и их обсуждение

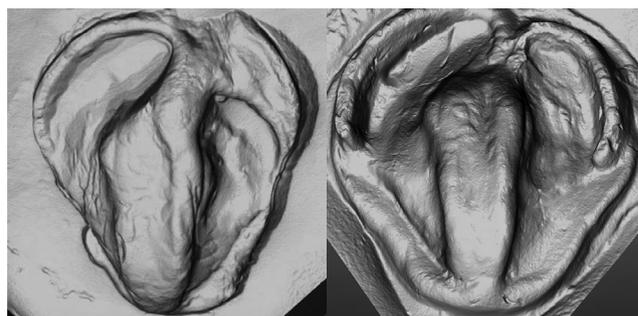
В процессе лечения, по мере нормализации положения альвеолярных отростков верхней челюсти, появляется необходимость в проведении избирательной коррекции ортопедического аппарата, которая заключалась в постепенном удалении участка аппарата позади раннее смещённого большего альвеолярного отростка, необходимого для образования свободного пространства для возможности его дистального перемещения и установки на единую плоскость с меньшим отростком. В первой группе, в которой внутриротовые аппараты были изготовлены традиционным способом, коррекция заключалась в последовательном сошлифовывании поверхности аппарата за большим альвеолярным отростком и кпереди от меньшего. Сошлифовывание проводилось стоматологической твёрдосплавной фрезой грушевидной и шаровидной формы по всей нёбной и вестибулярной поверхности аппарата позади большего альвеолярного отростка под углом, составляющим приблизительно  $30^\circ$ . Кпереди от меньшего альвеолярного отростка, который необходимо было, наоборот, переместить вперёд, проводили сошлифовывание внутренней поверхности аппарата под прямым углом к его плоскости. После каждого этапа сошлифовывания поверхностей аппарата не более 1 мм, проводили оценку образовавшегося расстояния между аппаратом и отростками в полости рта, которое необходимо было получить для возможности их дальнейшего взаимного перемещения. Каждое посещение происходила проверка фиксации аппарата в полости рта новорожденного, и, при недостаточной фиксации и стабилизации, проведение повторной коррекции вплоть до достижения полного соответствия аппаратом индивидуальной формы врождённого дефекта.

Во второй группе, благодаря проведению компьютерного моделирования этапов взаимного перемещения двух отростков верхней челюсти и расчета их векторных направляющих согласно трём плоскостям, выполняли высокоточное виртуальное удаление соответствующих участков в аппарате. Ортопедические аппараты

во второй группе, изготовленные при помощи компьютерного моделирования и технологии трёхмерного прототипирования, в готовом виде уже имели удалённые участки, полученные в результате проведения цифровых расчетов.

Сравнительная оценка результатов проведения ранней ортопедической реабилитации продемонстрировала высоко значимые статистические различия ( $P < 0,0001$ ), которые наблюдались в уменьшении показателя, характеризующего дистальное положение меньшего альвеолярного отростка на стороне расщелины по отношению к большему альвеолярному отростку на здоровой стороне в трансверзальной плоскости (параметр  $A' - X$ ). Анализ параметров передней (расстояние  $M - M'$ ) и задней ширины (расстояние  $C - C'$ ) между наиболее выступающими точками середины альвеолярных отростков в трансверзальной плоскости показал их вовсе незначительное увеличение после лечения, которое составило в среднем 2,891 мм ( $P = 0,265$ ) для ширины в переднем отделе, и 1,974 в заднем отделе верхней челюсти ( $P = 0,0968$ ), что является скорее типичным и согласуется с другими исследованиями этого параметра при односторонних ВРГН [22,23]. Однако, различия в числовых характеристиках ширины врождённого дефекта (параметр  $A' - A$ ) в трансверзальной плоскости, а также измерения длины альвеолярных отростков верхней челюсти на стороне расщелины (параметр  $A' - CC'$ ) и на здоровой стороне (параметр  $A - CC'$ ) в сагиттальной плоскости также признаны высоко значимыми. Переднезаднее отношение большего альвеолярного отростка к меньшему (параметр  $A - X$ ) показало уменьшение средних значений показателей почти в 4 раза с 11,003 мм до лечения по сравнению с 2,792 мм после проведенного лечения. Полученные результаты статистически достоверно свидетельствуют об изменении взаимного расположения большего и меньшего альвеолярных отростков после проведенного лечения, что отражается в увеличении длины альвеолярного отростка на стороне расщелины (расстояние  $A' - CC'$ ) при одновременном уменьшении длины альвеолярного отростка на здоровой стороне (расстояние  $A - CC'$ ). Уменьшение расстояния  $A - X$  означает, что изначально смещенный дистально меньший альвеолярный отросток верхней челюсти на стороне дефекта после проведенного лечения, занял свое правильное, т.е. более переднее положение. Цифровой анализ трехмерных моделей челюстей после проведенного лечения проде-

монстрировал значительное уменьшение ширины (расстояние  $A - A$ ) врожденного дефекта в 2.5 раза с 12,368 мм до 5,351 мм, что является необходимым условием для качественной подготовки к хейлоринопластики, и в свою очередь создаст благоприятные условия для сближения краев дефекта в процессе операции, так и для развития верхней челюсти в отдаленном периоде [24-30]. Динамика морфологических изменений верхней челюсти продемонстрирована на рисунке 3.



а. До лечения

б. После лечения

**Рис. 3.** Динамика изменения формы верхней челюсти на цифровых 3-х мерных моделях

Как видно из таблицы 1 при сравнении двух методик изготовления ортопедических аппаратов медианное предоперационное время различалось значимо в двух группах ( $p < 0,001$  по тесту лог-ранк).

В процессе лечения ни у одного пациента не произошел отказ от ношения аппарата, а процесс адаптации к ним, при применении двух методов изготовления, прошёл благоприятно и без осложнений.

Основной целью раннего ортодонтического лечения детей с врождёнными расщелинами челюстно-лицевой области, является устранение деформации вторично смещенных, в результате аномалии, альвеолярных отростков и оптимизация формы верхней челюсти, что является обязательным условием для проведения успешной хейлоринопластики [31-34]. Кроме того, применение нового подхода к изготовлению аппаратов для ранней реабилитации пациентов с односторонней ВРГН, по нашим предварительным данным, позволило снизить экономические затраты, как минимум, в 2 раза, по сравнению с традиционным способом. Данное обстоятельство связано с сокращением количества технологических этапов и времени, необходимого для изготовления аппаратов.

Индивидуальный дизайн внутриротового аппарата, который был виртуально спроектирован по объемной трёхмерной модели врождённого дефекта, обеспечил снижение количества и длительности повторных посещений пациента, а также уменьшение времени подготовки к операции. Сокращение повторных посещений и длительности приёма пациента связано, прежде всего, с усовершенствованной конструкцией аппарата, которая требовала значительно меньшего времени на проведение индивидуальной припасовки аппарата в полости рта, что на практике всегда является длительной и утомляющей процедурой, нарушающей режим кормления и сна новорожденного. Метод изготовления ортопедических аппаратов при помощи трёхмерного моделирования и быстрого прототипирования представляется не менее интересным, если рассматривать еще более тяжёлую аномалию – двустороннюю расщелину верхней губы, альвеолярного отростка и нёба, которая, как мы надеемся, станет предметом наших дальнейших исследований.

### Заключение

Важность первого этапа ортопедической и ортодонтической реабилитации пациентов с врождёнными расщелинами верхней губы, альвеолярного отростка и нёба трудно переоценить, так как эффект от её своевременного проведения имеет неоспоримые преимущества как во время операции, так и в отдалённом периоде [35-37]. Методика изготовления внутриротовых аппаратов при помощи трёхмерного моделирования и технологии высокоточного прототипирования, позволяет не только ускорить технологический процесс их производства, но также значитель-

но повысить качество непосредственно самих аппаратов. Благодаря проведению цифрового проектирования индивидуальной поверхности дефекта на поверхность аппарата, а также компьютерного моделирования этапов взаимного перемещения двух отростков верхней челюсти во всех трёх плоскостях, создаётся возможность предоставить персонализированный подход к лечению исключительно для каждого пациента и, таким образом, достичь наибольшей эффективности ранней медицинской реабилитации детей с врождёнными расщелинами.

Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного некоммерческого Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

### Литература

1. Global registry and database on craniofacial anomalies: Report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies [Электронный ресурс] // WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies. Bauru, Brazil: 2001. P. 85–101. URL: <http://www.who.int/genomics/anomalies/en/CFA-RegistryMeeting-2001.pdf> (дата обращения: 30.10.2015).
2. *Супиев, Т.К.* Врождённая расщелина верхней губы и нёба (этиология, патогенез, вопросы медико-социальной реабилитации) / Т.К. Супиев, А.А. Мамедов, Н.Г. Негаметзянов. – Алматы: Б.и., 2013. – 496 с.
3. *Булатовская, Б.Я.* Частота различных форм врожденных расщелин губы и их классификация // Стоматология. – 1959. – Т. 38. – № 3. – С. 42–43.
4. *Блохина, С.И., Долгополова Г.В.* Медицинская и социальная реабилитация детей с

Таблица 1

### Длительность предоперационной подготовки пациентов в зависимости от способа изготовления ортопедических аппаратов

Способ изготовления	Среднее время предоперационной подготовки (в неделях)	95% ДИ для среднего времени предоперационной подготовки	Медианное время предоперационной подготовки	95% ДИ для медианного времени предоперационной подготовки
Традиционный (n=30)	11,5	<b>11,5 - 11,5</b>	12,9	12,8 - 13,3
По технологии быстрого прототипирования (n=30)	10,5	<b>10,4 – 10,6</b>	10,4	10,3 – 10,7
Общее время	11,7	<b>11,4 – 12,1</b>	11,5	10,8-12,7

врожденной расщелиной верхней губы и неба // Тезисы доклада 1-ой республиканской конференции «Стоматология и здоровье ребенка». – М., 1996. С. 20–22.

5. Губская, А.Н. Вторичные деформации челюстно-лицевой области при врожденной расщелине губы и неба. – М.: Медицина, 1975. – 105 с.

6. Хорошилкина, Ф.Я., Малыгин Ю.М., Персин Л.С. Лечение зубочелюстно-лицевых аномалий: учеб. пособие. – М.: МИА, 2011. – 320 с.

7. Козлов, В.А. Хирургическое лечение прогнатии нижней челюсти после устранения врожденной расщелины верхней губы и неба // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1994. – №7–12. – С. 96–99.

8. Козлов, В.А., Знаменский В.И. Пути совершенствования организации оперативной помощи детям с врожденными расщелинами верхней губы и неба // Тр. ЦНИИС. – 1984. – Т. 13. – С. 4–7.

9. Лимберг, А.А., Дубов М.Д. Роль отечественных авторов в разработке вопросов лечения врожденных расщелин лица и неба // Стоматология. – 1975. – №5. – С. 41.

10. Терехова, Т.Н. Раннее ортодонтическое лечение детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба / Т.Н. Терехова, А.Н. Кушнер // Здоровоохранение Беларусь. – 1996. – №9. – С. 5–6.

11. Шарова, Т.В. Ранняя ортопедическая терапия детей с врожденной расщелиной губы и неба: Дис. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 1984. – 439 с.

12. Хорошилкина, Ф.Я. Зубочелюстные аномалии и деформации, обусловленные врожденными пороками развития лица и челюстей / Ф.Я. Хорошилкина // Руководство по ортодонтии. – М., 1982. – С. 375–391.

13. Часовская, З.И. Применение obturators при врожденных расщелинах неба / З.И. Часовская. – Л.: Медицина, 1972. – 117 с.

14. Salmi, M. Rapid tooling method for soft customized removable oral appliances / M. Salmi, J. Tuomi, R. Sirkkanen, T. Ingman, A. M. Kitie // Open Dentistry Journal. – 2012. – №6. – P. 85–89.

15. Shen, C. Presurgical nasoalveolar molding for cleft lip and palate: the application of digitally designed molds / C. Shen, C.A. Yao, W. Magee, G. Chai, Y. Zhang // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2015. – №135. – P. 1007–1015.

16. Рубежова, И.С. Ортопедическое и ортодонтическое лечение больных с врожденной расщелиной губы и неба в условиях диспансерного центра: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. – Ленинград, 1989. – 36 с.

17. Chang, K-H., Chen C. 3D Shape Engineering and Design Parameterization // Computer-Aided Design and Applications. – 2011. – Vol. 8(5). – P. 681–692.

18. Chader, M. The Value of 3rd Generation, Parametric Modeling from 3D Scan Data // White Paper. – 2008. – Vol.18 (4). – P. 1-15.

19. Chia, H. N., Wu B. M. Recent advances in 3D printing of biomaterials // Journal of Biological Engineering. – 2015. – Vol. 9 (4). – P. 1–14.

20. Mazaheri, M. Changes in arch form and dimensions of cleft patients / M. Mazaheri, R.L. Harding, J.A. Cooper et al. // American Journal of Orthodontics. – 1971. – № 60. – P.19–32.

21. Braumann, B. Three-dimensional analysis of morphological changes in the maxilla of patients with cleft lip and palate / B. Braumann, L. Keilig, C. Bourauel, A. Jager // Cleft Palate Craniofacial Journal. – 2002. – №39. – P. 1–11.

22. Pbaek, S.H., Son W.S. Difference in alveolar molding effect and growth in the cleft segments: 3-dimensional analysis of unilateral cleft lip and palate patients // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2006. – №102. – P. 160–168.

23. Keçik, D., Enacar A. Effects of nasoalveolar molding therapy on nasal and alveolar morphology in unilateral cleft lip and palate // Journal of Craniofacial Surgery. – 2009. – №20. – P. 2075–2080.

24. Grayson, B.H., Garfinkle J.S. Early cleft management: the case for nasoalveolar molding // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. – 2014. – №45. – P.134–142.

25. Hopper, R.A., F. Al-Mufarrej. Gingivoperiosteoplasty // Clinics in Plastic Surgery. – 2014. – №41. – P.233–240.

26. Murthy, P.S. Pre surgical nasoalveolar molding: changing paradigms in early cleft lip and palate rehabilitation / P.S. Murthy, S. Deshmukh, A. Bhagyalakshmi, K. Srilatha // Journal of International Oral Health. – 2013. – №5. – P.70–80.

27. Rubin, M.S. Assessment of presurgical clefts and predicted surgical outcome in patients treated with and without nasoalveolar molding / M.S. Rubin, S. Clouston, M. Ahmed, K. Lowe, P.R. Shetye, H.L. Broder, S.M. Warren, B.H. Grayson // Journal of Craniofacial Surgery. – 2015. – №26. – P. 71–75.

28. Sasaki, H. Presurgical nasoalveolar molding orthopedic treatment improves the outcome of primary cheiloplasty of unilateral complete cleft lip and palate, as assessed by naris morphology and cleft gap / H. Sasaki, S. Togashi, R. Karube, T. Yanagawa, S. Nakane, K. Tabuchi, N. Ishibashi, Y.

Shinya, H. Ito, K. Yamagata, K. Onizawa, K. Adachi, M. Sekido, H. Bukawa // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2012. – №23. – P.1596–1601.

29. *Santiago, P.E.*, Schuster L.A., Levy-Bercowski D. Management of the alveolar cleft // *Clinics in Plastic Surgery*. – 2014. – №41. – P. 219–232.

30. *Vyas, R.M.*, Warren S.M. Unilateral cleft lip repair // *Clinics in Plastic Surgery*. – 2014. – №41. – P.165–177.

31. *Cutting, C.* Presurgical columella elongation and primary retrograde nasal reconstruction in one-stage bilateral cleft lip and nose repair / C. Cutting, B. Grayson, L. Brecht // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1998. – №101. – P. 630–639.

32. *Patel, P.A.* Comparative Study of Early Secondary Nasal Revisions and Costs in Patients With Clefts Treated With and Without Nasoalveolar Molding / P.A. Patel, M.S. Rubin, S. Clouston, F. Lalezaradeh, L.E. Brecht, C.B. Cutting, P.R. Shetty, S.M. Warren, B.H. Grayson // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2015. – №26. – P.1229–1233.

33. *Rau, A.* Nasoalveolar molding in cleft care-experience in 40 patients from a single center in

Germany / A. Rau, L.M. Ritschl, T. Mücke, K.D. Wolff, D.J. Loeffelbein // *PLoS One*. – 2015. – №10. – P.1–10.

34. *Shaye, D.* Update on outcomes research for cleft lip and palate // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. – 2014. – №22. – P. 255–259.

35. *Wang, Q.* An extraoral nasoalveolar molding technique in complete unilateral cleft lip and palate / Q. Wang, L. Zhou, J. Z. Zhao, E.W. Ko // *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. – 2013. – №.4. – P.1–3.

36. *Van der Heijden, P.* Limited evidence for the effect of presurgical nasoalveolar molding in unilateral cleft on nasal symmetry: a call for unified research / P. Van der Heijden, P.U. Dijkstra, C. Stellingsma, B.F.van der Laan, A.G. Korsten-Meijer, S.M. Goorhuis-Brouwer // *Plast Reconstr Surg*. – 2013. – Vol. 131. – P. 62–71.

37. *Kozelj, V.* The basis for presurgical orthopedic treatment of infants with unilateral complete cleft lip and palate // *Cleft Palate Craniofac J*. – 2000. – Vol. 37. – P. 26–32.

*М.И. Чернобровкина*

*Тел.: +7 (921) 595-67-75*

*E-mail: tchernobrovik@mail.ru*

**А.В. Силин, М.И. Чернобровкина, М.Б. Трушко, Е.Д. Чаргорижская, Э.С. Керод** Возможности применения трёхмерного моделирования и цифрового проектирования в лечении пациентов с врождённой расщелиной верхней губы и нёба // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 13–21.

## THE APPLICATION OF THREE-DIMENSIONAL MODELING AND COMPUTER-AIDED DESIGNING IN CLEFT LIP AND PALATE

*A.V. Silin<sup>1</sup>, M.I. Chernobrovkina<sup>1,2</sup>, M.B. Trushko<sup>3</sup>, E.D. Chartorizskaya<sup>3</sup>, E.S. Kerod<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics n.a. H.Turner of Health Ministry of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Pediatric Rehabilitation Center of Congenital Craniofacial Abnormalities and Rhinolalia, Saint-Petersburg, Russian Federation

The aim of this study was to introduce the treatment concept of early maxillary orthopedics in complete unilateral cleft lip and palate patients and to quantify the maxillary morphological changes after presurgical alveolar molding using three-dimensional computer-assisted technologies.

Methods: This study included 60 patients with the mean age 5.53 days with complete unilateral cleft lip and palate who underwent two treatment protocols before primary cheiloplasty. In the first group, conventional approach of orthopaedic appliance fabrication was used. Physical alveolar molding appliances in the second group were created from virtual 3D computer designed models. The maxillary morphology was analyzed and differences in maxillary anthropometric measurements were recorded before and after treatment.

Results: Three - dimensionally assisted approach reduced surgical wait time by 2,5 weeks simplifying the process of appliance manufacturing. Highly significant maxillary arch differences were found ( $P<0,0001$ ) after early rehabilitation in cleft lip and palate patients in both groups.

Conclusion: Current digital technologies appear to be a promising and supportive tool for carrying out diagnostics and treatment in patients with congenital birth defects allowing vivid graphical 3D representation of all individual morphological variabilities in orofacial clefts.

**Keywords:** Presurgical *infant* orthopaedics, unilateral cleft lip and palate, CAD/CAM technologies.

**Authors**

M.I. Chernobrovkina

Tel.: +7 (921) 595-67-75

E-mail: tchernobrovik@mail.ru

**A.V. Silin, M.I. Chernobrovkina, M.B. Trushko, E.D. Chartorizskaya, E.S. Kerod** The application of three-dimensional modeling and computer-aided designing in cleft lip and palate // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 13–21.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА НА АГАРОЗЕ В ДИАГНОСТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ГЕМОГЛОБИНОПАТИЙ

О.Ю. Верлинский<sup>1</sup>, Ю.И. Жиленкова<sup>2</sup>, С.С. Бессмельцев<sup>3</sup>, А.В. Козлов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт репродуктивной генетики, Чикаго, США

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

<sup>3</sup> Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России

Изучены возможности электрофореза на агарозе в разных условиях («щелочной», «кислый», изоэлектрофокусирование) в первичной диагностике различных типов гемоглобинопатий у 62 пациентов (2-58 лет). С помощью электрофореза тип гемоглобинопатии был установлен у 58 (93,5%) пациентов из 62 обследованных, у кого на этапе скрининга было выявлено снижение MCV (<80 фл), MCH (<27 пг), индекс Менцера (<11,4) при концентрации железа и ферритина в сыворотке крови в пределах возрастных норм. Малая форма бета-талассемии была обнаружена у 54 пациентов, сочетание бета-талассемии и гемоглобинопатии D – у 1, H-гемоглобинопатия – у 1 и гемоглобинопатия C – у 1. У 4 пациентов из 62 изменений соотношений между фракциями гемоглобина по данным электрофореза выявлено не было, тогда как молекулярно-генетический анализ установил у них наличие мутаций бета-глобинового гена. Анализ электрофореграмм у 5 пациентов с установленной ранее большой формой бета-талассемии и у 1 пациента с серповидно-клеточной анемией подтвердил сложности выявления HbF с помощью электрофореза на агарозе.

**Ключевые слова.** Электрофорез, щелочной, кислый, изоэлектрофокусирование, агароза, гемоглобинопатии, талассемия, гемоглобин.

В результате глобальных миграционных процессов в мире, в том числе и в РФ, происходит распространение талассемий и других вариантов гемоглобинопатий в те регионы, для которых они ранее не были характерны [1, 2]. К настоящему времени во многих странах предложены различные алгоритмы лабораторного обследования больных на гемоглобинопатии [3,4,5]. В их основе многоступенчатый подход с использованием различных лабораторных технологий на каждом этапе. Как правило, на первом этапе используются отдельные эритроцитарные параметры и расчетные индексы [6,7,8]. На последующих – методы, обеспечивающие разделение фракций гемоглобина и их идентификацию. К ним относится электрофорез на различных носителях, в том числе на агарозе [9,10].

### Цель работы

Оценить возможности электрофореза на агарозе в первичной диагностике гемоглобинопатий в Санкт-Петербурге.

### Материал и методы

В исследование были включены 98 пациентов различных возрастных групп, находившихся на обследовании и лечении в СПб ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» и ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России». Пациенты

были распределены на две группы. Основную группу составили 62 человека: мужчины – 31, женщины – 31, возраст от 2 до 58 лет. Критериями включения служили:

1. Эритроцитарные параметры: MCV<80 фл, MCH<27 пг, индекс Менцера<11,4.

2. Биохимические показатели: концентрация железа и ферритина в сыворотке крови не ниже возрастных норм.

В группу сравнения были включены 30 пациентов с подтвержденной железодефицитной анемией: мужчины – 13, женщины – 17, возраст от 2 до 54 лет. Критерии включения в данную группу:

1. Эритроцитарные параметры: MCV<80 фл, MCH<27 пг, индекс Менцера>11,4.

2. Биохимические показатели: концентрация железа и ферритина в сыворотке крови ниже возрастных норм.

Отдельную подгруппу (для уточнения точности измерения Hb F) составили 5 человек с установленным диагнозом «большая форма бета-талассемии» и 1 пациент с серповидно-клеточной анемией (СКА).

Материалом для исследований служила венозная кровь, собранная в пробирки с КЗЭДТА в качестве антикоагулянта (Vacuette, GreinerBio-One, Австрия). Для приготовления гемолизата эритроциты дважды отмывали раствором хлорида натрия 9,0 г/л и добавляли лизирующий реактив производителя тест-систем, содержа-

щий Тритон X-100 (Helena BIOSCIENCES, Великобритания).

Фракции гемоглобина разделяли методом электрофореза на агарозе в «щелочных» (AlkalineHb), «кислых» (AcidHb) условиях и изоэлектрофокусирования (IEF) (система для электрофореза SAS1 и SAS2 Helena BIOSCIENCES, Великобритания). Электрофорез проводили на автоматизированной системе электрофореза SAS-1 Plus при соблюдении рекомендованных параметров:

1. AlkalineHb: 200 В, 30 мин., 25°C.
2. AcidHb: 60 В, 22 мин., 18°C.
3. IEF: 600 В, 30 мин., 15°C [10].

Гели окрашивали с помощью автоматизированной системы обработки гелей SAS-2. Идентификацию фракций проводили с использованием программного обеспечения «Platinum-3».

Использовали «отрезные» значения по данным производителя: Hb A2>3,7, Hb F>2%.

Мутации бета-глобинового гена определяли методом обратной гибридизации (коммерческий набор ViennaLabDiagnostics, Австрия).

### Результаты и их обсуждение

Как следует из представленных в таблице 1 данных, при проведении электрофореза в щелочных условиях из 62 пациентов у 54 (87%) выявлено увеличение Hb A2>3,7 % [от 4,2% до 7,7%, медиана – 5,1%]. У 1 пациента был обнаружен Hb H (5,6%). У 2 пациентов были обнаружены фракции: D,S (10,7%), C,A2 (10,3%). Для их идентификации был проведен электрофорез в кислых условиях, по результатам которого у 1 пациента был выявлен Hb D (10,3%) и у 1 – Hb C (11,3%).

При изоэлектрофокусировании (ИЭФ) из 62 пациентов у 50 (81%) выявлено увеличение Hb A2>3,7% [от 4,0% до 7,9%, медиана – 5,1%]. У 4 пациентов увеличение Hb A2>3,7% вместе

Таблица 1

### Распределение пациентов по группам по данным «щелочного», «кислого» электрофореза и изоэлектрофокусирования (n=62)

Форма гемоглобинопатии	AlkalineHb	AcidHb	IEF
Малая форма бета-талассемии (n=54) Hb A2 ↑	+	–	+
	n=54		n=50
Малая форма бета-талассемии (n=4) Hb A2↑и Hb F↑	–	–	+
			n=4
Малая форма бета-талассемии с Hb F (n=1) Hb A2 N, Hb F↑	–	–	+
Гемоглобинопатия D ( n=1) HbD	+1)	+	+
Гемоглобинопатия C (n=1) Hb C	+2)	+	+
Гемоглобинопатия H (n=1) Hb H	+	–	+
Мутация бета-глобинового гена, не подтвержденные электрофорезом на агарозе n=4	–	–	–
Всего 62	57		58

+ фракции обнаружены при данном виде электрофореза

- фракции не обнаружены при данном виде электрофореза

1) – обнаружены фракции со сходной подвижностью в геле в щелочных условиях: D,S

2) – обнаружены фракции со сходной подвижностью в геле в щелочных условиях: C,A2

с увеличением Hb F [от 9,0 до 12%, медиана – 10,9%] и у 1 пациента Hb F (7%) при Hb A2 (1,2%). Также у 1 пациента выявлен Hb H (7%), у 1 – Hb D (12%) и у 1 – Hb C (8,5%).

Таким образом, электрофорез на агарозе в разных условиях позволил установить тип гемоглобинопатии у 58 (93,5%) пациентов из 62 выявленных на этапе скрининга на основании критериев включения. Малая форма бета-талассемии (увеличение Hb A2>3,7%) была обнаружена у 54 пациентов, сочетание бета-талассемии и гемоглобинопатии D – у 1, H-гемоглобинопатия – у 1 и гемоглобинопатия C – у 1. Причем метод ИЭФ оказался чувствительнее к выявлению Hb F, чем «щелочной» электрофорез.

По данным молекулярно-генетического анализа мутации бета-глобинового гена были обнаружены у всех 62 пациентов, отобранных по критериям включения в основную группу, что подтвердило у них наличие гемоглобинопатии. Из них:

- у 58 пациентов по данным электрофореза на агарозе было зафиксировано изменение фракций;

- у 4 пациентов изменений по данным всех 3-х вариантов электрофореза выявлено не было.

В группе сравнения при разделении фракций гемоглобина были получены следующие данные: содержание Hb A колебалось в пределах от 97% до 98%, Hb A2 – от 1,7% до 3,5% (медиана 2,4%).

Поскольку чувствительность тест-систем не гарантирует точность измерения HbF при его концентрации менее 10% (Hb F при всех 3-х видах электрофореза на агарозе имеет сходную подвижность с Hb A и при низком содержании не отличим), мы оценили возможность его определения у 5 пациентов с установленной большой формой бета-талассемии и у 1 пациен-

та с СКА (табл. 2).

Как следует из представленных в таблице 2 данных, при высокой концентрации Hb F результаты всех типов разделения практических не отличаются.

Электрофорез гемоглобина в щелочных условиях обеспечивает выявление Hb A2 и основных аномальных форм гемоглобина (S, D, C, E), однако не позволяет их дифференцировать (подвижность Hb S не отличается от подвижности Hb D, подвижность Hb C – от подвижности Hb A2) (рис. 1).

Для их разделения (D/S, C/A2), используют гели, в которых разделение проводят в кислых условиях (рис. 2). В этом случае Hb S становится отличим от Hb D, а Hb C от Hb A2. Таким образом, путем сравнения профилей, полученных на щелочном и кислом гелях, нам удалось верифицировать фракции C, D и S.



Рис. 1. Электрофорез гемоглобина при pH 8,6 («щелочной»):

1,5 – Hb A+A2 (норма)

2 – Hb S

3, 6, 7 – Hb A+A2 ( HbA2)

4, 10 – Hb A+F+A2

8 – Hb H

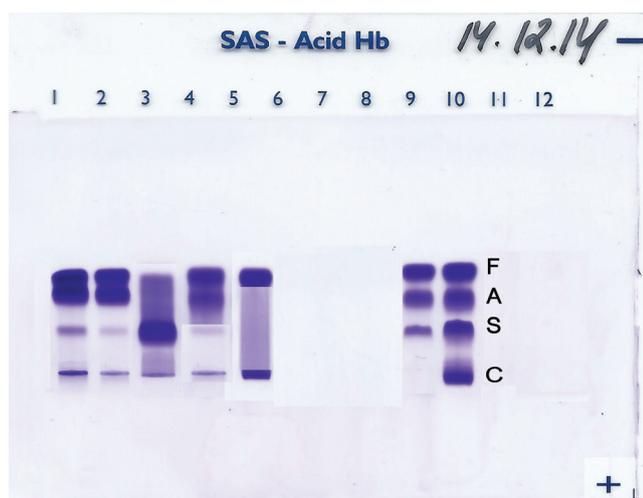
11 – смесь гемоглобинов (контрольная проба AFSA2)

12 – смесь гемоглобинов (контрольная проба AFSC)

Таблица 2

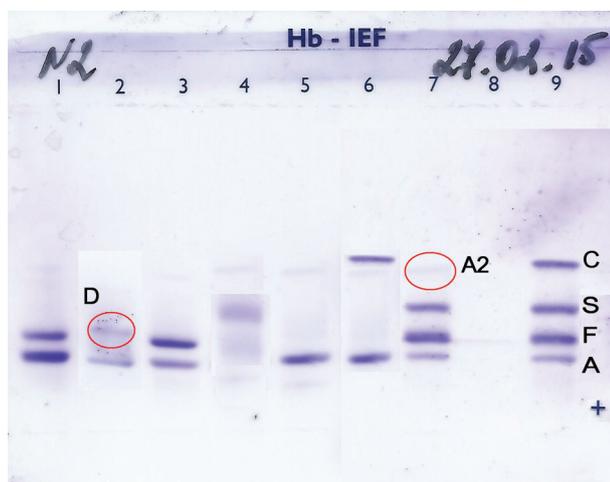
**Данные электрофореза гемоглобина на агарозе у пациентов с большой формой бета-талассемии и СКА**

Форма гемоглобинопатии	Типы Hb	AlkHb	Acid Hb	IEF
Большая форма бета-талассемии n=5	↑↑HbF	F (34,0-75,5%)	F (28,7-65,5%)	F (27,3-61,0%)
СКА n=1	Hb S	D/S=78% F=19,4%	S=79,7%	S=81,4% F=18,6%



**Рис. 2.** Электрофорез гемоглобина при pH 6,0-6,2 («кислый»):  
1, 2, 4 – Hb F+A  
3 – Hb S  
5 – Hb C  
9 – смесь гемоглобинов (контрольная проба SAF)  
10 – смесь гемоглобинов (контрольная проба CSAF)

При ИЭФ формы гемоглобина S, D, C, A и A2 имеют различную подвижность и отличимы друг от друга (рис.3). Чувствительность ИЭФ в отношении выявления Hb A2 сравнима с электрофорезом в щелочных условиях, однако в отношении Hb F несколько выше (за счет более четких полос на геле).



**Рис. 3.** Изоэлектрофокусирование  
1,3 – Hb A+F+A2  
2 – Hb D  
4 – Hb S  
5 – Hb A+A2 (↑Hb A2)  
6 – Hb C  
7 – смесь гемоглобинов (контрольная проба AFSA2)  
9 – смесь гемоглобинов (контрольная проба AFSC)

Полученные нами результаты указывают на то, что для выявления и установления типа гемоглобинопатии может использоваться, либо сочетание методов разделения гемоглобина в щелочных и кислых условиях, либо только ИЭФ. На наш взгляд, ИЭФ более удобен в использовании, поскольку позволяет сразу отличить основные формы гемоглобина (S, D, C, A2) без использования электрофореза в другой системе.

### Заключение

Таким образом, электрофорез в агарозном геле позволил нам подтвердить диагноз гемоглобинопатии у 93% пациентов, включенных в основную группу на основании результатов скринирующих параметров (эритроцитарные, биохимические показатели обмена железа, индекс Менцера), и его можно использовать для первичной диагностики гемоглобинопатий.

### Литература

1. Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Финогенова Н.А. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве. // Педиатрия. – 2009. – Том 87. – № 4. – С. 46-50.
2. Ryan K., Bain B.J., Worthington D., James J. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. // Br. J. of Haematology. – 2010. – V. 149. – P. 35-49.
3. Токарев Ю.Н. Гемоглобинопатии: географическое распространение, этиопатогенез, диагностика, принципы лечения и профилактика. // Тер. Архив. – 1998. – 60. – С. 62-66.
4. Abdullah Kutlar. Laboratory diagnosis of hemoglobinopathies. // XXXVIII. Ulusal Hematoloji Kongresi. Sickle Cell Center, Georgia Health Sciences University, USA. – 2012. – P. 107-111.
5. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia. Thalassemia international federation. – 2008. – P. 114.
6. Urrechaga E., Borque L., Escanero J.F. The role of automated measurement of RBC subpopulations in differential diagnosis of microcytic anemia and  $\beta$ -thalassemia screening // Hematopathology. – 2011. – V. 135. – P. 374-379.
7. School M., School M. Application of innovative hemocytometric parameters and algorithms for improvement of microcytic anemia discrimination. // Hematology Reports. – 2015. – V. 7. – P. 52-55.

8. Жиленкова Ю.И., Зенина М.Н., Козлов А.В., Бессмельцев С.С. Использование эритроцитарных индексов для скрининга бета-талассемии. // Медицинский алфавит. – 2015. – Том 3 (Современная лаборатория), № 11. – С. 60-63.
9. Комарова И.Н. Современные подходы к лабораторной диагностике гемоглобинопатий. // Детская больница. – 2009. – № 3. – С. 38-41.
10. Old J., Galanello R., Eleftheriou A. Prevention of Thalassaemias and other Haemoglobin Disorders. 2nd Edition. – 2013. – Vol 1. – P. 212.
11. Bain B.J. Haemoglobinopathy diagnosis. – Blackwell Publishing, 2012. – P. 314.

---

*Ю.И. Жиленкова*

*Тел.: +7 (904) 646-06-74*

*E-mail: yuliaismailovna@mail.ru*

**О.Ю. Верлинский, Ю.И. Жиленкова, С.С. Бессмельцев, А.В. Козлов** Использование электрофореза на агарозе в диагностике различных типов гемоглобинопатий // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 22–26.

## USE OF THE AGAROSE ELECTROPHORESIS IN THE DIAGNOSIS OF DIFFERENT TYPES OF HAEMOGLOBINOPATHIES

*O.J. Verlinsky<sup>1</sup>, Y.I. Zhilenkova<sup>2</sup>, S.S. Bessmeltsev<sup>3</sup>, A.V. Kozlov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Reproductive Genetics Institute, Chicago, USA

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Russian Research Institute of Hematology and Blood Transfusion

The possibilities of electrophoresis in agarose in different conditions (alkaline, acid, isoelectric focusing) for a primary diagnostics of different types of haemoglobinopathies in 62 patients (2-58 years old) were studied. Agarose electrophoresis has allowed to establish the type of haemoglobinopathies in 58 (93,5%) patients of the 62 identified in the screening stage on the basis of the following parameters: MCV (<80 fl), MCH (<27 pg), Mentzer index (<11,4), and normal age limits of iron and ferritin in serum. Beta-thalassemia minor was detected in 54 patients, the combination of beta-thalassemia and haemoglobinopathy D - 1, H-haemoglobinopathy - 1 and haemoglobinopathy C - 1. 4 patients didn't have changes on electrophoresis, but the molecular genetic analysis have confirmed the presence of mutations of beta-globin gene. Analysis electrophoregrams of 5 patients with a previous beta-thalassemia major and 1 patient with sickle cell disease has confirmed difficulty of identification HbF by electrophoresis on agarose.

**Key words.** Electrophoresis, alkaline, acid, isoelectric focusing, agarose, hemoglobinopathies, thalassemia, haemoglobin.

### Authors

*Y.I. Zhilenkova*

*Tel.: +7 (904) 646-06-74*

*E-mail: yuliaismailovna@mail.ru*

**O.J. Verlinsky, Y.I. Zhilenkova, S.S. Bessmeltsev, A.V. Kozlov** Use of the agarose electrophoresis in the diagnosis of different types of haemoglobinopathies // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 22–26.

## ДИНАМИКА ГЛОБАЛЬНОЙ И РЕГИОНАРНОЙ СОКРАТИМОСТИ ЛЖ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

А.Л. Титова, Е.И. Архипова, С.А. Сайганов

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

**Цель.** Оценка сократительной функции миокарда левого желудочка после операции прямой реваскуляризации миокарда на работающем сердце и стандартной методике коронарного шунтирования с искусственным кровообращением.

**Материалы и методы.** Обследовано 111 пациентов, которые в зависимости от метода коронарного шунтирования были распределены в 2 группы: «on-pump» и «off-pump», и каждая из них на 2 подгруппы: с Q-инфарктом миокарда и без. Эхокардиографическая оценка функции левого желудочка выполнялась в течение месяца после операции.

**Результаты.** Индекс нарушения локальной сократимости в послеоперационном периоде у пациентов с Q-инфарктом миокарда в группах «on-pump» и «off-pump» снижался с  $1,41 \pm 0,4$  до  $1,37 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ) и с  $1,45 \pm 0,21$  до  $0,41 \pm 0,2$  ( $p > 0,05$ ), соответственно. Достоверное увеличение фракции левого желудочка с  $54,7 \pm 9,8$  до  $57,0 \pm 7,9$  ( $p < 0,05$ ) наблюдалось только в подгруппе с Q-инфарктом миокарда.

**Заключение.** Улучшение регионарной и глобальной сократимости миокарда левого желудочка в раннем послеоперационном периоде происходит у пациентов с Q-инфарктом миокарда после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением.

**Ключевые слова:** реваскуляризация миокарда, фракция выброса, индекс нарушения локальной сократимости, ишемия миокарда.

### Введение

Основным методом хирургического лечения атеросклеротического поражения коронарных артерий служат операции коронарного шунтирования. Во всем мире ежегодно выполняется до 850000 подобных оперативных вмешательств и среди них с каждым годом все больше проводится операций без использования искусственного кровообращения [1]. Несмотря на накопленный опыт этих операций, до сих пор сохраняются противоречия в подходах к выбору способа реваскуляризации. Важными критериями в определении целесообразности того или иного способа реваскуляризации могут быть динамика количественных показателей глобальной и локальной сократимости миокарда после восстановления коронарного кровотока [2].

**Целью** нашего исследования явилась оценка динамики глобальной и локальной сократимости ЛЖ в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования.

### Материалы и методы

Обследовано 111 пациентов ИБС, которым в период с 2011 по 2014 гг. в СЗГМУ им. И.И. Мечникова было выполнено коронарное шунтирование. Все пациенты имели показания для операции реваскуляризации на открытом

сердце. В первую группу вошли 63 человека со средним возрастом  $62,2 \pm 7,9$  года, прооперированных на работающем сердце («off-pump»). Вторую составили 48 больных (средний возраст  $64,8 \pm 7,7$  года), у которых оперативное лечение проводили в условиях искусственного кровообращения («on-pump»). В обеих группах преобладали пациенты мужского пола. Достоверно по полу и возрасту группы между собой не отличались ( $p > 0,05$ ). Как видно из таблицы 1, по клинико-anamnestическим данным пациенты обеих групп также были сопоставимы.

Таблица 1

### Общая характеристика обследованных больных ИБС

Показатели	Группа «off-pump» (n=63)	Группа «on-pump» (n=48)
Постинфарктный кардиосклероз	35 (55,56 %)	24 (50%)
Стенокардия напряжения, ФК		
I	1 (1,58%)	0
II	27 (42,9%)	15 (31,2%)
III	25 (39,7%)	26 (54,2%)
IV	4 (6,3%)	7 (14,6%)

Окончание таблицы 1

Показатели	Группа «off-pump» (n=63)	Группа «on-pump» (n=48)
Безболевая ишемия	6 (9,5%)	0
Наличие инфаркта миокарда в анамнезе		
Один	39 (61,9%)	25(52,1%)
Два	11 (17,5%)	9 (18,7%)
Три	2 (3,2%)	1(2,1%)
Сердечная недостаточность, ФК ( NYHA)		
1	4 (6,4%)	1 (2,08%)
2	50 (79,4%)	44 (91,7%)
3	9 (14,3%)	3(6,3%)

Достоверных различий по количеству и локализации инфаркта миокарда (ИМ), функциональным классам (ФК) стенокардии и сердечной недостаточности установлено не было. Клиническая картина ИБС до поступления в стационар чаще всего была представлена приступами стенокардии напряжения III ФК (в 1 группе – 39,7%, во 2-й группе – 54,2 %) и II ФК (в 1 группе – 42,9%, во второй – 31,2%) (по классификации Канадского общества кардиологов – CCS). Из сопутствующей патологии с высокой частотой встречалась артериальная гипертензия: 92,06% случаев в первой и 95,8% – во второй группах. При анализе факторов риска развития ИБС выявлено, что с равной частотой встречались и сахарный диабет 30,2% и 31,2%, курение 63,8% и 47,9%, соответственно, ( $p>0,05$ ). По наличию хронических неспецифических заболеваний легких, мультифокального атеросклероза, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта группы достоверно не различались.

При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) для анализа состояния миокарда, оценки систолической функции сердца определяли стандартные показатели: конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), рассчитывали фракцию выброса (ФВ), митрально-септальную сепарацию (EPSS), индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) и наличие зон нарушения кинетики стенок ЛЖ. Объемы и фракцию выброса ЛЖ рассчитывали по модифицированному методу Симпсона (суммация дисков). Регионарная сократимость оценивалась по 16-сегментарной модели, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии (ASE).

## Результаты

По ЭхоКГ-данным перед оперативным лечением пациенты обеих групп значимо не отличались (табл. 2). Средняя ФВ ЛЖ у больных, вошедших в 1-ю группу, была  $58,1\pm 8,4\%$ , во 2-й группе пациенты имели среднюю ФВ ЛЖ  $60,8\pm 9,4\%$ ,  $p>0,05$ . Различие между группами по объемным показателям ЛЖ также было не достоверным (см. табл. 2).

Таблица 2

### Предоперационные эхокардиографические показатели в группах сравнения (n=111)

Показатель	Группа «off-pump» (n=63)	Группа «on-pump» (n=48)	p
КДО ЛЖ, мл	$115,4\pm 32,3$	$103,9\pm 31,3$	$>0,05$
КСО ЛЖ, мл	$48,6\pm 23,8$	$42,1\pm 23,6$	$>0,05$
ФВ ЛЖ, %	$58,1\pm 8,4$	$60,8\pm 9,4$	$>0,05$
ИНЛС, баллы	$1,25\pm 0,3$	$1,21\pm 0,3$	$>0,05$

**Примечание:**  $p<0,05$  – различия достоверны.

Исходно нарушение регионарной сократимости в группах существенно не различалось. Даже через месяц наблюдения вне зависимости от применяемой методики коронарного шунтирования не наблюдалось достоверного улучшения ИНЛС. В группе на работающем сердце уменьшение этого показателя произошло с  $1,25\pm 0,3$  до  $1,24\pm 0,3$ , а в группе с ИК –  $1,21\pm 0,3$  до  $1,19\pm 0,3$ ,  $p>0,05$ .

У больных с перенесенным ИМ с зубцом Q нарушения локальной сократимости левого желудочка в виде зон гипо- и акинезии более чем в 2-х сегментах ЛЖ сопровождалась умеренным ухудшением его глобальной сократимости со снижением фракции выброса до  $50,5\pm 8,78\%$ , повышением КДО до  $135,91\pm 29,8$  мл и КСО до  $66,79\pm 22,6$  мл.

В ходе исследования было выявлено, что изменения локальной сократимости ЛЖ в раннем послеоперационном периоде наблюдаются преимущественно у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом – в 27,9%, по сравнению с пациентами без ИМ – в 9,9%,  $\chi^2=11,7$ ;  $p<0,01$  (табл. 3).

Появление в раннем послеоперационном периоде дополнительных зон нарушения кинетики миокарда в виде гипокинезии сопровождалось достоверным повышением ИНЛС с  $1,27\pm 0,4$  до  $1,4\pm 0,4$  балла ( $p<0,05$ ), однако, без существенного снижения ФВ ( $58,0\pm 10,9$  и  $56,7\pm 10,8\%$  соответственно;  $p>0,05$ ). Новые участки нарушения регионарной сократимости встречались в 2 раза чаще в группе «on-pump», чем в группе «off-pump», 14

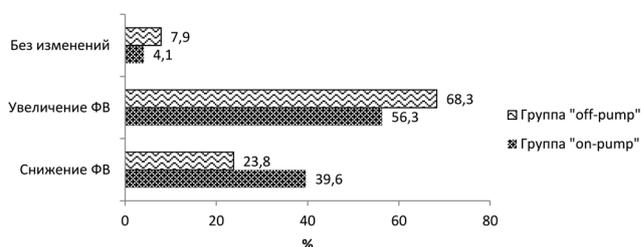
## Динамика ИНЛС у пациентов в зависимости от наличия инфаркта миокарда

Сроки	С Q-ИМ		Без ИМ и не Q-ИМ	
	Группа «off-pump» (n=35)	Группа «on-pump» (n=24)	Группа «off-pump» (n=28)	Группа «on-pump» (n=23)
До операции	1,45±0,2	1,41±0,4	1,0	1,0
Через 3 дня	1,46±0,2	1,45±0,4*	1,04±0,1	1,04±0,1*
Через 2 недели	1,43±0,3	1,38±0,4*	1,04±0,1	1,03±0,1*
Через 1 месяц	1,41±0,2	1,37±0,4*	1,03±0,1	1,01±0,1

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  достоверная разница по сравнению со значениями до операции.

(29,17%) против 8 (12,7%);  $\chi^2=5,7$ ;  $p < 0,05$ . Вероятно, исключение ИК уменьшает вероятность реперфузионного повреждения миокарда [1]. При этом более подвержены явлениям стэннинга были пациенты с постинфарктным кардиосклерозом – 14 (23,7%), без ИМ – 3 (5,7%);  $\chi^2=5,5$ ;  $p < 0,05$ . К первому месяцу после оперативного вмешательства отмечено существенное улучшение регионарной сократимости (уменьшение зон асинергии) в виде перехода гипокинеза части сегментов ЛЖ в нормокинез (18 пациентов) в обеих группах сравнения. Однако достоверное улучшение регионарной сократимости миокарда ЛЖ по сравнению с данными до оперативного лечения продемонстрировали пациенты с Q-ИМ в анамнезе после операции в условиях искусственного кровообращения. ИНЛС в данной подгруппе снижался с  $1,41 \pm 0,4$  до  $1,37 \pm 0,4$ ;  $p < 0,05$ . Данная тенденция, вероятно, объясняется частичным восстановлением перфузии жизнеспособного исходно гибернированного миокарда и исчезновением стэннинга, присутствовавшего в раннем послеоперационном периоде [3].

Как видно из рисунка 1, после выполнения АКШ на работающем сердце происходило более раннее и значительное увеличение показателей сократительной способности миокарда ЛЖ по сравнению с пациентами, прооперированными в условиях ИК. К первому месяцу наблюдения замечено увеличение ФВ ЛЖ у 43 человек (68,2%) в первой группе и у 27 (56,2%) во второй. Снижение ФВ наоборот преобладало у пациентов группы с ИК 19 (39,6%) против 15 (23,8%) в группе без ИК, что оказалось достоверно ниже ( $p < 0,05$ ). Без изменений общая сократимость осталась у 5 (7,9%) пациентов группы «off-pump» и у 2 (4,1%) в группе «on-pump» ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 1.** Динамика фракции выброса до операции и через 1 месяц в группах сравнения

Данные, представленные в таблице 4, свидетельствуют о незначительных изменениях объемов полости ЛЖ после операции по сравнению с исходными значениями в обеих группах пациентов. В группе больных, прооперированных «on-pump», фракция выброса ЛЖ, как и геометрические показатели, достоверно не претерпела существенных изменений. Однако, у больных первой группы, было установлено улучшение глобальной сократимости ЛЖ. После операции в условиях «off-pump» ФВ немного, но достоверно повышалась с  $58,1 \pm 8,4$  до  $60,4 \pm 8,3\%$ , ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в послеоперационном периоде установлено уменьшение показателей КДО ЛЖ с  $115,4 \pm 32,3$  до  $105,2 \pm 27,2$  мл ( $p < 0,05$ ). Положительная динамика наблюдалась и со стороны КСО. Показатель снижался с  $48,6 \pm 22,1$  до  $42,7 \pm 18,1$  ( $p < 0,05$ ). Уменьшение конечного диастолического и систолического объемов в динамике после оперативного лечения в сравнении с исходными данными регистрировалась и в группе пациентов, прооперированных «on-pump», но была менее выраженной. Было установлено достоверное уменьшение КСО с  $42,1 \pm 23,6$  мл до  $38,6 \pm 22,5$  мл, ( $p < 0,05$ ) к первому месяцу при уменьшении КДО с  $103,9 \pm 31,4$  мл до  $97,0 \pm 29,2$  мл ( $p < 0,05$ ). Фракция выброса

при этом достоверно не возростала с  $60,8 \pm 9,4\%$  до  $61,9 \pm 8,2\%$  ( $p > 0,05$ ).

Для сопоставления полученных результатов по динамике ИНЛС и ФВ мы оценили динамику ФВ у пациентов с наличием Q-ИМ в анамнезе и без.

Согласно полученным результатам, ФВ левого желудочка через 1 месяц достоверно выросла у больных, перенесших ИМ с зубцом Q, тогда как в группе пациентов без истории ИМ или с анамнезом ИМ без зубца Q, обозначилась лишь тенденция к увеличению ФВ. Анализ объемных показателей после коронарного шунтирования показал более выраженные изменения в группе больных также с постинфарктным кардиосклерозом (табл. 5). Приведенные данные позволяют предположить наличие большего количества зон гибернирующего миокарда у пациентов с Q-ИМ в анамнезе. Благодаря реваскуляризации эти участки восстанавливают свою кинетику, что обеспечило у больных данной подгруппы более выраженное улучшение сократительной функции ЛЖ.

Следует отметить, что нарушение локальной сократимости ЛЖ менее чем в 2-х сегментах не сопровождалось снижением ФВ, повышением КДО и КСО, что согласуется с литературными данными ряда авторов [4].

Ухудшение регионарной сократимости у пациентов с использованием ИК сразу после оперативного вмешательства, вероятно, связана с патогенетической ролью кислородных радикалов в дисфункции миокарда после глобальной ишемии в условиях кардиоплегической остановки сердца. Полноценное восстановление функции миокарда, спасенного реперфузией, может не наблюдаться в первые дни. Несколько дней и недель могут потребоваться до стабилизации сократимости [5]. В связи с этим, ряд авторов отдает предпочтение коронарному шунтированию на работающем сердце с целью меньшей вероятности послеоперационного стенирования миокарда [6]. Интересен тот факт, что согласно проведенному нами исследованию, достоверное улучшение локальной сократимости миокарда ЛЖ, несмотря на более выраженные явления стенинга в раннем послеоперационном периоде, было выявлено в группе «on-pump» у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом уже к первому месяцу наблюдения, что, вероятно, связано с полнотой реваскуляризации при использовании стандартной методики коронарного шунтирования [7-9].

### Заключение

Положительная динамика структурно-функционального состояния сердца у больных ише-

Таблица 4

### Динамика основных эхокардиографических показателей в группах сравнения (n=111)

Показатели	Группа «off-pump» (n=63)		Группа «on-pump» (n=48)	
	До операции	Через 1 мес	До операции	Через 1 мес
ФВ, %	58,1±8,4	60,4±8,3*	60,8±9,4	61,9±8,2
КДО ЛЖ, мл	115,4±32,3	105,2±27,2*	103,9±31,4	97,0±29,2*
КСО ЛЖ, мл	48,6±22,07	42,7±18,07*	42,1±23,7	38,6±22,5*

**Примечание:**  $p < 0,05$ , \* – ( $p$  – уровень значимости по сравнению с исходным состоянием, дисперсионный анализ по Фридману)

Таблица 5

### Динамика основных эхокардиографических показателей в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе

Показатели	Q-ИМ (n=59)		Без ИМ и не Q-ИМ (n=52)	
	До операции	Через 1 мес	До операции	Через 1 мес
ФВ, %	54,7±9,8	57,0±7,9*	63,7±4,1	65,7±5,8
КДО, мл	122,6±33,9	111,3±29,9*	95,2±25,3	90,8±21,8*
КСО, мл	55,7±24,3	49,5±22,2*	34,2±17,8	31,2±11,8

**Примечание:**  $p < 0,05$ , \* – ( $p$  – уровень значимости по сравнению с исходным состоянием, дисперсионный анализ по Фридману).

мической болезнью сердца после коронарного шунтирования происходят вне зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда, однако степень их выраженности различна у пациентов с Q-инфаркта миокарда и без него. При этом улучшение сегментарной и глобальной сократимости миокарда преобладает у пациентов с перенесенным Q-инфарктом миокарда, особенно при операциях с применением искусственного кровообращения.

### Литература

1. Бокерия, Л.А. Сравнительная оценка результатов применения координационно-навигационной системы для определения качества коронарных анастомозов / Л.А. Бокерия, А.А. Магомедов, Д.Е. Мусин // *Анналы хирургии*. – 2012. – № 1. – С. 30.
2. Шахов, Б.Е. и др. Оценка степени реваскуляризации миокарда у больных с ишемической болезнью сердца / Б.Е. Шахов, Е.Б. Шахова, Е.Г. Шарабрин [и др.] // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2008. – № 16. – С. 31.
3. Бокерия, Л.А. Результаты операций реваскуляризации миокарда на работающем сердце и аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением у больных с инфарктом миокарда / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекян,

Ю.И. Бузиашвили // *Клиническая физиология кровообращения*. – 2008. – № 1. – С. 16-23.

4. Честухин, В.В. Может ли фракция выброса быть мерой оценки эффективности реваскуляризации миокарда. / С.Г. Колчанова, А.М. Найдич и др. // *Журнал Сердечная Недостаточность*. – 2005. – № 2. – С. 62-65.

5. Бокерия, Л.А. Природа и клиническое значение «новых ишемических синдромов» / Л.А. Бокерия, И.Н. Чичерин // – М. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. С. 302.

6. Mestres, C. Call for participation in the Fourteen Razi Research Festival on Medical Sciences // C. Mestres, A. Colli, J. Aramendi / *The Journal of Tehran university Heart Center* – 2008. – С. 128.

7. Ando, H. Effect of coronary bypass grafting onto the site of old myocardial infarction and the recovery of cardiac function / H. Ando [et al.] // *Vascular*. – 1998. – Т. 6. – № 5. – С. 511-519.

8. Darwazah, A.K. Myocardial revascularization using on-pump beating heart among patients with left ventricular dysfunction / A.K. Darwazah [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2010. – Vol. 10. – P. 109.

9. Hussain, R. Haemodynamic Stability During Off-Pump Coronary Bypass Grafting: Apical Suction Vs. Deep Pericardial Suture / R. Hussain, A. Mannan, S.Y. Ali // *World Applied Sci J.* – 2011. – Vol. 15, № 9. – P. 1206-10.

С.А. Сайганов

Тел.: +7 (812) 303-50-01

E-mail: [Sergey.Sayganov@szgmu.ru](mailto:Sergey.Sayganov@szgmu.ru)

А.Л. Титова, Е.И. Архипова, С.А. Сайганов Динамика глобальной и регионарной сократимости ЛЖ у пациентов после аортокоронарного шунтирования // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 27–32.

## DYNAMICS OF LEFT VENTRICLE THE GLOBAL AND SEGMENTAL CONTRACTILITY AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY

A.L. Titova, E.I. Archipova, S.A. Sayganov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**Aim.** To assess the changes of the global and segmental contractility after direct myocardial revascularization on the beating heart and without cardiopulmonary bypass.

**Material and methods.** The study included 111 patients after coronary artery bypass surgery. Patients were randomized into 2 groups: «off-pump» and «on-pump», each of which were divided into subgroup: with Q-wave infarction and without. Echocardiographic assessment of LV function parameters was performed a month after surgery.

**Results.** Postoperative wall motion score indices in patients with Q-wave infarction of «on-pump» and «off-pump» groups were decrease from  $1,41 \pm 0,4$  to  $1,37 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ) and from  $1,45 \pm 0,21$  to  $0,41 \pm 0,2$  ( $p > 0,05$ ), respectively. The left ventricle ejection fraction were increase from  $54,7 \pm 9,8$  to  $57,0 \pm 7,9$  ( $p < 0,05$ ) only in Q-wave infarction subgroup.

Conclusion. The improvement of contractile function after revascularization come faster in patients with Q-wave infarction undergoing direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass.

**Key words:** myocardial revascularization, cardiopulmonary bypass, wall motion score index, myocardial ischemia.

**Authors**

S.A. Sayganov

Tel.: +7 (812) 303-50-01

E-mail: Sergey.Sayganov@szgmu.ru

**A.L. Titova, E.I. Archipova, S.A. Sayganov** Dynamics of left ventricle the global and segmental contractility after coronary artery bypass graft surgery // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 27–32.

## ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С КАРДИАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ X

*О.В. Захарова, С.А. Болдуева, И.А. Леонова, В.Б. Петрова, А.В. Кечерукова*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

**Материалы и методы:** Обследовано 60 пациентов, у которых на основании клинико-лабораторного обследования, включающего оценку характера болевого синдрома в грудной клетке (ангинозно-подобные боли), данные коронарографии (отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий), положительного нагрузочного теста (тредмил), позитронно – эмиссионной томографии миокарда с функциональными пробами (холодовая проба, проба с дипиридамолом), наличия дисфункции эндотелия по данным периферической артериальной тонометрии (РАТ) на приборе Endo – РАТ2000, был диагностирован кардиальный синдром X (КСХ). Для оценки качества жизни (КЖ) пациентов использовался Сиэтлский опросник качества жизни (SAQ). Все пациенты были разделены на 2 группы. 1 группа (30 человек) получали базисную медикаментозную терапию стенокардии напряжения, включающую антиагреганты, бета-адреноблокаторы, статины. 2 группа (30 человек) получала базисную терапию, а также – триметазидин 35 мг 2 раза в день. Через 3 месяца наблюдения пациентам повторно был выполнен нагрузочный тест (тредмил), проведена оценка КЖ с помощью SAQ, а также клиническая оценка функционального класса (ФК) стенокардии напряжения.

**Результаты:** Положительный нагрузочный тест после лечения в 1 группе наблюдался у 90% больных, во 2 группе у 66% больных. По данным SAQ: значения по шкале PL (ограничение физических нагрузок) после лечения в 1-ой группе составили 51,4%, во 2-ой группе – 80%; значения по шкале AS (стабильность стенокардии) после лечения в 1-ой группе составили 68,1%, во 2-ой группе – 94%; значения по шкале AF (частота приступов стенокардии) после лечения в 1-ой группе составили 72,1%, во 2-ой группе – 93%; значения по шкале TS (удовлетворенность лечением) после лечения в 1-ой группе составили 73,2%, во 2-ой группе – 90%; значения по шкале DP (отношение к болезни) после лечения в 1-й группе составили 62,3 %, во 2-ой группе – 88%.

**Выводы:** Добавление триметазида к базисной терапии у больных с КСХ улучшает показатели нагрузочной пробы и качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** кардиальный синдром X, нагрузочный тест, качество жизни, триметазидин.

### Актуальность

Стенокардия напряжения, подтвержденная наличием ишемических изменений на ЭКГ при выполнении стресс-теста, несмотря на отсутствие признаков атеросклероза в субэпикардальных коронарных артериях (КА) по данным коронарографии (КАГ) с 1973 г. по предложению канадского кардиолога Н.С. Кемп называется «кардиальный синдром X (КСХ)» [1]. В настоящее время, несмотря на существование различных взглядов на патогенез данного заболевания, все большее число авторов склоняется к тому, что в основе КСХ лежат микроваскулярные нарушения, приводящие к истинной ишемии миокарда [5], а указанная патология является одной из форм ишемической болезни сердца (ИБС) (ESC 2013) [2].

Медикаментозное лечение КСХ, согласно европейским рекомендациям (ESC, 2013), включает препараты, традиционно используемые при ИБС: бета-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция, статины [2]. Однако, как показывают данные литературы, эта терапия мало эффективна при КСХ; физическая активность у пациентов остается

ограниченной, а КЖ низким. Поэтому возникает необходимость поиска других препаратов для лечения данной патологии. В литературе приводятся данные об использовании ксантинов, никорандила, миокардиальных цитопротекторов [10].

В последние десятилетия среди миокардиальных цитопротекторов особое место занимает триметазидин (ТР). Доказано, что ТР оказывает антиангинальный эффект, улучшает показатели нагрузочного теста, увеличивает фракцию выброса левого желудочка у больных с ИБС вследствие атеросклероза КА [7-8]. Кроме того, по данным некоторых исследований, ТР уменьшает степень выраженности дисфункции эндотелия, а также оказывает противовоспалительный эффект [6]. Однако работ, посвященных изучению эффективности данного препарата у пациентов с КСХ, крайне мало, а их результаты противоречивы [3-4].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияния терапии триметазидином на качество жизни и показатели нагрузочных проб у больных с КСХ.

### Материалы и методы

В исследование было включено 60 больных, из них 7 (11,6%) мужчин и 53 (88,3%) женщин. Большинство женщин 47 человек (88,6%) были в постменопаузе. Обследованные пациенты были в возрасте от 48 до 73 лет, средний возраст –  $58,4 \pm 6,5$  лет.

Критерии включения в исследование: болевой синдром в грудной клетке (ангинозно-подобные боли), отсутствие изменений в КАГ при диагностической КАГ, положительный нагрузочный тест (тредмил), наличие эндотелий-зависимой вазодилатации по данным позитронно-эмиссионной томографии миокарда с функциональными пробами (холодовая проба, проба с аденозином), дисфункции эндотелия по данным РАТ. Критериями исключения из исследования являлись: сахарный диабет, клапанные пороки сердца, гипертрофия левого желудочка любого генеза, кардиомиопатии, полная блокада левой ножки пучка Гиса, системные заболевания соединительной ткани, наличие мышечных мостиков по данным КАГ.

Все больные случайным методом с помощью запечатанных конвертов были разделены на 2 группы. 1-я (основная) группа пациентов (30 человек) получала базисную медикаментозную терапию, включающую бета-блокаторы, статины, нитраты

по требованию, а также дополнительно триметазидин (Предуктал МВ, Servier) 35 мг 2 раза в день. 2-я группа (контрольная) (30 человек) получала базисную терапию. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, классу стенокардии (табл. 1). До начала лечения в обеих группах был период «отмывки» (1 неделя), в течение которого больные не получали медикаментозной терапии и использовали только нитропрепараты по требованию.

Для оценки качества жизни пациентов использовался Сиэтлский опросник качества жизни (SAQ) [9], состоящий из 19 вопросов, которые разделяются на 5 шкал: PL (Physical Limitation) – шкала ограничения физических нагрузок, AS (Angina Stability) – шкала стабильности стенокардии, AF (Angina Frequency) – шкала частоты приступов стенокардии, TS Treatment Satisfaction) – шкала удовлетворенности лечением, DP (Disease Perception) – шкала отношения к болезни. Результаты по всем 5 шкалам опросника SAQ измеряются в процентах: чем больше значение, тем выше качество жизни.

Нагрузочный тест на тредмиле под контролем ЭКГ выполнялся по протоколу Bruce или MOD Bruce на приборе GE Cardio Soft T2100. Всем пациентам перед исследованием была отменена антиангинальная терапия (β-блокаторы, нитраты). Оценка критериев прекращения

Таблица 1

### Характеристика обследованных больных до начала лечения

Признак	Группа 1 основная (n=30)	Группа 2 контрольная (n=30)	p
Мужчины	4 (13,3%)	3 (10%)	p>0,05
Женщины	26 (86,6%)	27 (90%)	p>0,05
Средний возраст	$58,4 \pm 6,5$	$57,3 \pm 6,37$	p>0,05
Стенокардия напряжения II ф.кл.	(n=12) 40%	(n=11) 36,7%	p>0,05
Стенокардия напряжения III ф.кл.	(n=18) 60%	(n=19) 63,3%	p>0,05
Показатели нагрузочного теста до лечения			
Общее время тредмил-теста (мин)	$5,15 \pm 1,41$	$5,41 \pm 1,35$	p>0,05
Время до появления депрессии ST во время тредмил-теста (мин)	$3,54 \pm 1,21$	$3,7 \pm 1,17$	p>0,05
METS во время тредмил-теста	$4,45 \pm 0,87$	$4,49 \pm 0,84$	p>0,05
Время восстановительного периода (мин) во время тредмил-теста	$4,35 \pm 0,73$	$4,43 \pm 0,78$	p>0,05
ЧСС исходное (уд/мин)	$77,8 \pm 10$	$79 \pm 8$	p>0,05
ЧСС max (уд/мин)	$130 \pm 7$	$131 \pm 7$	p>0,05
max прирост ЧСС %	$52 \pm 13$	$53 \pm 10$	p>0,05
Двойное произведение	$23803 \pm 1970$	$23445 \pm 1575$	p>0,05

нагрузочной пробы производилась при регистрации на ЭКГ в двух смежных отведениях и более горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента  $ST \geq 1,0$  мм [2]. Выполненную нагрузку оценивали в метаболических единицах (METS). Для оценки переносимости физической нагрузки, интенсивности болевого приступа и выраженности нагрузки использовалась шкала Борга.

Через 3 месяца наблюдения пациентам повторно был выполнен нагрузочный тест, проведена оценка качества жизни с помощью SAQ, а также клиническая оценка ФК стенокардии напряжения.

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc. 1984-2001). Средние величины (M) приведены с учетом стандартного отклонения (SD). В случае отличного от нормального распределения результаты приводились в виде медианы и интерквартильных интервалов [25%; 75%]. Достоверная значимость при сравнении двух независимых групп была выполнена с помощью критерия Стьюдента (t-критерия) или Манна-Уитни. При сравнении двух зависимых групп использовались критерий Стьюдента или критерий знаков, соответственно. Статистически достоверными считались полученные результаты при  $p < 0,05$ .

### Результаты

До начала лечения при клинической оценке выраженности стенокардии в обеих группах больные одинаково часто (табл. 1) описывали ангинозные боли на уровне стенокардии напряжения II и III ФК, стенокардия I и IV ФК не отмечена ни у одного обследованного пациента. Качество жизни, согласно данным опросника SAQ, до начала терапии было низким в обеих группах.

Через 3 месяца после начала лечения у пациентов контрольной группы ФК стенокардии остался прежним: стенокардия на уровне II ФК отмечалась у 36,7% больных, на уровне III ф.кл. – у 63,3%. В то же время у 40% больных основной группы наблюдалась стенокардия напряжения II ФК, 60% – I ФК, стенокардии III ФК зарегистрировано не было. ТР переносился пациентами хорошо, побочных реакций зарегистрировано не было.

Если исходно у всех обследованных больных был положительный нагрузочный тест, который являлся одним из критериев включения в иссле-

дование, то на фоне терапии в основной группе нагрузочный тест через 3 мес. был оценен как положительный у 66% больных, в контрольной группе – у 90% больных ( $p < 0,05$ ).

Исходно, как представлено в таблице 1, у пациентов основной и контрольной групп не было различий в таких показателях, как общее время выполнения нагрузочного теста, время до появления депрессии ST, объем нагрузки и другие.

При анализе отдельных показателей нагрузочного теста через 3 мес. терапии оказалось, что в основной группе достоверно увеличилось общее время проведения нагрузочного теста с  $5,15 \pm 1,41$  до  $10,7 \pm 1,4$  мин, а также время до появления депрессии сегмента ST с  $3,54 \pm 1,21$  до  $8,94 \pm 1,35$  мин ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе данные значения на фоне проводимой терапии остались практически без изменений (табл. 2). Выполненная нагрузка, выраженная в метаболических единицах (METS), у пациентов, принимающих ТР, возросла с  $4,4 \pm 0,9$  до  $8,2 \pm 0,6$  METS. В группе контроля также было достигнуто повышение данного показателя с  $4,49 \pm 0,84$  до  $5,04 \pm 0,96$  METS ( $p < 0,05$ ), однако, увеличение было не столь значительным, как в основной группе.

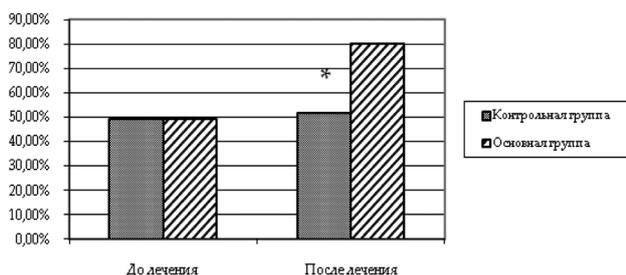
До начала лечения переносимость физической нагрузки во время проведения нагрузочной пробы по бальной системе шкалы Борг была низкой в обеих группах. Однако на фоне лечения в группе пациентов, принимающих ТР, отмечалось значимое улучшение показателей. Так, в этой группе «несколько тяжелую» и «умеренную» нагрузку описывали 10% и 6,6% больных, соответственно; 40% пациентов отмечали, что интенсивность нагрузки «легкая» и «очень легкая». В контрольной группе переносимость физических нагрузок также несколько улучшилась, но 40% больных описывали нагрузку как «несколько тяжелую», 16% – «тяжелую», а 10% – «очень тяжелую».

По данным оценки КЖ с помощью опросника SAQ через 3 месяца после лечения в контрольной группе достоверного увеличения значений по шкале PL по сравнению с результатами до терапии не отмечалось. В основной группе после терапии показатели статистически достоверно возросли с 49% до 80% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Результаты по шкале AS в контрольной группе также достоверно не увеличились после лечения. В группе пациентов, получающих ТР, после 3 месяцев лечения значения по шкале AS достоверно увеличились с 50,4% до 94%, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). В группе

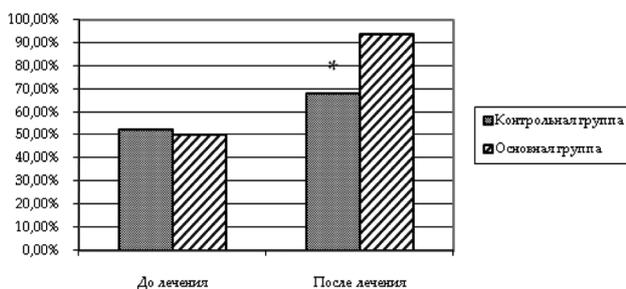
## Выраженность стенокардии и показатели нагрузочного теста после лечения

Признак	Группа 1 основная (n=30)	Группа 2 контрольная (n=30)	p
Стенокардия напряжения I ф.кл.	(n=18) 60%	0 %	p<0,05
Стенокардия напряжения II ф.кл.	(n=12) 40%	(n=11) 36,7%	p<0,05
Стенокардия напряжения III ф.кл.	0%	(n=19) 63,3%	p<0,05
Общее время теста	10,7±1,4	6,0 ±2,1	p<0,05
Время до появления депрессии ST METS	8,94±1,35	3,78±1,33	p<0,05
Время восстановительного периода	3,23 [3,16;3,37]	4,12 [3,32;4,51]	p<0,05
ЧСС исходное (уд/мин)	78,17±7,61	78,17±7,34	p>0,05
ЧСС max (уд/мин)	145,8±2,9	130,2±6,8	p<0,05
max прирост ЧСС %	67±8,2	52±10,4	p<0,05
САД min	133±7	133±8	p>0,05
ДАД min	81±6	85±7	p>0,05
САД max	187,8±9,6	180±10,0	p<0,05
ДАД max	86±6	90±7	p>0,05
ДП	27385±1591	23416±1578	p>0,05



\* p<0,05 при сравнении с данными до лечения

**Рис. 1.** Влияние лечения триметазидином на показатели шкалы PL (ограничение физических нагрузок) опросника SAQ у больных с КСХ

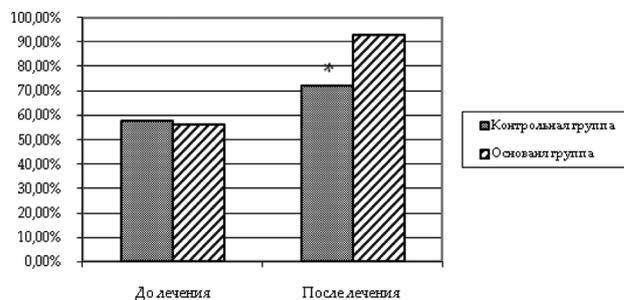


\* p<0,05 при сравнении с данными до лечения

**Рис. 2.** Влияние лечения триметазидином на показатели шкалы AS (стабильность стенокардии) опросника SAQ у больных с КСХ

контроля показатели шкалы AF через 3 месяца после лечения увеличились с 57,6% до 72,1%. Однако, в основной группе результат стал достоверно выше и возрос с 56,2% до 93% по сравнению с исходными данными (p<0,05) (рис. 3).

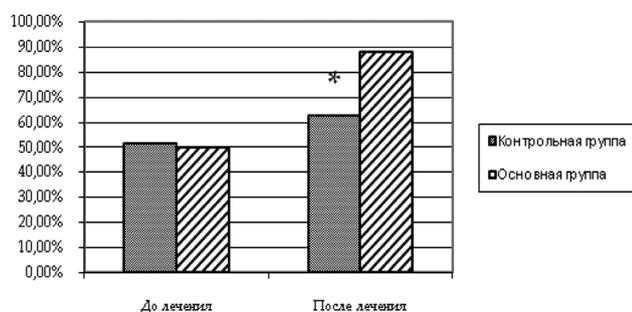
По результатам оценки КЖ по шкале TS у больных контрольной группы через 3 месяца после лечения значения повысились до 73,2%, по сравнению с 66,4% до начала исследования. В группе пациентов, получающих ТР, также отмечалось увеличение по данной шкале до 90% после лечения при исходных значениях – 77% (p>0,05). Показатели по шкале



\* p<0,05 при сравнении с данными до лечения

**Рис. 3.** Влияние лечения триметазидином на показатели шкалы AF (частота приступов стенокардии) опросника SAQ у больных с КСХ

DP в группе контроля достоверно не увеличились после лечения. В основной группе после терапии значения по шкале DP значительно увеличились с 49% до 88%, соответственно ( $p < 0,05$ ).



\*  $p < 0,05$  при сравнении с данными до лечения

**Рис. 4.** Влияние лечения триметазином на показатели шкалы DP (отношение к болезни) опросника SAQ у больных с КСХ

## Обсуждение

Лечение больных с КСХ, несмотря на многолетний опыт, до сих пор остается эмпирическим, так как крупных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность терапии у данных пациентов, не проводилось. Кроме того, в этих исследованиях не у всех пациентов подтверждались микроваскулярные коронарные нарушения. В нашей работе критериями включения были нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, доказанные результатами ПЭТ и РАТ.

Основными задачами лечения больных с КСХ на сегодняшний день считается купирование болевого синдрома, улучшение качества жизни, а также прогноза заболевания пациентов. Препаратами первой линии, согласно европейским рекомендациям являются бета-блокаторы (IВ), второй линии – антагонисты кальция (IВ). Ингибиторы АПФ, никорандил следует назначать при рефрактерной стенокардии (IIb, B). В отсутствии эффекта комбинаций препаратов первой и второй линии рекомендуется дополнительно назначать ранолазин или ивабрадин [2]. Однако эффективность данной терапии по данным многих авторов остается довольно низкой [10].

В основе патогенеза КСХ, как уже говорилось, лежит дисфункция микрососудов, приводящая к ишемии миокарда. Именно поэтому в лечении КСХ нами был выбран препарат, имеющий доказанный антиишемический эффект. В настоящее время доказано, что ТР снижает частоту приступов стенокардии и выраженность

депрессии сегмента ST по данным нагрузочного теста, улучшает фракцию выброса ЛЖ, а также влияет на дисфункцию эндотелия у пациентов с ИБС [7,17]. В 1999-2000 годах проводились исследования, в которых изучалось добавление к терапии ТР у пациентов с КСХ. В них участвовало небольшое количество пациентов, и диагноз КСХ устанавливался только на основании клинической картины, положительного нагрузочного теста и данных КАГ (необструктивное поражение КА). Учеными были получены противоречивые результаты, так согласно одним данным на фоне терапии ТР снижалась выраженность стенокардии и улучшались показатели нагрузочных тестов у пациентов с КСХ [3,4,10]. Однако по результатам другой работы лечение ТР было неэффективным [11].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что ТР у больных с КСХ улучшает показатели нагрузочных проб, а также значительно снижает ФК стенокардии напряжения. Кроме того, добавление ТР к стандартной схеме лечения повышает КЖ больных по всем шкалам опросника SAQ. Наиболее выраженным оказалось улучшение показателей КЖ по шкалам: ограничение физических нагрузок, стабильность стенокардии, частоты приступов стенокардии, что свидетельствует о хорошем антиангинальном эффекте ТР.

## Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что добавление ТР к базисной терапии у больных с КСХ позволяет повысить эффективность лечения, что подтверждается как результатами нагрузочных тестов, так и оценкой КЖ пациентов.

## Литература

1. Kemp, H.G. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience / H.G. Kemp, P.S. Vokonas, P.F. Cohn et. al. // Am J Med. – 1973. – 54 – P. 735–42.
2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2013. – 34(38). – P. 2949-3003.
3. Rogacka, D. Effects of trimetazidine on clinical symptoms and tolerance of exercise of patients with syndrome X: a preliminary study/ D. Rogacka, P. Guzik, A. Wykretowicz, et. al. // Coron Artery Dis. – 2000. – Mar. – № 11(2). – P. 171-177.

4. *Nalbantgil, S.* The Effect of Trimetazidine in the Treatment of Microvascular Angina / A. Altintigbreve, H. Yilmaz, I.I. Nalbantgil, R. Önder // *Int J Angiol.* – 1999. – № 8(1). – P. 40-43.
5. *Kuruvilla, S.* Coronary microvascular dysfunction in women: an overview of diagnostic strategies / S. Kuruvilla, C. Kramer // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2013. – Vol. 11, № 111. – P. 1515-1525.
6. *Park, K.H.* Effects of trimetazidine on endothelial dysfunction after sheath injury of radial artery / K.H. Park, W.J. Park, M.K. Kim, et. al. // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – № 105. – P. 1723-1727.
7. *Васюк, Ю.А.* Исследование ПРИМА. Сравнение клинического эффекта триметазидина МВ у мужчин и женщин / Ю.А. Васюк, С.А. Шальнова, Е.Л. Школьник, К.Г. Куликов // *Кардиология.* – 2011. – Т. 51 – № 6. – С. 11-15.
8. *Zhang, L.* Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. A Meta-Analysis / L. Zhang, Y. Lu, H. Jiang, et. al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – № 59. – P. 913-922.
9. *Spertus, J.A.* Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease / J.A. Spertus, J.A. Winder, et. al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 25, № 2. – P. 333-341.
10. *Kaski, J.C.* Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X / J.C. Kaski, L.F. Valenzuela Garsia // *Eur Heart J.* – 2001- № 22. – P. 283-293.
11. *Leonardo, F.* Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance / F. Leonardo, G. Fragasso, E. Rossetti, et. al. // *Cardiologia.* – 1999. – № 44(12). – P. 1065-1069.

*О.В. Захарова*

Тел.: +7 (921) 356-11-44

E-mail: [zaharova2007@inbox.ru](mailto:zaharova2007@inbox.ru)

**Захарова О.В., Болдуева С.А., Леонова И.А., Петрова В.Б., Кечерукова А.В.** Возможности оптимизации лекарственной терапии у больных с кардиальным синдромом X // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2016. – Том 8, № 1. – С. 33–38.

## ASSESSMENT OF DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH CARDIAC SYNDROME X

*O.V. Zakharova, S.A. Boldueva, I.A. Leonova, V.B. Petrova, A.V. Kecherukova*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Considering low effectiveness of conventional therapy of cardiac X syndrome (CXS), the main purpose of the study was the assessment of the impact of the Trimetazidine on quality of life of such patients.

60 patient with CXS, proved by angina pectoris (AP), positive stress test, normal coronangiography, results of Positron - emission tomography (PET) with functional tests (cold test, dipyridamole test) and Peripheral arterial tonometry (PAT). The Seattle Quality of Life Questionnaire (SAQ) was used to assess the quality of patient's life.

Patients were divided into 2 groups. Group 1 (30 patients) – with standard basic drug therapy (antiaggregants, beta-blockers, statins). Group 2 (30 patients) received basic therapy and Trimetazidine 35 mg 2 times daily. After 3 months of treatment treadmill test was performed for both group to evaluate the quality of life and clinical assessment of functional class of AP.

Results: After treatment treadmill, test was positive in 90% patients of 1st group and 66% of 2nd group.

SAQ: the scale value of limitation of physical activity after treatment in 1st group was 51,4% and in 2nd group was 80%. The scale value of stable AP in 1st group was 68,1% and in 2nd group – 94%. The scale value of frequency of angina attacks in 1st group was 72,1%, in the 2nd group – 93%. The scale value of satisfaction of treatment in 1st group was 73,2% and in 2nd group – 90%. The scale value of relation to illness in 1st group was 62,3%, in 2nd group – 88%.

**Conclusions:** Addition of Trimetazidine to basic therapy improves quality of life of CSX patients.

### Authors

Zakharova O.V.

Tel.: +7 (921) 356-11-44

E-mail: [zaharova2007@inbox.ru](mailto:zaharova2007@inbox.ru)

**Zakharova O.V., Boldueva S.A., Leonova I.A., Petrova V.B., Kecherukova A.V.** Assessment of Drug therapy in patients with Cardiac Syndrome X // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 33–38.

## КОМОРБИДНОСТЬ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И РИСК НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

*З.О. Хушвактова, Г.А. Кухарчик*

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

Коморбидная патология широко распространена у больных инфарктом миокарда. Одним из актуальных направлений современной кардиологии является изучение вклада коморбидности в прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, а также оценка дисфункции эндотелия, как одного из ключевых звеньев в патогенезе атеросклероза. В исследование было включено 106 пациентов с инфарктом миокарда. В зависимости от коморбидной патологии рассчитывали индекс коморбидности Чарлсона, скорректированный по возрасту. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – 35 пациентов (33%) с низкой коморбидностью; 2 группа – 47 пациентов (44,4%) со средней и 3 группа – 24 пациента (22,6%) с высокой коморбидностью. Оценку функции эндотелия проводили методом периферийной артериальной тонометрии на 10-14 сутки инфаркта миокарда, через 3, 6 и 12 месяцев. Индекс реактивной гиперемии (RHI) на 10-14 сутки инфаркта миокарда был низким во всех группах (1,47 [1,33;1,60] в 1 группе, 1,44 [1,30;1,73] во 2 группе и 1,39 [1,24;1,49] в 3 группе ( $p < 0,05$ ). Через 3, 6 и 12 месяцев RHI был ниже у пациентов 3 группы, чем у пациентов 1 и 2 группы (1,31 [1,20;1,49]; 1,35 [1,30;1,40] и 1,40 [1,34;1,44];  $p=0,046$ ,  $p=0,028$  и  $p=0,030$ ; соответственно). У всех пациентов выявлено повышение ригидности сосудов. Высокая коморбидность была ассоциирована с выраженной эндотелиальной дисфункцией, а также увеличением в 3,2 раза относительного риска повторного острого коронарного эпизода в течение 12 месяцев.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, коморбидность, инфаркт миокарда.

### Введение

Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), несмотря на достижения современной медицины, имеют крайне высокий риск кардиальной смерти, повторных ИМ, а также прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. В связи с чем, в последние годы значительное внимание уделяется факторам риска развития неблагоприятных исходов. Актуальность проблемы обостряется частым сочетанием нескольких заболеваний у больного, что ухудшает прогноз пациента [2,3].

### Цель исследования

Оценить функциональное состояние эндотелия в зависимости от коморбидности и проанализировать риск развития неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ИМ.

### Материалы и методы

В исследование было включено 106 больных ИМ. Включение проводили при наличии информированного согласия. Критерии исключения: возраст пациента старше 75 лет, острая или хроническая экзогенная интоксикация, отказ пациента от исследования.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование (анализ крови, в том числе

липидограмма, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы). Для оценки функционального класса (ФК) ХСН использовали тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ). На 10-14 сутки ИМ, через 3, 6 месяцев и 1 год определяли функциональное состояние эндотелия методом периферийной артериальной тонометрии (ПАТ) на аппарате эндорПАТ-2000 с программным обеспечением «Itamar Medical Ltd». Оценивали следующие показатели: индекс реактивной гиперемии (RHI), отражающий реакцию на окклюзионную стресс-пробу и характеризующий отношение пре- и постокклюзионного периферического артериального тонуса и индекс аугментации (AI), который характеризует жесткость артериальных сосудов. За норму принимали  $RHI > 1,67$  и  $AI < 10\%$  [4]. В зависимости от выявленной коморбидной патологии рассчитывали индекс коморбидности (ИК) Чарлсона, скорректированный по возрасту [5]. В зависимости от полученных значений ИК Чарлсона оценивали степень коморбидности: низкая при  $ИК \leq 3$ ; средняя при  $ИК$  равно 4 или 5; высокая при  $ИК \geq 6$ .

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную терапию, в ходе госпитализации им проводили реваскуляризацию миокарда (системный тромболитический и/или анги-

опластика и стентирование инфаркт-связанной коронарной артерии). Наблюдение за всеми пациентами осуществляли не менее 1 года.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов статистических программ Excel 2007, Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего и его стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), в случаях несоответствия нормальному распределению - медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха [25 и 75 процентиля]. Независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, рангового анализа вариаций Крускала-Уоллиса для непараметрических величин и t-критерия для параметрических (с поправкой Бонферрони). Различия в показателях между группами считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Всего в исследование было включено 106 пациентов, перенесших ИМ (78 мужчин и 28 женщин), 104 пациента (98,1%) имели различные сопутствующие заболевания, что свидетельствует о высокой распространенности коморбидной патологии у больных ИМ. У 98 больных ИМ (92,5%) были выявлены другие сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия (АГ), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК), сахарный диабет (СД) (таблица 1). Наиболее часто ИМ протекал на фоне АГ (90,6%), заболеваний дыхательной системы (45,3%) и заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (43,4%).

Таблица 1

#### Частота коморбидной патологии у пациентов, включенных в исследование, n (%)

Коморбидная патология	n	%
АГ	96	90,6
СД	35	33,0
ОАСНК	8	7,5
ЦВБ	7	6,6
Заболевания дыхательной системы	48	45,3
Заболевания ЖКТ	46	43,4
Заболевания мочевыделительной системы	17	16,0
Заболевания щитовидной железы	4	3,8

Все пациенты, включенные в исследование в зависимости от значений ИК Чарлсона, были разделены на 3 группы: в 1 группу были включены 35 пациентов (33%) с низкой коморбидностью; 2 группа – 47 пациентов (44,4%) со средней степенью коморбидности; 3 группа – 24 пациента (22,6%) с высокой коморбидностью (пациенты 2 и 3 групп составили 67,0%). Следует отметить, что среди пациентов 1 и 2 группы преобладали мужчины (83% и 79% соответственно). В тоже время только у 6 из 28 женщин, включенных в исследование (21,4%) ИК Чарлсона составил 3 и менее баллов. Таким образом, высокая коморбидность значительно чаще встречалась у женщин ( $p=0,0168$ ). У 75% пациентов, включенных в исследование, ИМ являлся дебютом ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты с разной степенью коморбидности не отличались по частоте Q-образующих ИМ, локализации ИМ, частоте повторных ИМ, локализации инфаркт-связанной обструкции коронарного русла (таблица 2). Результаты исследования подтвердили полученные ранее в других исследованиях данные о том, что с увеличением числа коморбидной патологии возрастает число осложнений [6]. Так осложненное течение ИМ наблюдалось у 3 пациентов 1 группы, 6 пациентов 2 группы и 12 из 3 группы. У больных с высокой степенью коморбидности чаще встречались желудочковые нарушения ритма (ЖНР) высоких градаций (13% в 3 группе vs 0 в 1 группе и 9% во 2 группе) и формирование высокого функционального класса (ФК) ХСН (13% в 3 группе vs 0 в 1 и во 2 группе). У пациентов с более высокой коморбидностью (2 и 3 группа) чаще встречалось многососудистое поражение коронарных артерий, чем при низкой коморбидности (38%, 46% и 12% соответственно). Локализация инфаркт-связанной обструкции (ИСО) коронарного русла не различалась в группах с разной коморбидностью.

При выписке у пациентов 1 группы частота 1 и 2 ФК СН была одинакова (49% и 51%), данное соотношение сохранялось и через 1 год (таблица 3). У пациентов 2 группы при выписке частота 2 ФК ХСН составила 62%, а через 1 год – 83% пациентов имели 2 или 3 ФК ХСН. В группе пациентов с высокой коморбидностью исходно выявлен более высокий ФК ХСН (2 ФК – 88% пациентов 3 группы и 3 ФК – 12%), а через 1 год уже 29% пациентов 3 группы имели высокий класс ХСН.

Таблица 2

**Характеристика больных, включенных в исследование, в зависимости от коморбидности, n (%)**

Признак	1 группа (n=35)	2 группа (n=47)	3 группа (n=24)
Мужской пол	29 (83)	37 (79)	12 (50)
Женский пол	6 (17)	10 (21)	12 (50)
Средний возраст, лет, M±SD	52,2±7,5	59,2±8,7	67,7±7,9*
Q-ИМ	26 (74)	24 (51)	13 (54)
Передняя локализация	13 (37)	27 (57)	11 (46)
ИМ в анамнезе	4 (11)	3 (6)	3 (13)
Осложненное течение ИМ	3 (8,6)	9 (19,1)	12 (50)*
Острая сердечная недостаточность	2 (6)	0	2 (8)
Нарушения атриовентрикулярного проведения	1 (3)	5 (11)	1 (4)
ЖНР высоких градаций	0	4 (9)	3 (13)
ХСН 3-4 ФК	0	0	3 (13)
Многососудистое поражение	4 (12)	18 (38)	11 (46)
ИСО передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии	11 (31)	25 (53)	9 (38)
ИСО огибающей ветви левой коронарной артерии	11 (31)	8 (17)	3 (13)
ИСО правой коронарной артерии	8 (24)	14 (30)	8 (33)

Примечания: \* $p < 0,05$  между группами

В последние десятилетия получены неопровержимые доказательства роли дисфункции эндотелия в развитии сосудистых катастроф, в том числе ИМ [7]. Следует отметить, что показатели RHI на 10-14 сутки ИМ во всех группах были низкими (1,47 [1,33;1,60] в 1 группе, 1,44 [1,30;1,73] во 2 группе и 1,39 [1,24;1,49] в 3 группе ( $p < 0,05$ ), что можно объяснить не только обострением ИБС, но и проведенными эндоваскулярными вмешатель-

ствами. Однако, у пациентов с высокой коморбидностью значения RHI были наиболее низкими (таблица 4). Анализ полученных данных показал, что индекс реактивной гиперемии в исследуемых группах через 3, 6 и 12 месяцев был значительно ниже у пациентов с высокой степенью коморбидности по сравнению с пациентами 1 и 2 группы, (1,31 [1,20;1,49]; 1,35 [1,30;1,40] и 1,40 [1,34;1,44];  $p = 0,046$ ,  $p = 0,028$  и  $p = 0,030$ ; соответственно).

Таблица 3

**Функциональный класс ХСН при выписке из стационара и через 1 год после перенесенного ИМ, n (%)**

ФК СН	При выписке из стационара			Через 1 год		
	1 группа (n=35)	2 группа (n=47)	3 группа (n=24)	1 группа (n=35)	2 группа (n=47)	3 группа (n=24)
1 ФК	17 (49)	18 (38)	0	14 (40)	8 (17)	2 (8)
2 ФК	18 (51)	29 (62)	21 (88)	20 (57)	35 (74)	15 (63)
3 ФК	0	0	3 (12)	1 (3)	4 (9)	7 (29)

Примечания:  $p > 0,05$  между группами при выписке из стационара и через год

**Показатели RHI у пациентов, перенесших ИМ,  
при различной степени коморбидности (Me [25%;75%])**

RHI	1 группа	2 группа	3 группа
10-14 сутки ИМ	1,47 [1,33;1,60]	1,44 [1,30;1,73]	1,39 [1,24;1,49]**
3 месяца	1,46 [1,39;1,58] †	1,47 [1,34;1,75]‡	1,31 [1,20;1,49]**
6 месяцев	1,48 [1,39;1,67] †	1,41 [1,26;1,67]	1,35 [1,30;1,40]**
1 год	1,54 [1,46;1,94] †	1,41 [1,34;1,64]	1,40 [1,34;1,44]**

**Примечания:** \*p <0,05 статистически значимое различие между группами 1 и 2; \*\*p <0,05 статистически значимое различие между группами 1 и 3; ‡p <0,05 статистически значимое различие между группами 2 и 3; †p <0,05 статистически значимое различие между группами 1, 2 и 3

В группе пациентов с низкой коморбидностью в случае сочетания АГ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) значения RHI были значимо ниже на 10-14 сутки и через 3 месяца ИМ, чем при отсутствии ХОБЛ (1,33 [1,24;1,53]; 1,42[1,25;1,51] vs 1,46 [1,39;1,64]; 1,49 [1,42;2,01]; p=0,02 и p=0,04, соответственно), что может быть, обусловлено более выраженной дисфункцией эндотелия на фоне системного воспалительного ответа, вследствие ХОБЛ, и что согласуется с данными Salisbury A.C. и соавторов, которые также наблюдали и более высокую смертность пациентов с ХОБЛ, перенесших ИМ, в течение 1 года [8]. Что касается группы пациентов с АГ и СД 2 типа, значения RHI были также низкими через 3 месяца после ИМ (1,36 [1,29;1,47] vs 1,49 [1,42;2,01]; p=0,009), что возможно связано с более высоким уровнем оксидантного стресса и снижением биодоступности оксида азота (NO) на фоне гипергликемии, что приводит к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации [9,10]. Значения AI, характеризующего эластичность артериальных сосудов, превышали референсные во всех группах на

всех этапах исследования (таблица 5). Следует, однако, заметить, что ригидность сосудов была выше у пациентов с высокой коморбидностью (22 [6;26] в 3 группе vs 12 [5;29] во 2 группе и 10 [3;25] в 1 группе).

Выраженные нарушения эндотелиальной функции, которые сохраняются через 3 и 6 месяцев, отражают высокий риск неблагоприятных коронарных событий. За время проспективного наблюдения неблагоприятные исходы были выявлены у 30 больных (28,3%). В связи с развитием нестабильной стенокардии были повторно госпитализированы 22 пациента (20,8%), у 1 больного был верифицирован повторный нефатальный ИМ и 1 больной умер. Таким образом, повторные острые сердечно-сосудистые эпизоды были выявлены у 24 пациентов. У 6 больных (5,7%), после перенесенного ИМ, причиной повторной госпитализации послужило прогрессирование ХСН. Относительный риск повторного острого коронарного эпизода в течение 12 месяцев в группе больных с высокой коморбидностью был в 3,2 раза (при 95% ДИ 1,04–11,79) выше чем в группе больных с низкой коморбидностью, от-

**Показатели AI пациентов, перенесших ИМ, при различной  
степени коморбидности (Me [25%;75%])**

Ai, %	1 группа	2 группа	3 группа
10-14 сутки ИМ	10 [3;25]	12 [5;29]‡	22 [6;26]**
3 месяца	15 [11;30]	18 [5;29]	26 [15;38]
6 месяцев	13 [7;31]	17 [12;29]	21 [14;27]
1 год	14 [6;30]	14 [7;36]	15 [7;21]

**Примечания:** \*\*p <0,05 статистически значимое различие между группами 1 и 3; ‡p <0,05 статистически значимое различие между группами 2 и 3

ношение шансов составило 4,65 (при 95% ДИ 1,05–21,83 ( $p=0,04$ )). По всей видимости, высокая коморбидность, являясь одним из триггеров нарушения функции эндотелия, ведет к увеличению риска развития повторных коронарных эпизодов у больных, перенесших ИМ.

### Выводы

Для пациентов, перенесших ИМ, характерна коморбидность. У 67% пациентов индекс коморбидности Чарлсона составил 4 и более. С увеличением коморбидности ассоциированы значительные нарушения функции эндотелия, что проявляется нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации и снижением эластичности сосудов. У пациентов с высокой степенью коморбидности относительный риск повторного острого коронарного эпизода в течение 12 месяцев в 3,2 раза выше по сравнению с пациентами с низкой коморбидностью.

### Литература

1. *Давид, Л.А.* Прогноз острого инфаркта миокарда в зависимости от возраста и присутствия сахарного диабета / Л.А. Давид // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 2, № 14. – С. 54–57.
2. *Ефремова, Е.В.* Коморбидность и прогноз больных при хронической сердечной недостаточности / Е.В. Ефремова, А.М. Шутов // Сердечная недостаточность. – 2014. – Т.15, №5. – С. 294–300.
3. *Ложкина, Н.Г.* Прогноз и вторичная профилактика больных с острым коронарным синдромом и сочетанной сердечно-сосудистой патологией / Н.Г. Ложкина [и др.] // Кардиосоматика. – 2011. – Приложение № 1. – С. 75.

4. EndoScore [Электронный ресурс]. URL: [http://www.itamarmedical.com/EndoPAT™/Patient\\_Information/EndoPAT™\\_Basics/EndoScore.html](http://www.itamarmedical.com/EndoPAT™/Patient_Information/EndoPAT™_Basics/EndoScore.html) (дата обращения: 15.09.2008).

5. *Charlson, M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson [et al.] // J Chron Dis. – 1987. – V.40, № 5. – P. 373-383.

6. *Качковский, М.А.* Распространенность коморбидной патологии у больных острым инфарктом миокарда и ее влияние на интенсивность системной воспалительной реакции [Электронный ресурс] / М.А. Качковский, Е.Ю. Рагозина, Л.В. Дейслинг // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. URL: [www.science-education.ru/118-14331](http://www.science-education.ru/118-14331) (дата обращения: 15.09.2015).

7. *Соболева, Г.Н.* Дисфункция артериального эндотелия и ее значение для оценки прогноза у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / Г.Н. Соболева, В.К. Федулов, Ю.А. Карпов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9(2). – С. 69–73.

8. *Salisbury, A.C.* Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes / A.C. Salisbury, K.J. Reid, J.A. Spertus // Am J Cardiol. – 2007. – V.99. – P. 636–641.

9. *Hamed, S.* Nitric oxide: a key factor behind the dysfunctionality of endothelial progenitor cells in diabetes mellitus type-2 / S. Hamed, B. Brenner, A. Roguin // Cardiovasc Res. – 2011. – V.91, № 1. – P. 9–15.

10. *Cohen, R.A., Tong X.* Vascular oxidative stress: the common link in hypertensive and diabetic vascular disease / R.A. Cohen, X. Tong // J Cardiovasc Pharmacol. – 2010. – V.55. – P.308–316.

---

*З.О. Хушвактова*

Тел.: +7 (950) 027-01-82

E-mail: [Khushvaktova\\_ZO@mail.ru](mailto:Khushvaktova_ZO@mail.ru)

**Хушвактова З.О., Кухарчик Г.А.** Коморбидность, функциональное состояние эндотелия и риск неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 39–44.

---

**COMORBIDITY, ENDOTHELIAL FUNCTION AND RISK  
OF ADVERSE OUTCOMES IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION***Z.O. Khushvaktova, G.A. Kukharchik*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint- Petersburg, Russia

Comorbid pathology is very common in patients with myocardial infarction. One of the important areas of modern cardiology is the study of the contribution of comorbidity in the prognosis of patients with myocardial infarction, as well as the assessment of endothelial dysfunction as one of the key link in the pathogenesis of atherosclerosis. 106 patients with myocardial infarction were included into the study. Depending on comorbid pathology Charlson comorbidity index was calculated, corrected by age. Patients were divided into 3 groups: group 1 - 35 patients (33%) with a low comorbidity; group 2 - 47 patients (44.4%) with a medium and group 3 - 24 patients (22.6%) with high comorbidity. Assessment of endothelial function performed by the peripheral arterial tonometry at 10-14 days of myocardial infarction, 3, 6 and 12 months. Index Reactive Hyperemia (RHI) at 10-14 days of myocardial infarction was low in all groups (1.47 [1.33; 1.60] in group 1, 1.44 [1.30; 1.73] in group 2 and 1.39 [1.24; 1.49] in the group 3 ( $p < 0.05$ ). After 3, 6 and 12 months RHI was lower in group 3 than in 1 and 2 group (1.31 [1.20; 1.49] 1.35 [1.30; 1.40] and 1.40 [1.34; 1.44];  $p = 0.046$ ,  $p = 0.028$  and  $p = 0.030$ , respectively). All patients showed improvement of rigidity of blood vessels. The high comorbidity was associated with severe endothelial dysfunction, as well as an increase of 3.2 times the relative risk of recurrent acute coronary episode in the 12 months.

**Key words:** Endothelial dysfunction, comorbidity, myocardial infarction**Authors**

Z.O. Khushvaktova

Tel.: +7 (950) 027-01-82

E-mail: Khushvaktova\_ZO@mail.ru

**Khushvaktova Z.O., Kukharchik G.A.** Comorbidity, endothelial function and risk of adverse outcomes in patients after myocardial infarction // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 39–44.

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, КОМОРБИДНЫМИ КОГНИТИВНЫМИ И АФФЕКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

И.В. Вологодина<sup>1</sup>, В.И. Симаненков<sup>2</sup>, Е.Г. Порошина<sup>2</sup>, Б.А. Минько<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Министерства здравоохранения Российской Федерации

<sup>2</sup>СевероЗападный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Проведено изучение качества жизни и приверженности проводимой терапии у 106 пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью, когнитивными и аффективными нарушениями. Оценка качества жизни проводилась с помощью опросника SF-36 и Миннесотского опросника качества жизни. Наиболее низкие показатели приверженности лечению и качества жизни получены у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, тревожно-депрессивные расстройства, пожилой и старческий возраст, хроническая сердечная недостаточность, опросник SF-36, Миннесотский опросник качества жизни.

### Введение

С возрастом распространённость хронической сердечной недостаточности (ХСН) среди популяции на территории Российской Федерации значительно увеличивается [1]. Становится все более актуальной проблема сочетания соматических заболеваний и психических расстройств у таких больных [2]. У пациентов пожилого и старческого возраста ХСН играет большую роль в формировании тревожно-депрессивных расстройств, которые в свою очередь также оказывают негативное влияние на клиническое состояние больных [3,4]. При наличии тревожно-депрессивных расстройств значительно повышается риск повторных госпитализаций и смертельных исходов [5,6]. У больных данной возрастной категории имеется отрицательная взаимосвязь между хронической сердечной недостаточностью и когнитивными нарушениями [7, 8]. Имеющиеся когнитивные и аффективные нарушения могут формировать низкую приверженность к проводимой терапии [9]. В геронтологической практике необходимо учитывать специфику пациента, его личностные и возрастные особенности, стремиться помочь ему в поддержании сохранившихся способностей к самостоятельной жизнедеятельности. Улучшение и поддержание качества жизни следует одной из основных задач при лечении пациентов старших возрастных групп. Задача улучшения качества жизни у таких больных имеет не меньшее значение, чем увеличение продолжительности, а в ряде случаев является приоритетной [10, 11, 12].

**Цель исследования:** изучение качества жизни и приверженности к проводимой терапии больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью, коморбидными аффективными и когнитивными нарушениями.

### Материалы и методы

Обследовано 106 пациентов с ХСН II-III ФК(NYHA). Возраст пациентов от 65 до 85 лет (средний возраст  $74,5 \pm 6,1$ ). Первую группу (1 группа) составили 34 пациента с ХСН и умеренным когнитивным дефицитом (УКД). Вторая группа (2 группа) состояла из 37 пациентов с ХСН и деменцией (Д). В третью группу (3 группа) были включены 35 человек с ХСН и тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Критериям исключения из исследования являлись: нестабильная стенокардия, перенесенные инфаркт миокарда или инсульт в течение последних двух месяцев, неконтролируемая артериальная гипертензия, опухоли головного мозга, тяжелая сопутствующая патология.

Обследование пациентов включало: оценку клинического состояния по шкале R. Cody в модификации В.Ю. Мареева (ШОКС, 2000), тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), ЭХО-КГ (Vivid 7 Dimension Pro, Германия). Оценку когнитивных функций проводили с помощью краткого теста оценки психического состояния (MMSE). Диагноз депрессии был установлен психотерапевтом методом клинической беседы. Все паци-

енты с деменцией были осмотрены неврологом. В настоящем исследовании использовались шкалы Бека, Гамильтона и Спилберга – Ханна. Использован укороченный адаптированный опросник Миннесотской методики много-стороннего исследования личности (ММРІ), тест СМОЛ (Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности). Приверженность лечению изучалась с помощью опросника для оценки приверженности больных с ХСН основным элементам самолечения и самоконтроля (Ni H. и соавт. 1999г.) и индекса приверженности: процентное отношение числа принятых доз к числу назначенных (Mounier-Vehier 1998).

Оценку качества жизни проводили с помощью Миннесотского опросника качества жизни (MLHFQ), рекомендованного для обследования пациентов с данной патологией [13]. Структура опросника такова, что чем выше балл по шкале, тем хуже качество жизни. В связи с тем, что MLHFQ не позволяет оценить все компоненты качества жизни, использована русскоязычная версия общепринятого в международной практике опросника SF-36.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 6.0). Результаты представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (σ). Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Все обследованные пациенты в течение многих лет страдали ишемической болезнью сердца (ИБС). У всех обследованных больных при ультразвуковом исследовании сердца выявлено нарушение систолической функции (фракция выброса ЛЖ < 45%) и диастолическая дисфункция. Дистанция пройденной ходьбы по результатам ТШХ у всех обследованных больных была ниже общепринятой для данного функционального класса величины [13]. Несоответствие толерантности к физическим нагрузкам функциональному классу ХСН делает невозможным применение этого метода для оценки тяжести сердечной недостаточности и ограничивает использование ТШХ только для динамического наблюдения [14, 15]. Возрастные изменения когнитивных функций вследствие инволютивных процессов имелись у всех обследованных пациентов. Выявлялось

снижение уровня внимания, замедление бы-строты реакции, забывчивость, связанная преимущественно со снижением активности запоминания и воспроизведения, в то время как события прошлых лет прожитой жизни пациенты помнили хорошо. Количество баллов по шкале MMSE составило у пациентов 1 группы  $26,1 \pm 1,1$  (95% ДИ 25,8 – 26,5). У пациентов 2 группы количество баллов по шкале MMSE составило  $17,2 \pm 3,1$  (95% ДИ 16,2 – 22,8). Снижение количества баллов по сравнению с 1 группой достигло уровня достоверной значимости ( $p < 0,01$ ). У пациентов 3 группы также имелось возрастное снижение памяти. Количество баллов по шкале MMSE составило  $28,4 \pm 0,7$  (95% ДИ 26,2 – 28,6). Выявлено достоверное различие между 2 и 3 группами ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами выявлено достоверное различие результатов шкалы Гамильтона в сравнении с двумя другими группами ( $p < 0,001$ ). Количество набранных баллов у пациентов этой группы соответствовало депрессии легкой и умеренной выраженности и составило  $19,7 \pm 4,1$  (95% ДИ 16,2 – 21,1). Сходные изменения получены по тесту Бека. Выявлены достоверные различия между группами по тесту ММРІ/СМОЛ. По шкале депрессии количество баллов у пациентов 3 группы было достоверно выше по сравнению с двумя другими группами и составило  $82,6 \pm 6,7$  (95% ДИ 78 – 87). У пациентов этой группы отмечалось повышение по шкалам невротической триады (шкалы ипохондрии, депрессии и конверсионной истерии), свидетельствующее о блокаде мотивированного поведения в определенной ситуации.

Приверженность к проводимой терапии была средней у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и низкой у пациентов двух остальных групп, тогда как необходимость постоянной терапии очевидна и продиктована профилактикой фатальных осложнений (табл. 1).

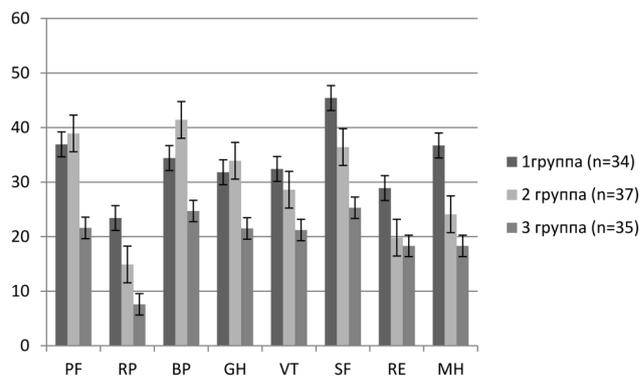
У пациентов 1 группы количество баллов по вопроснику для оценки приверженности больных с ХСН основным элементам самолечения и самоконтроля составило  $17,6 \pm 1,8$  (95% ДИ 16,9 – 19,3). У пациентов 2 группы  $13,1 \pm 2,1$  (95% ДИ 12,4 – 13,8), у пациентов 3 группы –  $12,1 \pm 3,2$  (95% ДИ 11,1 – 13,2). Выявлено значимое различие показателей между пациентами 1-2 групп ( $p < 0,001$ ) и 1-3 группами ( $p < 0,001$ ). Достоверного различия между 2-3 группами не выявлено ( $p = 0,25$ ).

	Индекс комплаентности	95% ДИ	Приверженность лечению	95% ДИ
1 группа (n=34)	41,1±6,4	38,9 – 43,4	17,6±1,8	16,9 – 19,3
2 группа (n=37)	21,2±3,8	19,8 – 22,4	13,1±2,1	12,4 – 13,8
3 группа (n=35)	18,7±2,3	17,9 – 19,5	12,1±3,2	11,1 – 13,2

Улучшение качества жизни пациентов с обратной клинической картиной ХСН (II А-III стадий) входит в число шести основных задач лечения согласно Национальным рекомендациям [13]. У пациентов 1 группы количество баллов по MLHFQ составило  $53,8 \pm 4,5$  (95% ДИ 51,4 – 57,3), у пациентов 2 группы  $65,3 \pm 1,8$  (95% ДИ 58,4 – 67,3). Выявлено достоверное различие между группами ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об отрицательном влиянии когнитивных нарушений и тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни у данной возрастной категории пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Полученные нами данные согласуются с данными Hwang SL и соавт. (2014), которые рассматривают депрессивные расстройства как предиктор плохого качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [6].

Следует отметить, что изучение качества жизни с помощью опросника SF-36 у пациентов с ХСН началось относительно давно. При этом основное значение авторы уделяют физической составляющей качества жизни [16]. Результаты проведенного нами исследования показали, что у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью, помимо физического, значительно страдают психологическое, эмоциональное и социальное функционирование. Все параметры качества жизни, изученные нами с помощью опросника SF-36, были ниже, чем у пациентов более молодого возраста с застойной сердечной недостаточностью по имеющимся литературным данным [17, 18]. Результаты представлены на рисунке 1.

Низкие показатели по всем шкалам, свидетельствующие о плохом качестве жизни, могут быть связаны с возрастной полиморбидностью и социальными аспектами. Для пациентов данной возрастной категории характерна низкая оценка состояния здоровья и перспектив лечения, повышенная утомляемость, снижение жизненной активности, ограничение социальных контактов, снижение уровня общения в связи с выходом на пенсию и утратой близких.



1 группа – ХСН; 2 группа – ХСН+деменция;  
3 группа – ХСН + депрессия.

**Рис. 1.** Показатели качества жизни больных пожилого и старческого возраста хронической сердечной недостаточностью и коморбидными аффективными и когнитивными нарушениями: PF – физическое функционирование; RP – ролевое физическое функционирование; BP – интенсивность боли; GH – общее здоровье; VT – жизнеспособность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое эмоциональное функционирование; MH – психологическое здоровье

У всех обследованных пациентов в наибольшей степени были снижены показатели по шкалам ролевого физического функционирования и ролевого эмоционального функционирования. Количество баллов по шкале ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, у пациентов 1 группы составило  $23,4 \pm 3,9$  (95% ДИ 21,4 – 28,3). Низкие показатели по шкале ролевого физического функционирования свидетельствуют о том, что повседневная деятельность пациентов старческого возраста с ХСН значительно ограничена их физическим состоянием. Количество баллов по шкале ролевого эмоционального функционирования у пациентов 1 группы составило  $28,9 \pm 4,1$  (95% ДИ 25,3 – 29,1). Ухудшение физического состояния в связи с имеющейся сердечно-сосудистой патологией приводит к эмоциональной угнетенности. Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

У пациентов с деменцией выявлено наиболее значимое снижение по сравнению с 1 группой по шкалам ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья. По шкалам общего физического функционирования и общего здоровья различия не достигли уровня достоверности. Количество баллов по шкале социального функционирования также было достоверно ниже и составило  $36,4 \pm 4,5$  (95% ДИ 35,6-37,9). Достоверного различия по остальным шкалам у пациентов с когнитивными нарушениями и 1 группой не получено.

Нами не найдено публикаций в отечественной и зарубежной литературе, посвященных оценке качества жизни пациентов старческого возраста с ХСН и коморбидными тревожно-депрессивными расстройствами с помощью опросника SF-36 несмотря на его высокую распространенность использования в клинической практике. У этих пациентов в большей степени, чем у пациентов двух других сравниваемых групп страдали все 3 составляющие: физическое, психологическое и социальное функционирование. По всем шкалам опросника SF-36 у пациентов с аффективными нарушениями различие достигло уровня статистической значимости. В наибольшей степени выявлено снижено по шкалам ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья. По шкале ролевого эмоционального функционирования количество баллов у пациентов с аффективными нарушениями (3 группа) составило  $18,3 \pm 2,3$  (95% ДИ 16,1 – 19,2). У этих больных выявлены низкие показатели по шкале социального функционирования, которая отражает ограничение социальной активности физическим и эмоциональным состоянием пациента. Количество баллов по шкале социального функционирования составило  $25,3 \pm 4,7$  (95% ДИ 21,8 – 27,3). Различия по сравнению с 1 группой и 2 группой по шкале социального функционирования достигло уровня достоверности ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно). Для пациентов с аффективными нарушениями характерным являлись идеи самообвинения, чувство безысходности, безнадежности и одиночества.

### Заключение

Когнитивные и аффективные нарушения оказывают выраженное отрицательное влияние на приверженность проводимой терапии и каче-

ство жизни пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью, что в свою очередь ведет к ухудшению их клинического состояния. Наиболее значимый эффект оказывают тревожно-депрессивные расстройства. Особое значение имеет нарушение социального функционирования в связи с нарушением интеграции пациентов в общество.

### Литература

1. *Мареев, В.Ю.* Фармако-экономическая оценка использования ИАПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью («ФАСОН») / В.Ю. Мареев // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2002. – №1. – С.38-39.
2. *Васюк, Ю.А.* Тревожно-депрессивные расстройства и ССЗ: клинические взаимосвязи и современные подходы к терапии / Ю.А. Васюк [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2012. – №3. – С.155-164.
3. *Вологодина, И.* Совместное применение бисопролола и антидепрессанта пароксетина у пациентов старческого возраста с ИБС / И. Вологодина [и др.] // ВРАЧ – 2009. – №12 – С.54-57.
4. *Shreyaswi Sathyanath, M.* Proportion of Depression Among the Elderly Population in A Rural Health Care Setting / M. Shreyaswi Sathyanath [et al.] // J. Clin. Diagn Res. – 2014. – Jan. 8(1). – P.137-139.
5. *Johnson, T.J.* Depression predicts repeated heart failure hospitalizations / T.J. Johnson [et al.] // J. Card. Failure. – 2012. – Mar;18(3). – P.246-252.
6. *Hwang, S.L.* Predictors of quality of life in patients with heart failure / S.L. Hwang, W.C. Liao, T.Y. Huang // Jpn. J. Nurs Sci. – 2014. – Oct;11(4). – P.290-298.
7. *Harkness, K.* The older patient with heart failure: high risk for frailty and cognitive impairment / K. Harkness, G.A. Heckman, R.S. McKelvie // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2012. – Jun;10(6). – P.779-795.
8. *Kindermann, I.* Cognitive function in patients with decompensated heart failure: the Cognitive Impairment in Heart Failure (CogImpair-HF) study / I. Kindermann [et al.] // Eur J. Heart Fail. – 2012. – Apr;14(4). – P.404-413.
9. *Порошина, Е.Г.* Приверженность к проводимой терапии у больных старших возрастных групп с хронической сердечной недостаточностью и тревожно-депрессивными расстройствами / Е.Г. Порошина, И.В. Вологодина // Клиническая больница. – 2013. – №1(4). – С.119-120.

10. Вологодина, И.В. Оценка психосоматических особенностей и качества жизни у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью / Е.Г. Порошина, В.Н. Федорец, И.В. Вологодина // Клиническая больница. – 2012. – №2-3. – С.45-48.

11. Федорец, В.Н. Клинико-функциональные особенности и качество жизни больных старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью / В.Н. Федорец [и др.] // Клиническая больница. – 2013. – №1. – С. 157-158.

12. Jünger, J. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: Comparison with other chronic disease and relation to functional variables / J. Jünger // Heart. – 2002. – Vol.87. – P.235-241.

13. Мареев, В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.Н. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и ВНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на правлении ОССН 31 марта 2013 и конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. // Журнал Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, №7. – С. 379-472.

14. Ситникова, М.Ю. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной

недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста / М. Ю. Ситникова [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2005. – Т.7, №2. – С.85-88.

15. Федорец, В.Н. Психосоматические особенности пациентов старческого возраста с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью / В.Н. Федорец [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова – 2008. – №4. – С.92-97.

16. Saccmann, I.C. Health-related quality of life among the elderly with heart failure: a generic measurement / I.C. Saccmann, F.A. Cintra, M.C. Gallani // Sao Paulo Med. J. – 2010. – Jul;128(4) – 192-196.

17. Недошивин, А.О. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью / А.О. Недошивин [и др.] Эффект лечения милдронатом // Терапевтический архив. – 1999. – Т.71, №8. – С.10-12.

18. Kurtalić, S, Kurtalić N, Baraković F et al. Quality of life in patients with heart failure / S. Kurtalić [et al.] // Acta Med. Croatica. – 2013. – Mar;67(1). – P.13-18.

Е.Г. Порошина

Тел.: +7 (812) 374-21-78

E-mail: elporoshina@mail.ru

Вологодина И.В., Симаненков В.И., Порошина Е.Г., Минько Б.А. Качество жизни и приверженность терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью, коморбидными когнитивными и аффективными нарушениями // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 45–49.

## QUALITY OF LIFE AND ADHERENCE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE, COGNITIVE AND AFFECTIVE IMPAIRMENT

I.V. Vologdina<sup>1</sup>, V.I. Simanenkova<sup>2</sup>, E.G. Poroshina<sup>2</sup>, B.A. Minko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Institution Russian research centre for radiology and surgical technologies  
Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup>North-Western state Medical University named by I.I. Mechnikov

Quality of life and medication adherence were investigated in 106 elderly patients with heart failure, cognitive impairment and affective disorders. Quality of life was evaluated using Short-Form Health Survey (SF-36) and Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. The worst results identified in patients with depressive symptoms.

**Key words:** cognitive impairment, depression, elderly, heart failure, SF-36, MLHFQ

### Authors

E.G. Poroshina

Tel.: +7 (812) 374-21-78

E-mail: elporoshina@mail.ru

Vologdina I.V., Simanenkova V.I., Poroshina E.G., Minko B.A. Quality of life and adherence in patients with heart failure, cognitive and affective impairment // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 45–49.

## ВОЗРАСТНОЙ АНДРОГЕНОДЕФИЦИТ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У МУЖЧИН ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

*А.В. Макарова, С.Б. Шустов, В.П. Кицьшин, А.Л. Ярных*

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

Обследовано 53 мужчины с ишемической болезнью сердца (средний возраст  $58 \pm 1$  года), перенесших стентирование коронарных артерий: у 18 верифицирован возрастной андрогенный дефицит, у 35 – уровень тестостерона крови был в пределах нормы. Определяли состояние липидного и углеводного обменов, наличие ожирения, депрессии, оценивали состояние сосудов сердца по данным коронарографии. Выявлено, что у лиц с уровнем свободного тестостерона  $<9$  нг/мл отмечается более тяжелое поражение коронарных артерий, чем у пациентов с уровнем свободного тестостерона  $>9$  нг/мл. При дефиците андрогенов установлена сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем свободного тестостерона и содержанием общего холестерина и ЛПНП. У мужчин с ишемической болезнью сердца выявлена обратная зависимость между уровнем общего тестостерона и концентрацией триглицеридов, ЛПОНП и положительная – между уровнем свободного тестостерона и ЛПВП. У пациентов с нормальным уровнем тестостерона имелась отрицательная корреляция между уровнем общего тестостерона и количеством перенесенных операций реваскуляризации миокарда, частотой нарушений углеводного обмена.

**Ключевые слова:** возрастной андрогенный дефицит, ишемическая болезнь сердца, мужской пол, стентирование, коронарография, липиды, сахарный диабет, ожирение, депрессия.

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности, поэтому их профилактика и лечение – важная задача современной медицины. Мужчины чаще умирают от ишемической болезни сердца (ИБС), чем женщины, однако в настоящее время не сформировано однозначного взгляда на вопрос о связи андрогенного статуса с развитием ССЗ и особенностях течения ИБС у мужчин с возрастным андрогенодефицитом (ВАД) [1,2,3].

Старение населения, широкая распространенность ассоциированных с возрастом заболеваний, развитие и внедрение в рутинную практику операций по реваскуляризации миокарда привлекает внимание к изучению ВАД в сочетании с ИБС у пациентов после стентирования коронарных артерий.

### Цель исследования

Изучить связь андрогенного статуса у пациентов, подвергшихся реваскуляризации миокарда, со степенью тяжести ИБС.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 53 мужчины с ИБС в возрасте 40-75 лет, ранее подвергавшихся стентированию коронарных артерий. Пациенты разде-

лены на две группы. В основную группу были включены 18 больных с ИБС и ВАД (группа I). В группу сравнения – 35 пациентов с ИБС, имеющих нормальный уровень тестостерона в крови (группа II). Всем пациентам проводился общий осмотр, опрос и анкетирование, общеклиническое обследование, оценка гормонального статуса, выполнялись инструментальные методы обследования, включающие коронарографию, эхокардиографическое обследование (ЭХО-КГ), суточное мониторирование ЭКГ и нагрузочные тесты (велозащитная/тредмил-тест). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, длительности ИБС и артериальной гипертензии, классу стенокардии напряжения, сердечной недостаточности, количеству перенесенных инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), наличию нарушений углеводного обмена и ожирения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

### Клиническая характеристика пациентов\*

Показатели	Группа I	Группа II
Общее число больных	18	35
Возраст, лет	58 (52;62)	60 (55;64)

Окончание таблицы 1

Показатели	Группа I	Группа II
Число пациентов с нарушениями углеводного обмена	10	21
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,8 (26,7;33,4)	28,9 (26,6;31,2)
Объем талии/Объем бедер	1,02 (1,00;1,05)	1,01 (0,96;1,06)
Количество установленных стентов	2 (1;2)	2 (2;3)
Число повторных оперативных вмешательств на коронарных сосудах	0 (0;2)	1 (1;2)
Число пациентов с постинфарктным кардиосклерозом	12	20
Число пациентов с ОНМК в анамнезе	1	3
Длительность ИБС, лет	5 (3;9)	7 (4;9)
Длительность АГ, лет	10 (5;10)	8 (5;15)

**Примечание:** \* – данные представлены как Me (25; 75%), где Me – медиана, 25; 75% – интерквартильный размах в виде 25% и 75% перцентилей.

Диагноз ИБС устанавливали на основании стандартизованных критериев диагностики с учетом клинической симптоматики, анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда, данных ЭКГ и ЭХО-КГ, результатов нагрузочных проб и коронарографии. Диагноз ВАД верифицировали по снижению концентрации общего тестостерона в крови менее 12 нмоль/л при наличии симптомов недостаточности андрогенов [4]. Для выявления клинических признаков дефицита тестостерона использовали шкалу оценки симптомов стареющего мужчины AMS (Aging Males' Symptom rating scale) [5], а также опросник для оценки сексуального здоровья мужчины – МИЭФ-5 [6]. Уровень депрессии у пациентов оценивали с помощью шкалы Бека [7].

Для оценки гормонального статуса в сыворотке крови было исследовано содержание общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, пролактина (ПРЛ) и тиреотропного гормона (ТТГ). Содержание свободного тестостерона определя-

лось методом иммуноферментного анализа, для определения остальных гормонов применяли иммунохемилюминесцентный анализ.

У всех пациентов были проведены: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением липидограммы, гликированного гемоглобина. Также проводили исследование дневных колебаний глюкозы крови, по показаниям – глюкозотолерантный тест.

Антропометрическое исследование включало измерение массы тела, объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчет ОТ/ОБ, индекса массы тела (ИМТ).

При расспросе и работе с медицинской документацией были собраны данные, включавшие информацию о курении, длительности течения ИБС, артериальной гипертензии, числе перенесенных инфарктов миокарда, ОНМК, транзиторных ишемических атак, данные о гиполипидемической терапии.

Были проанализированы данные коронарографии пациентов, выполненной непосредственно перед первым стентированием. Для каждого пациента по данным коронарографии был рассчитан суммарный балл по шкале SyntaxScore, версия 2.11 [8, <http://www.syntaxscore.com/>], учитывающей локализацию и характер поражения сосудов и позволяющей оценить тяжесть поражения коронарного русла в цифровом формате.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). При нормальном распределении количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стандартная ошибка среднего. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, данные представлены как Me (25; 75%), где Me – медиана, 25; 75% – интерквартильный размах в виде 25% и 75% перцентилей.

Для статистического анализа нормально распределенных признаков использовали параметрические методы, а при несоответствии данных закону нормального распределения и для сравнения качественных признаков – непараметрические. Сравнение количественных показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента или рангового метода Вилкоксона (для зависимых переменных) и U-теста Манна-Уитни (для независимых групп). Качественные переменные сравнивали с помощью критерия хи-квадрат. Для анализа связей между изучае-

мыми признаками (корреляций) использовали непараметрический метод Спирмана (R). Корреляционная связь между величинами оценивалась как слабая при значениях коэффициента корреляции менее 0,3, от 0,3 до 0,69 – как связь средней силы, при коэффициенте корреляции более 0,7 – как сильная. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Антропометрические измерения не выявили статистически значимой разницы по ИМТ и ОТ/ОБ между группами обследованных пациентов. Так, ИМТ составил 29,8 (26,7;33,4) кг/м<sup>2</sup> в группе I и 28,9 (26,6;31,2) кг/м<sup>2</sup> в группе II; ОТ/ОБ=1,02 (1,00;1,05) в группе I и ОТ/ОБ=1,01 (0,96;1,06) в группе II ( $p > 0,05$ ). Средние значения гормонов представлены в таблице 2.

Таблица 2

### Содержание ряда гормонов у обследованных лиц, Me (25; 75%)

Гормоны крови	Группа пациентов	
	Группа I	Группа II
Тестостерон общий (нмоль/л)	9,0 (7,1;10,4) *	15,1 (13,4;18,2) *
Тестостерон свободный (пг/мл)	6,9 (5,1;8,1) *	12,1 (7,5;18,2) *
ГСПГ (нмоль/л)	28,9 (20,0;38,2)	35,1 (23,6;48,6)
ЛГ (МЕ/л)	3,3 (2,4;4,1)	4,1 (2,8;7,0)
ФСГ (МЕ/л)	5,0 (3,5;6,3)	5,7 (4,4;9,5)
ПРЛ (мМЕ/л)	216 (165;235) *	166 (94;192) *
Эстрадиол (пг/мл)	26,9 (20,2;34,0) *	35,3 (29,3;40,0) *
ТТГ (мкМЕ/мл)	2,5 (1,5;3,2)	1,5 (1,2;2,8)

**Примечание:** \* – различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Как показано в таблице 2, у лиц с ВАД, помимо снижения уровня общего и свободного тестостерона, выявлено снижение содержания эстрадиола и увеличение секреции ПРЛ. Известно, что ПРЛ связывается в яичках со специфическими рецепторами в клетках Лейдига, модулируя стероидогенез и увеличивая секрецию тестостерона, а также потенцирует действие тестостерона на предстательную железу [9]. В литературе описано возрастное уменьшение количества клеток Лейдига, снижение плотно-

сти рецепторов к ЛГ на их поверхности или их десенситизация [10]. Вероятно, колебания ПРЛ даже в рамках физиологического диапазона могут иметь важное компенсаторное значение для репродуктивной системы мужчины. Что касается снижения уровня эстрогенов у пациентов с ВАД, то оно, по-видимому, объясняется тем, что эстрогены в организме мужчины образуются из тестостерона путем ароматизации. Между группами обследованных пациентов не выявлено существенных различий в содержании ГСПГ, ЛГ и ФСГ в крови.

Клиническая оценка пациентов по шкале Бека позволила установить, что повышенный уровень депрессии достоверно ассоциировался со снижением показателей общего тестостерона ( $R = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ). Так, у пациентов I группы количество баллов по шкале Бека было больше, чем в группе II: 9,5 (5,0;18,0) баллов и 6,0 (3,0;11,0) баллов соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень депрессии в группе мужчин с ИБС и ВАД в среднем соответствовал легкой ее выраженности – субдепрессии. В литературе встречаются данные о том, что тестостерон обладает влиянием на психический статус, и возрастное снижение андрогенов часто сопровождается депрессивными расстройствами [11].

Интересно отметить, что среди пациентов с нормальным уровнем общего тестостерона у 23 из 30 человек (76,7%), заполнивших опросники, отмечались клинические признаки андрогенодефицита по данным опросника AMS, при этом у 13 человек (41,9%) это были симптомы средней степени выраженности или резко выраженные. По результатам заполнения опросника МИЭФ-5, среди больных II группы у 23 человек из 30 (76,7%) наблюдалась эректильная дисфункция. Вероятно, концентрация андрогенов в сыворотке крови не всегда отражает возможные метаболические эффекты андрогенов у данной группы пациентов. Также, нельзя исключить значение относительного андрогенодефицита. Большая распространенность эректильной дисфункции среди пациентов II группы может быть обусловлена васкулогенными, нейрогенными, психогенными факторами или лекарственной терапией.

По результатам лабораторных исследований у мужчин с ИБС обнаружены статистически значимые отрицательные корреляции умеренной силы между уровнем общего тестостерона и ТГ ( $R_1 = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), ЛПОНП ( $R_2 = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Содержание ТГ составило 1,5 (1,1; 2,3) ммоль/л в группе I и 1,3 (1,1;1,8) в группе

II ( $p < 0,05$ ). Средний уровень ЛПОНП также оказался выше у пациентов с ИБС и ВАД (соответственно 0,7 (0,6;1,0) ммоль/л и 0,6 (0,5;0,8) ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Показано, что у пациентов с более высоким уровнем свободного тестостерона отмечался и более высокий уровень ЛПВП, обладающих антиатерогенным эффектом ( $R = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с ВАД установлена сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем свободного тестостерона и содержанием общего холестерина ( $R = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ) и ЛПНП ( $R = -0,81$ ;  $p < 0,05$ ). Достоверных различий в частоте приема статинов в обеих группах мужчин с ИБС не было ( $p < 0,05$ ). Согласно данным литературы, при гипотестостеронемии снижается активность липопротеинлипазы, осуществляющей гидролиз триглицеридов, вследствие чего их уровень в крови может возрасть [12]. Крупных проспективных популяционных исследований, посвященных изучению связи уровня тестостерона и субфракций холестерина, не проводилось [13], а в имеющихся работах встречаются противоречивые сведения [14,15].

Таблица 3

## Содержание липидов у обследованных лиц

Показатели	Группа пациентов	
	Группа I	Группа II
Липиды крови		
Холестерин общий (ммоль/л)	4,1 (3,8;5,3)	4,3 (3,7;4,9)
ЛПОНП (ммоль/л)	0,7 (0,6;1,0)*	0,6 (0,5;0,8)*
ЛПНП (ммоль/л)	2,4 (1,8;3,1)	2,4 (1,9;3,2)
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (1,0;1,2)	1,2 (1,1;1,4)
ТГ (ммоль/л)	1,5 (1,1;2,3)*	1,3 (1,1;1,8)*
КА	3,0 (2,3;3,3)	2,8 (2,3;3,4)

**Примечание:** \* – различия между показателями в группах статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При оценке показателей углеводного обмена было установлено, что у пациентов II группы при более высоком уровне общего тестостерона реже встречается сахарный диабет 2 типа ( $R = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, пациенты с высоконормальным уровнем тестостерона реже подвергаются повторным оперативным вмешательствам на сердце ( $R = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

По данным коронарографии, выполненной пациентам перед первым стентированием коронарных артерий, выявлена связь между уровнем свободного тестостерона крови и состоя-

нием коронарного русла. Это было показано на двух группах больных, выделенных по уровню свободного тестостерона (больше или меньше медианы – 9 пг/мл). У пациентов с ИБС и уровнем свободного тестостерона крови более 9 пг/мл, количество баллов по шкале Syntaxscore было достоверно меньше, чем при содержании свободного тестостерона крови менее 9 пг/мл:  $21,50 \pm 2,22$  баллов и  $26,12 \pm 2,58$  баллов соответственно ( $p < 0,05$ ).

## Выводы

1. По данным коронарографии у лиц с уровнем свободного тестостерона менее 9 пг/мл отмечается более тяжелое поражение коронарных артерий, чем у пациентов с уровнем свободного тестостерона более 9 пг/мл.

2. У мужчин с ИБС и ВАД имеется сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем свободного тестостерона и содержанием общего холестерина и ЛПНП, у мужчин с ИБС выявлена обратная зависимость между уровнем общего тестостерона и концентрацией триглицеридов, ЛПОНП и положительная корреляционная связь между уровнем свободного тестостерона и содержанием ЛПВП.

3. У мужчин с ИБС и нормальным уровнем тестостерона выявлена отрицательная корреляция между уровнем общего тестостерона и количеством перенесенных операций по реваскуляризации миокарда, а также между уровнем тестостерона и нарушениями углеводного обмена.

## Литература

1. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Тестостерон и сердечно-сосудистые риски: мифы и новая правда о кардиологической безопасности андрогензаместительной терапии у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – № 3. – С. 42-51.
2. Фролов Д.С., Янович М.С., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б. Неинвазивная оценка состояния коронарного кровотока у пенсионеров Министерства обороны с ишемической болезнью сердца и возрастным андрогенным дефицитом // Военно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 332, № 3. – С. 47-51.
3. Yeap, B.B. Sex steroids and cardiovascular disease // Asian Journal of Andrology. – 2014. – Vol. 16(2). – P. 239-47.
4. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 752 с.

5. *Heinemann L.A.J.*, Saad F., Thiele K., Wood-Dauphinee S. The Aging Males' Symptoms rating scale: cultural and linguistic validation into English // *The Aging Male*. – 2001. – Vol.4. – P. 14-22.
6. *Rosen R.C.*, Cappelleri J.C., Smith M.D., Lipsky J., Peña B.M. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction // *International Journal of Impotence Research*. – 1999. – Vol. 11(6). – P. 319-326.
7. Бек А., Раш А., Шо Б., Эмери Г. [Beck A., Rush A., Shaw B., Emery G.]. Когнитивная терапия депрессии: пер. с англ. // – СПб.: Питер, 2003. – 304 с.
8. *Sianos G.*, Morel M.A., Kappetein A.P., Morice M.C., Colombo A., Dawkins K., van den Brand M., Van Dyck N., Russell M.E., Mohr F.W., Serruys P.W. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // *EuroIntervention*. – 2005. – Vol. 1(2). – P. 219-27.
9. *Калинченко, С.Ю.* Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии: избранные лекции. – М.: Практическая медицина, 2010. – 96 с.
10. *Дедов И.И.*, Калинченко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М.: Практическая Медицина, 2006. – 240 с.
11. *Amore M.*, Scarlatti F., Quarta A.L., Tagariello P. Partial androgen deficiency, depression and testosterone treatment in aging men // *Aging Clinical and Experimental Research*. – 2009. – Vol. 21(1). – P. 1-8.
12. *Agledahl I.*, Skjaerpe P.A., Hansen J.B., Svartberg J. Low serum testosterone in men is inversely associated with non-fasting serum triglycerides: the Tromso Study // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. – 2008. – Vol. 18. – P. 256-262.
13. *Oskui K.P.M.*, French W.J., Herring M.J., Guy S., Mayeda G.S., Burstein S., Kloner R.A. Testosterone and the Cardiovascular System: A Comprehensive Review of the Clinical Literature // *The Journal of the American Heart Association*. – 2013. doi: 10.1161/JAHA.113.000272
14. *Van Pottelbergh I.*, Braeckman L., Bacquer D.D., De Backer G., Kaufman J.M. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 166(1). – P. 95-102.
15. *Wranciz J.K.*, Cyganjiewicz I., Rosiak M., Kula P., Kula K., Zareba W. The relationship between sex hormones and lipid profile in men with coronary artery disease // *International Journal of Cardiology*. – 2005. – Vol. 101(1). – P. 105-110.

---

*А.В. Макарова*

Тел.: +7 (911) 910-67-25

E-mail: *av-kalash@mail.ru*

**А.В. Макарова, С.Б. Шустов, В.П. Кицышин, А.Л. Ярных** Возрастной андрогенодефицит и особенности течения ишемической болезни сердца у мужчин после стентирования коронарных артерий // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 50–55.

## LATE-ONSET HYPOGONADISM AND CORONARY HEART DISEASE IN MEN WITH CORONARY STENT

*A.V. Makarova, S.B. Shustov, V.P. Kitsyshin, A.L. Yarnykh*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

A total of 53 men with ischemic heart disease and a history of coronary stenting at a mean age of 58±1 years were available for examination. Eighteen of them presented with confirmed late-onset hypogonadism and 35 had testosterone within the normal reference values. The study included characteristic of lipid and carbohydrate metabolism, estimation of obesity, depression level, coronarography results. The patients with androgen deficiency were shown to have depression more often than those with normal testosterone level. Patients with free testosterone <9pg/ml have more severe coronary artery disease than men with free testosterone >9pg/ml according to coronary angiography. There is a strong negative correlation between free testosterone and total cholesterol level and between free testosterone and LDL in men with ischemic heart disease and late-onset hypogonadism. There is a negative correlation

between total testosterone and TG, VLDL in men with ischemic heart disease and a positive correlation between free testosterone and HDL. A negative correlation is found between amount of myocardial revascularization operations, carbohydrate metabolic disturbance and total testosterone level in men with ischemic heart disease and normal testosterone.

**Key words:** Late-onset hypogonadism, coronary heart disease, male sex, stenting, coronarography, lipids, diabetes type 2, obesity, depression.

**Authors**

A.V. Makarova  
Tel.: +7 (911) 910-67-25  
E-mail: av-kalash@mail.ru

**A.V. Makarova, S.B. Shustov, V.P. Kitsyshin, A.L. Yarnykh** Late-onset hypogonadism and coronary heart disease in men with coronary stent // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 50–55.

УДК

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ (ПО МАТЕРИАЛАМ РЕГИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ “РЕЛИФ”) (СООБЩЕНИЕ 1)

*Б.Б. Фишман, А.И. Хорошевская, И.В. Прозорова, А.В. Саволук, Н.О. Жбанова*

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

На основании регионального исследования “Релиф” дана оценка распространенности артериальной гипертензии, стенокардии, хронической сердечной недостаточности и инфаркта миокарда среди населения Новгородской области. Показано, что частота распространенности АГ среди населения составила в среднем 47% (мужчины – 43,2%, женщины – 49,3%), Доказано, что для населения региона характерно наличие АГ 2 и 3 степени независимо от гендерных различий. Независимо от функционального класса стенокардия встречалась среди мужчин в 17,5%, женщин – 13,5 % и имеет выраженные половозрастные особенности. Максимальная частота инфаркта миокарда составляет 11,1% у мужчин (возрастная группа 60-69 лет) и 6,5% у женщин (80 лет и старше). Средняя частота хронической сердечной недостаточности составляет у мужчин 8,64%, среди женщин – 10,1%.

Отмечен высокий уровень наличия заболеваний кардиологического профиля среди респондентов, низкий уровень компетентности и знаний, как на уровне врачебного звена, так и на уровне респондентов.

**Ключевые слова:** Распространенность артериальной гипертензии, стенокардии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, региональное исследование.

*Авторы отрицают наличие конфликтов интересов.*

### Введение

В последние годы одной из актуальных проблем практического здравоохранения является оценка приверженности к лечению как мультифакторной проблеме с выраженными последствиями, как для здоровья индивидуума (больного), так и общества в целом. Как отмечают [1, 3] низкая приверженность к лечению оборачивается для больных повышенным риском развития осложнений и смертностью, для общества – экономическими потерями и углублением негативных демографических тенденций. Низкая приверженность к лечению больными АГ расценивается все большим числом экспертов, как самостоятельный фактор риска развития ИБС и цереброваскулярных заболеваний, в частности мозговых инсультов, а низкая приверженность к лечению ИБС – как фактор риска неблагоприятных исходов и смертности, причем как кардиоваскулярной, так и общей [2,4].

### Материалы и методы

В процессе исследования в рамках методологии Федерального исследования “Релиф” изучен комплаенс среди 39 врачей первичного звена и 212 больных Великого Новгорода состоящих у них под наблюдением. Дана оценка со-

блюдения рекомендаций и стандартов лечения АГ и ИБС в условиях региона.

### Результаты и их обсуждение

Показано, что частота распространенности АГ среди населения составила в среднем 47% (мужчины – 43,2%, женщины – 49,3%), что несколько ниже по сравнению с данными 2003 года, но по-прежнему выше, чем по России. Темпы нарастания частоты АГ среди женщин выше, чем у мужчин по всем возрастным группам. В возрастной группе 80 лет и старше статистически значимых различий не установлено. Так, при исходных показателях (20-29 лет) частота АГ у женщин составила 3,9%; у мужчин – 10,6%. Начиная с возрастной группы 30-39 лет частота АГ у женщин выше, чем у мужчин ( $P < 0,002$ ). Если в возрастной группе 40-49 лет частота АГ не имеет статистически значимых различий, то, начиная с возрастной группы 50-59 лет, отмечается значительный рост частоты у женщин ( $P < 0,0017$ ), что указывает на влияние менопаузы на частоту АГ у женщин. 1 степень АГ характерна для 10,7% респондентов; 2 степень – 22,7% и 3 степень – 13,6%. Возрастная динамика распространенности АГ по степеням имеет свои особенности. Так, распространенность АГ 1 сте-

пени носит параболический характер с максимумом частоты приходящейся на возрастную группу 50-59 лет, где она составляет 18,6%. При оценке динамики АГ 2 степени установлено, что частота АГ нарастает, начиная с возрастной группы 40-49 лет (15%) и достигает максимума в возрастной группе 80 лет и старше (44,4%). Между этими двумя возрастными группами отмечается динамический рост линейного характера с размером “шага” в пределах 8-10%. Подобная линейная зависимость отмечается и при оценке частоты АГ 3 степени, но на порядок ниже, равный в пределах 10%, чем при АГ 2 степени. Незначительные различия отмечены по возрастной группе 60-69 лет, где тренд более выражен при оценке АГ 2 степени. Доказано, что для населения региона характерно наличие АГ 2 и 3 степени.

Среди женщин величина интерквартильного размаха (ИР) имеет значительные различия по величине САД с учетом возрастных групп. Так, в основном медиана имеет атипичное расположение. Лишь в возрастной группе 70-79 лет медиана носит центральное расположение. В младшей и старшей возрастных группах распределение имеет правостороннюю асимметрию, в остальных возрастных группах - левостороннюю. На границу интерквартильного размаха медиана переместилась в возрастной группе 20-29, 40-49, 80 лет и старше, причем в 2-х последних случаях асимметрия носит левосторонний характер. Обращает на себя внимание наличие “выбросов” практически во всех возрастных группах, причем отдельные “выбросы” характерны как для максимальных, так и минимальных величин. В целом женская субпопуляция по показателю САД превышает норму по всем возрастным группам за исключением возрастной группы 20-29 лет, однако наличие “выбросов” в зоне правосторонней асимметрии указывает на омоложение АГ с наличием в данной возрастной группе больных с АГ 2 степени. Аналогичная картина наблюдается и при оценке показателя ДАД за исключением того, что значения ДАД превышают норму, уже начиная с возрастной группы 40-49 лет. Для ДАД более характерен когортный тип распределения за исключением возрастной группы 20-29, 40-49 и 80 лет и старше, где также отмечено смещение медианы на границу ИР, причем данное смещение повторяет математическую закономерность, как при оценке САД, за исключением возрастной группы 80 лет и старше, где асимметрия носит противоположный характер. В 3-х младших

возрастных группах и в группе респонденток возрастной группы 80 лет и старше отмечается наличие “выбросов”. Таким образом, показатели САД, так и ДАД характеризуются АГ 2 и 3 степени. Сопоставляя данные распространенности АГ с возрастными градациями, установлено наличие двух “перекрестов” в частоте АГ и численности респондентов в данных возрастных группах. Так, первый “перекрест” отмечен в возрастной группе 50-59 лет, где АГ встречалось наиболее часто. Данная тенденция была характерна вплоть до возрастной группы 80 лет и старше, где отмеченная зависимость приобрела обратный характер. Очевидно, даже при проведении стратифицированной рандомизации необходимо более четко индивидуализировать данные величины АГ для каждого пациента, а затем уже для субпопуляции в целом. Рассматривая возрастную динамику АГ по степеням среди женщин можно отметить, что частота АГ в отдельных возрастных группах у женщин в целом определяет тенденции распространенности АГ в субпопуляции в целом.

При оценке распространенности АГ среди мужчин обращает на себя внимание атипичность расположения медианы за исключением возрастной группы 60-69 лет, где медиана занимает центральное положение. В остальных случаях наблюдается высокая асимметричность распределения, носящая левосторонний характер в младших возрастных группах и правосторонний характер во всех остальных возрастных группах. Практически во всех возрастных группах имеются “выбросы” в зоне максимальных значений характерной для больных АГ 2-3 степеней. В то же время в группе 20-29 лет и 60-69 лет имеются респонденты с явлениями гипотонии. В целом у старших возрастных групп 75 квантиль расположена в зоне АГ 2 степени. При оценке показателя ДАД обращает на себя внимание когортный тип показателя, причем в младших возрастных группах медиана находится на границе 25 квантили, в остальных случаях она имеет центральный тип расположения, что крайне редко встречается в биомедицинских исследованиях, причем в данном случае тип распределения не относится к нормальному. В этих же возрастных группах величина плотности Гаусса идентична. Несколько иная зависимость отмечена и при сравнении возрастных параметров и значений АД. В данном случае зависимость носит линейный характер с высоким уровнем сочетанности результатов ( $r=0,81$ ). Распределение частоты АГ по степеням среди

мужчин имеет также свои особенности. Так, частота распространенности АГ 1 степени носит параболический тип распределения, 2 и 3 степень распределения - линейный. Обращает на себя внимание резкий рост АГ 2 степени в возрастной группе 80 лет и старше. Суммарные цифры указывают на меньшую выраженность АГ у мужчин в сравнении с женщинами. Переломным моментом в частоте АГ является возрастная группа 40-49 лет и 50-59 лет, где отмечена наибольшая частота фатальных осложнений.

В отличие от женской субпопуляции увеличение частоты АГ у мужчин находится в линейной зависимости от возраста респондентов, причем наибольшие различия ( $P < 0,05$ ) характерны только для возрастной группы 30-39 лет. В остальных случаях статистические различия отсутствуют. Таким образом, в отличие от выборочного исследования 2003-2004 года, артериальная гипертензия более характерна для женщин, чем для мужчин.

При введении в аналитический материал критерия несогласия (Odds Ratio) установлено, что согласно расчетам возможность заболеть АГ обладает тенденцией к росту в зависимости от пола и степени ожирения и по величине 75 квантили может достигать значений от 50 у женщин до 94 у мужчин. Тем самым показано, что мужчины более предрасположены к АГ при наличии более высоких степеней ожирения. При оценке шансов заболеть АГ в зависимости от величины ИМТ наибольшее значение приобретает возраст и степень и тип ожирения. В данном случае наличие ожирения переводит шансы заболеть АГ в цифровые значения, как правило, по своим показателям значительно превышающих 1.

Результаты нашего исследования показали, что независимо от функционального класса, стенокардия встречалась среди мужчин в 17,5%, женщин - 13,5% и носит выраженные половозрастные особенности. Однако, частота стенокардии, как правило, выше среди мужчин независимо от возраста за исключением возрастной группы 80 лет и старше, в которой частота стенокардии среди женщин значительно выше, чем у мужчин. Обращает на себя внимание омоложение данной патологии и значительный подъем частоты заболевания у мужчин начиная с возрастной группы 40-49 лет и на декаду позже среди женщин ( $P < 0,0038$ ).

При оценке частоты распространенности стенокардии напряжения отмечается четко выраженные гендерные особенности за счет превышения частоты стенокардии напряжения среди

мужчин достигающих значений 44% в возрастной группе 70-79 лет. Несколько ниже, в пределах статистически значимой разности находятся значения частоты стенокардии напряжения у женщин, особенно в средних возрастных группах. В возрастных группах 20-29, 30-39, 70-79 и 80 лет и старше статистически значимых различий не выявлено. Таким образом, показано, что стенокардия напряжения характерна для респондентов начиная с возрастной группы 40-49 лет и достигает максимальных значений к возрастной группе 70-79 лет (в пределах 40%) независимо от пола. Особенности распространенности стенокардии покоя среди респондентов является различная динамика с учетом пола. Так, максимальная частота стенокардии покоя отмечается у мужчин в возрастной группе 40-49 и 80 лет и старше (соответственно 3 и 4%). Среди женщин частота стенокардии находится в одном ценовом диапазоне, независимо от возрастной группы, начиная с возраста 40-49 лет и не превышает значений 2,5%.

Инфаркт миокарда более характерен для мужской субпопуляции. Так, частота инфаркта миокарда статистически значимо выше во всех возрастных группах ( $P < 0,000023$ ) кроме возрастной группы 80 лет и старше и, конечно, в обеих младших возрастных группах. Максимальная частота ИМ составляет 11,1% у мужчин (возрастная группа 60-69 лет) и 6,5% у женщин (80 лет и старше). Несколько иная картина наблюдается при оценке хронической сердечной недостаточности. Так, если частота хронической сердечной недостаточности у мужчин (в пределах статистической однородности) превышает частоту у женщин в возрастных группах 50-59 и 60-69 лет, то в остальных возрастных группах наблюдается обратная закономерность, причем в данном случае величина  $P < 0,00034$ . Таким образом, хроническая сердечная недостаточность характерна для мужчин в средних возрастных группах, а в старших возрастных группах - для женщин. Средняя частота хронической сердечной недостаточности составляет у мужчин 8,64%, среди женщин - 10,1%.

Таким образом, представленные данные отрицают возможность изолированного рассмотрения факторов риска, а обуславливают необходимость комплексной оценки всей группы факторов риска с расчетом их "веса" и "сцепленности".

При оценке частоты и структуры жалоб, предъявляемых респондентами, установлено, что жалобы на боль за грудиной были харак-

терны для респонденток начиная с возрастной группы 50-59 лет и старше, причем частота жалоб составляла от 15,3 до 27,8%. В тех же возрастных группах с частотой от 13 до 32,8% респондентки предъявляли жалобы на одышку; от 6 до 18% - на сердцебиение; от 6,5 до 28,4% - на головокружение; в пределах 25% - на головную боль и от 6,7 до 29% - на повышенное АД.

Таким образом, в пределах 25-30% респонденток предъявляли жалобы кардиологического профиля. Аналогичная картина наблюдается и при оценке структуры и частоты жалоб у респондентов. Так, на боль за грудиной в тех же возрастных группах жалобы предъявляло от 14 до 36% респондентов; на одышку от 9 до 23%; на сердцебиение от 4 до 9%; головокружение от 3,7 до 27%; головную боль от 11,4 до 33% и на повышенное АД от 6 до 19%.

Установлено, что основным исходом заболевания респонденты считают возможность заболеть мозговым инсультом или инфарктом миокарда, причем основная масса респондентов не считает заболевание фатальным. Не осведомлены о заболевании лишь от 3 до 4,6 % респондентов.

### Выводы

1. Результаты исследования показали, что частота распространенности АГ среди населения составила в среднем 47% (мужчины 43,2%, женщины - 49,3%). Доказано, что для населения региона характерно наличие АГ 2 и 3 степени независимо от гендерных различий.

2. Независимо от функционального класса стенокардия встречалась среди мужчин в 17,5%, женщин - 13,5 %. Распространенность стенокардии среди респондентов имеет выраженные половозрастные особенности.

3. Максимальная частота инфаркта миокарда составляет 11,1% у мужчин (возрастная группа 60-69 лет) и 6,5% у женщин (80 лет и старше).

*Б.Б. Фишман*

*Тел.: +7 (931) 853-13-39*

*E-mail: fishman@mxs.ru*

**Фишман Б.Б., Хорошевская А.И., Прозорова И.В., Саволок А.В., Жбанова Н.О.** Клинико-эпидемиологические аспекты распространенности артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца среди населения (по материалам регионального исследования "Релиф") (сообщение 1) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2016. - Том 8, № 1. - С. 56-60.

4. Средняя частота хронической сердечной недостаточности составляет у мужчин 8,64%, среди женщин - 10,1%.

5. Представленные данные указывают на высокий уровень наличия заболеваний кардиологического профиля среди респондентов, низкий уровень комплаентности и знаний, как на уровне врачебного звена, так и на уровне респондентов.

### Литература

1. *Конради, А.О., Полуничева, Е.В.* Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции // Артериальная гипертензия. 2004. - Т. 10. - № 9. - С. 21-29.

2. *Конради, А.О., Соболева, А.В., Максимова Т.А. и др.* Обучение больных гипертонической болезнью - бессмысленная трата времени или реальный инструмент в повышении качества контроля заболевания? // Артериальная гипертензия. - 2002. - Т. 8. № 6. - С. 39-57.

3. *Погосова, Г.В., Фишман, Б.Б., Мелик-Оганджян, Г.Ю., Беспалов Е.И., Куликова Т.В.* Релиф-регулярное лечение и профилактика - ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования (обзор исследования) // Клиническая медицина / Вопросы клиники, диагностики, профилактики и лечения. Межвузовский сборник стран СНГ. - Великий Новгород - Алматы, 2009. - Т. 17. - С. 198-215.

4. *Кобалава, Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова, Л.А. и соавт.* Представления об артериальной гипертонии у пожилых и реальная клиническая практика в России (Результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). Кардиология. - 2001; №11. - С. 14-20.

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF PREVALENCE OF AN ARTERIAL HYPERTENSIA AND ISCHEMIC ILLNESS OF HEART AMONG THE POPULATION (ON MATERIALS OF REGIONAL RESEARCH «RELIF») (THE MESSAGE 1)

*B.B. Fishman, A.I. Chorochevckaia, I.V. Prozorova, A.V. Savoluk, N.O. Gbanova*

Novgorod State University named after Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia

On the basis of regional research "Relif" the estimation of prevalence of an arterial hypertension, a stenocardia, chronic intimate insufficiency and a heart attack of a myocardium among the population of the Novgorod area is given. It is shown, that frequency of prevalence AH among the population has made on the average 47 % (men of 43,2 %, women - 49,3 %). Are proved, that for the population of region typically presence AH of 2 and 3 degrees irrespective of gender distinctions. Irrespective of a functional class the stenocardia met among men in 17,5 %, women of-13,5 %. Prevalence of a stenocardia among respondents has expressed gender and age features. The maximal frequency of a heart attack of a myocardium makes 11,1 % at men (age group of 60-69 years) and 6,5 % at women (80 years and are more senior). Average frequency of chronic intimate insufficiency makes at men of 8,64 %, among women of -10,1 %. The high level of presence of diseases of a cardiological structure among respondents, a low level complaens and knowledge, both at a level of a medical link, and at a level of respondents is marked.

**Key words:** Prevalence of an arterial hypertension, a stenocardia, intimate insufficiency, a heart attack of a myocardium, regional research.

**Authors**

B.B. Fishman

Tel.: +7 (931) 853-13-39

E-mail: fishman@mxs.ru

**Fishman B.B., Chorochevckaia A.I., Prozorova I.V., Savoluk A.V., Gbanova N.O.** Clinical-epidemiological aspects of prevalence of an arterial hypertension and ischemic illness of heart among the population (on materials of regional research «Relif») (the message 1) // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 56–60.

## КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФАРКТА МИОКАРДА, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Е.А. Скородумова<sup>1</sup>, М.В. Александров<sup>1</sup>, А.Г. Обрезан<sup>2</sup>, В.А. Костенко<sup>1</sup>, А.В. Рысев<sup>1</sup>, А.Н. Федоров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

С целью изучения электрокардиографических особенностей при инфаркте миокарда (ИМ) на фоне хронической болезни почек (ХБП) обследованы 455 пациентов, лечившихся в Санкт-Петербургском ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в 2012-2013 гг. по поводу инфаркта миокарда. Больные разделены на группы по стадиям ХБП: в первой группе пациенты с ХБП 1 стадии (ст.), ХБП 2 ст. и без нее, во второй с ХБП 3а ст., в третьей с ХБП 3б. Всем пациентам производились стандартные лабораторные исследования, мониторировалась электрокардиограмма (ЭКГ). Репрезентативность полученных данных, достоверность различий между показателями в выборках оценены с использованием непараметрического критерия – углового преобразования Фишера. Выявлено преимущественное развитие ИМ без подъема сегмента ST у пациентов с умеренной дисфункцией почек, достоверный рост по группам повторных ИМ, рецидивов инфаркта миокарда, нарушений сердечного ритма, замедленной ЭКГ динамики и летальности.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек, электрокардиографические изменения.

Хроническая болезнь почек (ХБП) в последние годы получила широкое распространение [1,2]. Все чаще она встречается среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [3]. ХБП, даже в легкой степени, представляет собой значимый фактор риска неблагоприятных исходов после инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Своевременное выявление ХБП важно, поскольку выделяет подгруппу пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), имеющих значительно более неблагоприятный прогноз по сравнению с теми, у кого функция почек не скомпрометирована [5]. В литературе представлены данные, что среди пациентов с ОКС нормальная функция почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) $>90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) определялась в 16% случаев, легкое ее снижение (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), умеренное (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и выраженное снижение (СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) отмечались в 43, 32 и 9% соответственно [6]. Анализ данных крупных исследований TIMI, InTIME-II у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST на электрокардиограмме выявил увеличение 30-дневной летальности при легкой, умеренной и тяжелой хронической болезни почек соответственно в 1,4; 2,1 и 3,8 раза по сравнению с пациентами, имеющими нормальную функцию почек [7]. При ОКС без подъема сегмента ST по данным мета-анализа пяти исследований TIMI

снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциировалось с возрастанием 30-дневной и 6-месячной летальности, частоты рецидивов инфаркта миокарда, инсультов и больших кровотечений [8]. К дополнительным факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений при патологии почек относятся факторы, связанные с повышенной проницаемостью почечных мембран, активация ренин-альдостероновой системы почек, почечная артериальная гипертензия, почечная анемия, связанная со снижением синтеза эритропоэтина, накопление токсических метаболитов и уремических токсинов вследствие их сниженного почечного клиренса [1].

**Целью** данной работы явилось изучить особенности изменений ЭКГ при ИМ и различных степенях хронической болезни почек.

### Материалы и методы

В исследование было включено 455 пациентов, лечившихся в Санкт-Петербургском ГБУ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в 2012-2013 годах с инфарктом миокарда. Все пациенты были разделены на 3 группы. В первую (I) группу вошли 310 человек, у которых в сроки от трех и более месяцев было известно о структурном и/или функциональном повреждении почек и снижении СКФ до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или без таковой, а также пациенты, у которых не было в прошлом этих из-

менений. Таким образом, в эту группу вошли больные, которые страдали ХБП 1ст., ХБП 2 ст., снижением клубочковой фильтрации, связанной с возрастом или без ХБП. Средний возраст пациентов –  $58,4 \pm 6,5$  лет, мужчин 201 (64,8%), женщин 109 (35,2%). Во вторую (II) группу вошли 92 больных, у которых было известно о ХБП 3а ст. (СКФ от  $59 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  до  $45 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  с признаками структурного и/или функционального повреждения почек или без этого). Средний возраст пациентов II группы –  $64,5 \pm 6,2$  лет, мужчин 51 (55,4%), женщин 41 (44,6%) человек. В третью (III) группу вошли 53 пациента с ХБП 3б ст. (СКФ от  $44 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  до  $30 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  с признаками структурного и/или функционального повреждения почек или без этого). Средний возраст больных  $65,3 \pm 5,4$  лет. Мужчин в этой выборке было 30 (56,6%), женщин 23 (43,4%). Таким образом, вторую и третью группы составили больные с умеренной ХБП. Пациенты старше 75 лет в исследование не включались. Для характеристики функционального состояния почек использовались Рекомендации К/DOQI(2002) [9]. СКФ рассчитывалась по формуле MDRD [10].

Всем пациентам производились стандартные лабораторные исследования, Электрокардиограмма (ЭКГ) мониторировалась непрерывно в течение трех суток, а затем регистрировалась ежедневно до выписки из стационара. Проводилась оценка репрезентативности полученных данных. Для оценки достоверности различий между показателями в двух выборках был использован непараметрический критерий – угловое преобразование Фишера (j). Различия между двумя группами считались достоверными ( $P < 0,05$ ), если эмпирическое угловое преобразование Фишера находилось в зоне значимости  $1,64 < j < 2,31$ , и тем более достоверными ( $P < 0,01$ ), если его значение превышало 2,31 ( $\phi > 2,31$ ) [11].

### Результаты и обсуждение

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) развился у 215 (69,4%) пациентов первой группы, у 38 (41,3%) второй и у 18 (34,0%) больных третьей выборки. Соответственно инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) произошел у 95 (30,6%) пациентов I группы, у 54 (58,7%) во II и у 35 (66,0%) больных в III выборке. Данные представлены на рисунке 1.

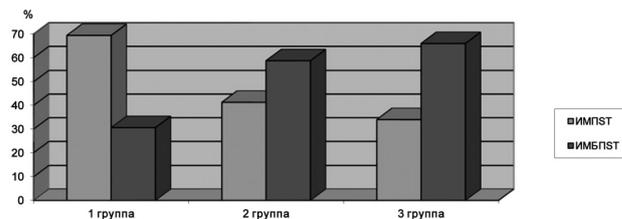


Рис. 1. Виды инфаркта миокарда в трех группах

ИМпST достоверно реже развивался у пациентов с ХБП 3а и ХБП 3б по сравнению с первой группой, в которой СКФ не снижалась меньше  $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  ( $P < 0,01$ ). Ранее нами указывалось, что высокий уровень креатинина приводил чаще к развитию ИМ без подъема сегмента ST [12]. Теперь мы получили данные, свидетельствующие об увеличении частоты развития таких инфарктов миокарда даже среди пациентов с ХБП 3 стадии, с достоверным преобладанием больных с СКФ от  $44 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  до  $30 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  по сравнению с пациентами, у которых СКФ была от  $59 \text{ мл/мин/1,73м}^2$  до  $45 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ .

Q инфаркт миокарда (QИМ) выявлен у 170 (54,8%) человек первой группы, 44 (47,8%) пациентов второй и 26 (49,1%) больных третьей ( $P > 0,05$ ). Не Q инфаркт миокарда (не QИМ) соответственно был диагностирован в 140 (45,2%), 48 (52,2%), 27 (50,9%) случаях ( $P > 0,05$ ). Таким образом, достоверных различий по группам выявлено не было. Результаты анализа повторных ИМ представлены на рисунке 2.

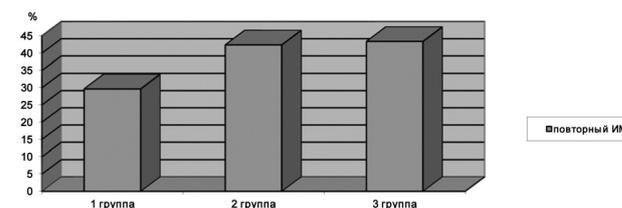
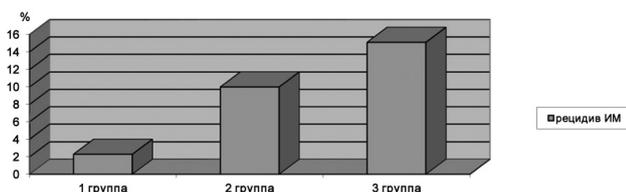


Рис. 2. Частота повторных инфарктов миокарда в трех группах

Рассматривая количество повторных ИМ, было обнаружено, что такие инфаркты происходили чаще у пациентов II (39 (42,4%)) и III (23 (43,4%)) групп по сравнению с больными I выборки (92 (29,7%)) ( $P < 0,05$ ), при этом достоверно чаще выявлялись ИМпST ( $P < 0,05$ ). Очевидно, умеренная дисфункция почек может провоцировать повторные инфаркты миокарда с большей глубиной распространения.

Анализируя развитие рецидивов инфаркта миокарда у пациентов всех трех групп, были получены данные, представленные на рисунке 3.



**Рис. 3.** Развитие рецидивов инфаркта миокарда у пациентов трех групп

Рецидивы инфаркта миокарда, с соответствующими изменениями на ЭКГ, возникали в 4,3 раза во II и 6,5 раз в III группах чаще по сравнению с первой выборкой и достигали 15,1% в третьей группе. Таким образом, пациенты со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> были достоверно чаще подвергались риску развития рецидивов ИМ ( $P < 0,01$ ). В литературе описана прогностическая шкала GRACE, широко используемая при остром коронарном синдроме. В качестве одного из значимых предикторов в нее входит уровень креатинина сыворотки, при увеличении которого возрастает риск развития смерти и повторных ишемических эпизодов [13,14].

Нарушения сердечного ритма: желудочковые экстрасистолы высоких градаций по В. Lowy, желудочковые тахикардии и фибрилляции желудочков, а также наджелудочковые аритмии, главным образом в виде мерцания/трепетания предсердий, выявленные у пациентов всех групп, представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 наглядно видно, что при снижении СКФ увеличивалось количество как желудочковых, так и наджелудочковых нарушений сердечного ритма. Их частота достоверно возрастала с увеличением степени дисфункции почек, и при ХБП 3б нарушения ритма присутствовали практически у половины больных группы, что значительно отягощало течение госпитального периода ОКС у этих пациентов. В литературе также представлены данные об увеличении нарушений сердечного ритма у больных с ИМ и ХБП [15].

Острая стадия ИМ по ЭКГ может продолжаться до 2–3 недель. Принято считать установление сегмента S–T на уровне изолинии признаком окончания острой стадии. По нашим данным, представленным в таблице 2, передняя локализация инфаркта миокарда была диагностирована у 185 пациентов первой группы, у 51 и 33 больных второй и третьей выборках соответственно.

Количество пациентов, у которых ИМ при передней локализации по ЭКГ переходил в подострую стадию в течение 10 дней в I группе, достигало 75,1%, 43,1% во II и лишь 24,2% больных в III выборке. Таким образом, отмечалась достоверно замедленная динамика течения инфаркта миокарда при передней локализации у пациентов с клубочковой фильтрацией от 59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. При этом, выявлены достоверные различия ( $P < 0,05$ ) между второй и третьей группами, что демонстрирует прямую зависимость между снижением функции почек и замедлением ЭКГ динамики переднего ИМ.

Таблица 1

### Нарушения сердечного ритма у пациентов трех групп

Показатель	Группа I (n <sub>1</sub> = 310)	Группа II (n <sub>2</sub> =92)	Группа III (n <sub>3</sub> =53)	Уровень значимости эмпирического значения φ и соответствующее значение P
Наджелудоч-ковые нарушения сердечного ритма, n (%)	83 (26,8%)	35 (38,0%)	25 (47,2%)	φ* = 2,021 (P<0,05) φ** = 2,873 (P<0,01)
Желудочковые нарушения сердечного ритма, n (%)	64 (20,6%)	32 (34,8%)	23 (43,4%)	φ* = 2,695 (P<0,01) φ**=3,337 (P<0,01)

φ\* – уровень значимости эмпирического значения между первой и второй группами;  
φ\*\* – уровень значимости эмпирического значения между первой и третьей группами

**Закономерная динамика течения инфаркта миокарда  
при передней локализации в течение 10 дней**

Показатель	Группа I n <sub>1</sub> =185	Группа II n <sub>2</sub> =51	Группа III n <sub>3</sub> =33	Уровень значимости эмпирического значения $\phi$ и соответствующее значение P
Передний ИМ с закономерной динамикой, n (%)	139 (75,1%)	22 (43,1%)	8 (24,2%)	$\phi^* = 4.205$ (P<0,01) $\phi^{**} = 5.652$ (P<0,01)

\* – уровень значимости эмпирического значения между первой и второй группами;  $\phi^{**}$  – уровень значимости эмпирического значения между первой и третьей группами.

Нижняя локализация ИМ встречалась у 125 больных первой группы, у 41 второй и у 20 пациентов третьей выборки. Данные о динамике течения инфаркта миокарда по ЭКГ данным у этой когорты больных представлены в таблице 3.

При нижней локализации инфаркта миокарда возвращение сегмента S–T к изолинии происходило в течение пяти дней у 88% больных I группы, лишь у половины – второй, и только у трети пациентов III выборки. Это отчетливо демонстрировало более замедленную динамику обратного развития инфаркта миокарда у больных с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по сравнению с соответствующей динамикой ST у пациентов с более сохранной функцией почек.

Летальность среди больных ИМ и ХБП существенно возрастала с увеличением степени хронической болезни почек: от 16,5% до 47,2% (P<0,01).

Во второй группе она была в 2,4 раза, а в третьей почти в 3 раза выше, чем в первой выборке, достигая практически половины всех случаев в последней группе. Увеличение 30 дневной ле-

тальности в несколько раз при умеренном снижении СКФ отмечают и многие другие авторы [7,8,9].

**Заключение**

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют выделить когорту пациентов, у которых госпитальный период протекает с существенными осложнениями. Значительная часть неблагоприятных признаков имеет отражение на электрокардиограмме в виде замедленной ЭКГ – динамики постадийных изменений ST, нарушений сердечного ритма, появлении новых ишемических изменений, и в несколько раз чаще заканчивается летальным исходом по сравнению с больными первой группы.

Особый интерес представляют данные о преимущественной локализации ИМ при различиях в скорости клубочковой фильтрации. На основании приведенных результатов можно предположить, что передняя и нижняя стенки левого желудочка менее чувствительны к нарушениям азотовыделительной функции почек.

**Закономерная динамика течения инфаркта миокарда  
при нижней локализации в течение 5 дней**

Показатель	Группа I n <sub>1</sub> =125	Группа II n <sub>2</sub> =41	Группа III n <sub>3</sub> =20	Уровень значимости эмпирического значения $\phi$ и соответствующее значение P
Нижний ИМ с закономерной динамикой, n (%)	110 (88,0%)	21 (51,2%)	6 (30,0%)	$\phi^* = 4.662$ (P<0,01) $\phi^{**} = 5.294$ (P<0,01)

$\phi^*$  – уровень значимости эмпирического значения между первой и второй группами;  
 $\phi^{**}$  – уровень значимости эмпирического значения между первой и третьей группами.

Также заслуживает внимания факт противоречивой зависимости различных типов ИМ (ИМбпST и ИМпST) от степени нарушения клубочковой фильтрации. На основании полученных нами результатов, можно предположить, что обратная зависимость частоты возникновения ИМпST от СКФ, возможно, свидетельствует о наличии феномена метаболического прекондиционирования, когда более значительное длительно существующее нарушение азотовыделения способствует адаптации миокарда к дополнительным ишемическим нарушениям метаболизма. Также можно предполагать, что СКФ имеет обратную взаимосвязь с коагуляционным потенциалом.

### Выводы:

1. ИМпST достоверно реже развивался у пациентов с ХБП 3а и ХБП 3б по сравнению с больными, у которых СКФ не снижалась меньше 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.
2. Умеренная почечная дисфункция статистически значимо увеличивает частоту повторных ИМ.
3. Пациенты со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> чаще подвергаются риску развития рецидивов инфаркта миокарда.
4. Наджелудочковые и желудочковые нарушения сердечного ритма регистрируются у пациентов с ХБП 3а и ХБП 3б достоверно чаще, чем у больных первой группы.
5. Для пациентов с умеренной почечной дисфункцией характерна более замедленная ЭКГ динамика течения ИМ по сравнению с больными, у которых СКФ не снижалась меньше 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.
6. Летальность среди пациентов с ХБП 3а и ХБП 3б достоверно выше по сравнению с больными, у которых функция почек страдает в меньшей степени.

### Литература

1. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 482с.
2. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2154-2169.
3. Coresh J., Astor V.C., Greene T. Et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population. Third National Health and Nutrition Examination Survey //

*Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 31. – P.1-12.

4. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2096-2104.

5. Das M, Aronow WS, McClung JA, Belkin RN. Increased prevalence of coronary artery disease, silent myocardial ischemia, complex ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, mitral annular calcium, and aortic valve calcium in patients with chronic renal insufficiency // *Cardiol. Rev.* – 2006. – Vol.14. – P. 14-17.

6. Masoudi F.A., Plomondon M.E., Magid D.J. et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes // *Am. Heart. J.* – 2004. – Vol. 147, № 4. – P. 623-629.

7. Gibson C.M., Pinto D.C., Murphy S.A et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality // *JACC*. – 2003. – Vol. 42. – P. 1535-1543.

8. Gibson C.M. et al. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13307 patients in five TIMI trials // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. 25, № 22. – P. 1998-2005.

9. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2002. – Vol.39, Suppl. 1. – P. S1-266.

10. GFR Calculators: Serum Creatinine and Cystatin C (2012) // programmed by Stephen Z. Fadem, M.D., FACP, FASN and Brian Rosenthal <http://www.mdrd.com/> (дата обращения 11.02.2014).

11. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л., 1978. – 86с.

12. Костенко В.А., Скородумова Е.А., Федоров Ф.Н., Кисельгофф О.Г. Влияние дисфункции почек с повышенным уровнем креатинина сыворотки крови на течение и прогноз инфаркта миокарда // *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. – 2013. – №2(46). – С. 55-59.

13. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European

Society of Cardiology (ESC) <http://www.escardio.org/guidelines> (дата обращения 11.02.2014).

14. *Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol.163. – P. 2345-2353.*

15. *Tessone A., Gottlieb S., Barbash I.M. et al. Underuse of Standard Care and Outcome of Patients with Acute Myocardial Infarction and Chronic Renal Insufficiency // Cardiology. – 2006. – Vol. 108, № 3. – P. 193-199.*

*Е.А. Скородумова*

*Тел.: +7 (921) 327-65-10*

*E-mail [elskor@mail.ru](mailto:elskor@mail.ru)*

**Скородумова Е.А., Александров М.В., Обрезан А.Г., Костенко В.А., Рысев А.В., Федоров А.Н.** Клинико-электрокардиографическая характеристика инфаркта миокарда, протекающего на фоне хронической болезни почек // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 61–66.

## CLINICAL AND ELECTROCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

*Е.А. Skorodumova<sup>1</sup>, М.В. Aleksandrov<sup>1</sup>, А.Г. Obresan<sup>2</sup>, V.A. Kostenko<sup>1</sup>, А.В. Rysev<sup>1</sup>, А.Н. Fedorov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Institute for Emergency Medical Care of I.I. Dzhanlidze, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

To study the ECG features of myocardial infarction (MI) with chronic kidney disease (CKD) were examined 455 patients treated at the St. Petersburg Research Institute for Emergency Medical Care in 2012-2013 on the myocardial infarction. The patients were divided into groups of CKD stages: patients with CKD stages 1 st., CKD stages 2 st. and without it were included in the first group. The second one consists of patients with CKD 3a, and the third one – with CKD 3b. All patients were performed using standard laboratory tests, electrocardiogram was monitored. The representativeness of the data, significant differences between the performance samples evaluated using nonparametric - Fischer's angular transformation. It was shown preferable occurrence of non-ST segment elevation MI in patients with moderate renal dysfunction and significant increase in the rate of recurrent MI, heart failure, early post infarction angina pectoris, recurrent MI, cardiac arrhythmias and in-hospital mortality directly correlated with degree of CKD.

**Keywords:** myocardial infarction, chronic kidney disease, electrocardiographic changes.

### Authors

*Е.А. Skorodumova*

*Tel.: +7 (921) 327-65-10*

*E-mail [elskor@mail.ru](mailto:elskor@mail.ru)*

**Skorodumova E.A., Aleksandrov M.V., Obresan A.G., Kostenko V.A., Rysev A.V., Fedorov A.N.** Clinical and electrocardiographic characteristics of myocardial infarction associated with chronic kidney disease // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 61–66.

## ВИД ВСКАРМЛИВАНИЯ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПОРОГОВЫХ СТАДИЙ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

А.В. Дмитриева<sup>1</sup>, М.С. Петрачкова<sup>2</sup>, Э.И. Сайдашева<sup>2</sup>, Е.В. Михалев<sup>1</sup>, И.Д. Евтушенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Областной перинатальный центр, г. Томск, Россия

Работа посвящена анализу вида нутритивной поддержки недоношенных новорожденных как фактора риска развития пороговых стадий ретинопатии недоношенных (РН). Обследовано 50 глубоко недоношенных, находившихся в отделении реанимации новорожденных. В зависимости от стадии развития РН исследуемые младенцы были разделены на 2 группы: 1 (основная) группа – 23 ребенка с прогрессирующей до тяжелых стадий РН, тип 1 заболевания; 2 (контрольная) группа – 27 младенцев с допороговой стадией РН, тип 2 заболевания. Оценивали среднюю продолжительность парентерального питания, сроки начала трофического питания, вид вскармливания и динамику массы тела в течении неонатального периода детей обеих групп наблюдения. Установлена высокая частота развития пороговых стадий РН у детей, длительно находившихся на парентеральном искусственном вскармливании. Выявленные особенности нутритивной поддержки данной категории пациентов в неонатальном возрасте могут являться фактором риска прогрессирования РН, своевременная коррекция которых позволит повысить качество лечения глубоко недоношенных новорожденных и прогноз течения заболевания.

**Ключевые слова:** новорожденный, вид вскармливания, фактор риска, ретинопатия недоношенных.

### Введение

В связи с переходом здравоохранения РФ с 2012 г. на международные стандарты выхаживания и регистрации новорожденных (масса тела (МТ) от 500 г и гестационный возраст (ГВ) от 22 недель) и повышением уровня оказания неонатальной реанимационной помощи, значительно увеличилась выживаемость детей не только с очень низкой МТ (ОНМТ) – от 1000 до 1499 г, но и с экстремально низкой МТ (ЭНМТ) – менее 1000 г при рождении [1]. При этом показатель частоты преждевременных родов в России за последние 10 лет остается достаточно стабильным и варьирует в различных регионах и мегаполисах в пределах 6-12%. Так, в 2013 г. из 1млн.866.442 родившихся живыми детей, 110.788 (5,9%) были недоношенными, среди которых ГВ менее 28 недель имели 6876 детей (6,2%) [2].

Дальнейшее развитие и состояние здоровья детей, рожденных раньше срока, зависят от степени зрелости/недоношенности, тяжести соматической отягощенности, условий выхаживания и качества специализированной медицинской помощи на всех этапах ее оказания, начиная с перинатального периода. В этой связи, одной из проблем данной категории детей является ретинопатия недоношенных (РН), которая остается ведущей причиной

слепоты и слабовидения с раннего детского возраста во всех развитых странах мира, в том числе и в России [3,4]. В отечественной и зарубежной литературе продолжается обсуждение влияния различных факторов риска на возникновение и прогрессирование РН. Некоторые авторы считают, что успех выхаживания данной категории младенцев, наряду с лечебными мероприятиями, во многом обусловлен вскармливанием с учетом потребностей незрелого организма, поэтому мы провели исследование, посвященное этой теме.

### Цель

Изучение значимости вида вскармливания недоношенных новорожденных как фактора риска развития пороговых стадий РН.

### Материал и методы

Исследование было выполнено на базе ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» г. Томска (построен на основании распоряжения правительства РФ от 04.12.2007 года № 174-р, кобальный фонд – 151). Под наблюдением врача-неонатолога и врача-офтальмолога в 2012-2015 гг. были 50 выживших новорожденных с ГВ менее 32 недель, МТ при рождении менее 1500 г, находившихся на выхаживании и лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

В зависимости от стадии развития РН исследуемые младенцы были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) – 23 ребенка (46 глаз) с прогрессирующей до пороговой стадии и задней агрессивной РН (ЗАРН), тип 1 заболевания. Среди них: большинство новорожденных (15-65,2%) имели ОНМТ (средняя МТ составляла  $1131 \pm 156$  г), остальные дети (8-34,8%) родились с ЭНМТ (средняя МТ составляла  $804,37 \pm 128,28$  г). Группа 2 (контрольная) была представлена 27 младенцами (54 глаза) с допороговой стадией РН, тип 2 заболевания. Соотношение МТ при рождении пациентов в этой группе было сопоставимо с группой 1: 21 (77,8%) и 6 (22,2%) детей с ОНМТ и ЭНМТ соответственно (средняя МТ  $1155 \pm 86,75$  г и  $925 \pm 32,08$  г). В зависимости от ГВ (степени зрелости) пациенты обеих групп не имели значимых различий. Группа 1: ГВ 25-27 недель – 10 (43,5%) детей, 28-29 недель – 9 (39,1%) детей и 30-31 неделя – 4 (17,4%) ребенка. Группа 2: ГВ 25-27 недель – 11 (40,7%) детей, 28-29 недель – 15 (55,6%) детей, 30-31 неделя – 1 (3,7%) ребенок.

Офтальмологический скрининг и мониторинг недоношенных детей проводился в соответствии с приказом МЗ РФ от 25 октября 2012 г. №442н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты» и Федеральными клиническими рекомендациями «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» (2013), и включал: офтальмоскопию глазного дна с помощью налобного бинокулярного офтальмоскопа («Heine», Германия) и педиатрической ретинальной камеры RetCam Shuttle («Clarity Medical Systems», США). Данная технология является «золотым» стандартом диагностики и динамического наблюдения РН. Признаки заболевания оценивали согласно Международной классификации РН, с дополнениями [5].

Все дети с первых часов жизни получали полное и далее, частичное парентеральное питание (ПП). Вид вскармливания определялся использованием энтерального продукта: естественное – фортифицированное грудное молоко, смешанное – грудное молоко со специализированной смесью для недоношенных новорожденных, искусственное – только специализированная смесь для недоношенных детей. Расчет объема питания проводился согласно рекомендуемому в неонатологии протоколу энтерального питания (ЭП) недоношенных младенцев, соответственно физической потребности детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Вид

вскармливания зависел от ряда условий, таких как нахождение матери в стационаре, уровня лактации, наличия показаний или противопоказаний к вскармливанию грудным молоком. Когда объем разового кормления достигал уровня более 100 мл/кг/сутки, добавлялся обогатитель (фортификатор) грудного молока.

Нами сравнивалась степень выраженности РН у исследуемой категории детей в зависимости от длительности получения парентерального питания и вида энтерального субстрата, его качественного состава, динамики МТ детей во время нахождения их в ОРИТН с последующим определением наиболее оптимального продукта для вскармливания недоношенного ребенка.

Результаты. У всех детей основной группы РН диагностированы пороговые стадии на обоих глазах: II стадия с признаками «плюс»-болезни – в 8,6% случаев (2 ребенка), III стадия с признаками «плюс»-болезни превалировала и встречалась в 74% случаев (17 детей), ЗАРН выявлена у 17,4% детей (4 ребенка). В контрольной группе – в абсолютном большинстве (74%) случаев диагностирована РН I стадии (20 детей), II стадию имели 26% пациентов (7 детей), III стадия не встречалась ни в одном случае наблюдения (табл. 1).

Таблица 1

#### Частота РН в исследуемых группах в зависимости от стадий заболевания

Стадии РН	Группа 1 (n=23) Абс. / %	Группа 2 (n=27) Абс. / %
РН I	–	20 / 74
РН II	–	7 / 26
РН III	–	–
РН II, «плюс»-болезнь	2 / 8,6	–
РН III, «плюс»-болезнь	17 / 74*	–
ЗАРН	4 / 17,4	–

Примечание: \* –  $p < 0,01$ .

Таким образом, у всех детей 1 группы РН прогрессировала до пороговых стадий, потребовавших лазерного хирургического вмешательства с целью стабилизации патологического процесса; пациенты 2 группы имели благоприятное течение РН, завершившееся самопроизвольным регрессом заболевания без значимых последствий для зрительных функций.

Средняя продолжительность парентерального питания в группе 1 составила  $19,31 \pm 4,27$  дней, в группе 2 –  $14,41 \pm 3,5$  дней. Существенная раз-

ница отмечается и в сроках начала трофического питания. Так, в основной группе –  $4,76 \pm 5,19$  день жизни против  $2,0 \pm 1,35$  дня в группе контроля. Среди детей группы 1 в 59% случаев превалировало искусственное вскармливание и 41% детей получали смешанное питание. В группе 2 – 50 % детей находились на смешанном вскармливании и 14% получали естественное питание. Таким образом, 64% детей получали грудное молоко и 36% специализированную смесь для недоношенных детей (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительные показатели вскармливания детей в исследуемых группах**

Показатель	Группа 1 (n=23)	Группа 2 (n=27)
Продолжительность парентерального питания (дни)	$19,31 \pm 4,27$	$14,41 \pm 3,5$
Возраст начало трофического питания (день жизни)	$4,76 \pm 5,19$	$2,0 \pm 1,35$
Вид вскармливания: (дети в %)		
- естественное	0	14
- искусственное	59	36
- смешанное питание	41	50
Прибавка МТ в сутки (г)	11,6	15,5
Прибавка МТ за месяц (г)	$349,1 \pm 26,1$	$465 \pm 170,4$

Сравнительные данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что тяжелые (пороговые) стадии РН диагностированы у недоношенных новорожденных с более длительным периодом (в среднем на 5 дней) получения парентерального и отсроченным началом (в среднем почти на 3 дня) трофического питания. Главным отличием от контрольной группы было отсутствие у всех детей основной группы в питании фортифицированного грудного молока. Известно, что обогатители (фортификаторы) грудного молока увеличивают содержание белка и калорийность продукта и, тем самым, обеспечивают повышенную потребность в пищевых ингредиентах и их усвоение у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Кроме того, обогатители позволяют обеспечить ребенка необходимыми макро-, микроэлементами и витаминами [6]. В результате дети из группы 2 прибавили МТ за первый месяц жизни  $465 \pm 170,4$  г ( $15,5$  г/сутки), в группе 1 среднемесячная при-

бавка МТ составила  $349,1 \pm 26,1$  г ( $11,6$  г/сутки), что на 25% меньше.

### Обсуждение

На сегодняшний день офтальмологи с высокой достоверностью могут прогнозировать факт возникновения РН, но продолжается обсуждение влияния различных неонатальных факторов риска на развитие тяжелых форм течения заболевания [7].

Преимущества грудного вскармливания широко известны. В последние десятилетия женское молоко расценивается как незаменимый продукт или «золотой стандарт» для вскармливания младенцев. Все больше фактов свидетельствует о пользе грудного молока для питания больных и недоношенных детей как в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), так и при дальнейшем их выхаживании [8,9]. Но недостаточно внимания уделяется исследованию роли вида вскармливания, и, в частности, значимости грудного молока в профилактике развития тяжелых стадий РН, угрожающих потерей зрения с раннего детства [10]. По данным исследования Okamoto T. с соавторами (2007), в состав грудного молока могут входить некоторые факторы, влияющие на снижение тяжести РН. Поэтому их выявление может способствовать разработке стратегии для спасения недоношенных детей от утраты зрения по причине РН. За период с 1999 по 2004 гг. авторами было проведено ретроспективное исследование, где группами сравнения были дети, перенесшие РН без осложнений (группа 1) и дети, прогрессирование заболевания у которых привело к отслойке сетчатки (группа 2). Так, питание недоношенных 1-ой группы на 67-83% состояло из грудного молока, во 2-ой группе доля грудного молока в энтеральном питании составляла 38%, что почти вдвое меньше [11].

Проспективное когортное исследование «ELGAN» (2009), было посвящено качественной оценке нутритивной поддержки (количество углеводов, белков, липидов и общего калоража питания) и измерению МТ исследуемых пациентов в течение первых 28 суток жизни. Проводился анализ соотношения между ранней нутритивной поддержкой и динамикой МТ с тяжестью проявления РН у детей группы риска. Основной целью исследования «ELGAN» было определение признаков и факторов риска, приводящих к увеличению структурных и функциональных неврологических изменений. В исследование было включено 1506 глубоко недоношенных детей (сред. ГВ  $23-27 \pm 0,85$  недель) за период наблюдения 2002-2004 гг. Ис-

следователи заявляют, что медленная прибавка в МТ также является фактором риска для развития РН. Этот вывод позволяет предположить, что усилия по оптимизации питания и контроль набора веса у наиболее уязвимых новорожденных могут снизить тяжесть проявления РН [12].

В 2013 г. Р. Manzonі с соавторами исследовали 498 младенцев, 184 из которых не получали грудное молоко, а оставшиеся дети находились исключительно на естественном вскармливании. Авторы пришли к заключению, что использование только грудного молока в раннем постнатальном периоде может предотвратить развитие тяжелых стадий РН у детей с ЭНМТ и ОНМТ [13]. Под наблюдением шведских ученых в 2015 г. находилось 498 детей с ЭНМТ, среди которых у 172 (34,5%) была диагностирована 3-5 стадии РН. Калорийность питания детей этой группы была меньше по сравнению с детьми с допороговыми стадиями РН. Таким образом, было показано, что снижение калорийности в первые 4 недели жизни является фактором риска развития тяжелых форм РН. Этот вывод позволяет предположить, что контроль калорийности нутритивного питания, получаемого в первый месяц постнатального периода, может быть эффективным методом снижения риска развития и прогрессирования РН [14].

С высокой вероятностью можно утверждать, что характер парентерального и энтерального питания у недоношенных новорожденных является неоспоримым фактором риска прогрессирования РН до пороговых стадий на этапе выхаживания в ОРИТН. По нашему мнению, риск развития пороговых стадий РН у детей с ЭНМТ и ОНМТ на этом этапе может быть снижен путем оптимизации нутритивной поддержки, а именно: сокращением длительности парентерального питания с началом трофического в кратчайшие сроки после рождения, включением в питание детей грудного молока, в любом, даже минимальном количестве при отсутствии противопоказаний, увеличением общей калорийности питания за счет фортификации или докорма специализированными смесями для недоношенных детей и контролем за динамикой МТ в неонатальном периоде у данной категории новорожденных.

Таким образом, неоспоримым фактом является значимая роль грудного молока в нутритивной поддержке недоношенного ребенка в раннем постнатальном периоде, с которым поступают противовоспалительные (антиоксиданты, ферменты, расщепляющие противовоспалительные нейроме-

диаторы, антипролиферативные агенты, противовоспалительные цитокины) и иммуномодулирующие агенты [6]. Кроме того, обогащение грудного молока фортификатором способствует большей прибавке МТ ребенка в первые недели жизни.

Вышеизложенные данные согласуются с результатами нашего исследования. Считаем, что ранняя пищевая поддержка грудным молоком является важной частью оптимизации роста и развития недоношенного ребенка, в том числе и сохранения процесса естественной васкуляризации незрелой сетчатки после рождения, что позволяет предотвратить развитие пороговых стадий РН, улучшить прогноз заболевания и повысить качество лечения новорожденного на этапе пребывания в отделении ОРИТН.

### Заключение

На сегодняшний день, одной из главных междисциплинарных задач неонатологов и офтальмологов является повышение эффективности выхаживания глубоко недоношенных детей, разработка и внедрение в повседневную практику методик по рациональному вскармливанию этой категории новорожденных в ОРИТН обогащенным грудным молоком с целью снижения риска прогрессирования РН до тяжелых (пороговых) стадий, требующих хирургического лечения.

### Литература

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.12.2011 г. № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке ее выдачи».
2. Альбицкий, В.Ю. Смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении / В.Ю. Альбицкий [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 2. – С. 16-21.
3. Катаргина, Л.А. Ретинопатия недоношенных: актуальность и перспективы / Л.А. Катаргина // Сб. мат. межрегиональной междисциплинарной науч.-практ. конф. с международным участием «Ретинопатия недоношенных». – Барнаул, 2014. – С. 5-7.
4. Сайдашева, Э.И. Принципы организации офтальмоневрологической помощи в Санкт-Петербурге / Э.И. Сайдашева [и др.] // Рос. педиатр. офтальмол. – 2012. – № 2. – С. 39-43.
5. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited // Arch. Ophthalmol., 2005. – Vol. 123. – P. 991-999.
6. Мухина, Ю.Г. Энтеральное питание / Ю.Г. Мухина, А.И. Чубарова // Неонатология.

Национальное руководство // М.: «ГЭОТАР», 2009. – С. 146-166.

7. Сайдашева, Э.И. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель / Э.И. Сайдашева [и др.] // Рос. педиатр. офтальмол. – 2015. – № 2. – С. 28-32.

8. Groh-Wargo, S. Enteral nutrition support of the preterm infant in the neonatal intensive care unit / S. Groh-Wargo, A. Sapsford // Nutrition in Clinical Practice. – 2009. – Vol. 24. – № 3. – P. 363-376.

9. Рюмина, И.И. Энтеральное вскармливание недоношенных детей / И.И. Рюмина [и др.] // Неонатология. – 2013. – № 2. – С. 108-121.

10. Hylander, M.A. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants / M.A. Hylander [et al.] // J. Perinatol. – 2001. – № 6. – P. 356-362.

11. Okamoto, T. Human milk reduces the risk of retinal detachment in extremely low-birthweight infants / T. Okamoto [et al.] // Pediatr. – 2007. – № 6. – P. 894-897.

12. Agostoni, C. Committee on Nutrition: Breast-feeding. A Commentary by the ESPGHAN / C. Agostoni [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2009. – Vol. 49 – № 1. – P. 112-125.

13. Manzoni, P. Human milk feeding prevents retinopathy of prematurity in preterm VLBW neonates / P. Manzoni [et al.] // Early Hum Dev. – 2013. – № 1. – P. 64-68.

14. Stoltz Sjöström, E. Low energy intake during the first 4 weeks of life increases the risk for severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants / E. Stoltz Sjöström [et al.] // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. – Published Online First: 12 February, 2015.

Э.И. Сайдашева

Тел.: +7 (911) 236-45-01

E-mail: esaidasheva@mail.ru

А.В. Дмитриева, М.С. Петрачкова, Э.И. Сайдашева, Е.В. Михалев, И.Д. Евтушенко Вид вскармливания глубоко недоношенных детей в раннем постнатальном периоде как фактор риска развития пороговых стадий ретинопатии недоношенных // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 67–71.

## KIND OF FEEDING PRETERM INFANTS IN DEEP EARLY POSTNATAL PERIOD AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF THRESHOLD STAGES OF RETINOPATHY OF PREMATUREITY

A.V. Dmitrieva, M.S. Petrachkova, E.I. Saidasheva, E.N. Mihalev, I.D. Evtushenko

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Regional Perinatal Center, Tomsk, Russia

The work is devoted to the analysis of the types of nutritional support in preterm infants as a risk factor for the development of threshold stages of retinopathy of prematurity (ROP). Surveyed 50 deep premature on nursing in the intensive care of the newborn. Depending on the stage of development of ROP studied babies were divided into 2 groups: 1 (main) group-23 child with progressing to severe stages of PH, type 1 disease; 2 (control) group – 27 babies with doporogovoj phase ROP, type 2 disease. Assessed the average duration of parenteral nutrition, feeding the trophic dates, type of feeding and body mass dynamics during the neonatal period children both monitoring groups. High frequency threshold development stages of ROP in children, long on injecting bottle-fed. Identified particular nutritional support in this category of patients in infancy may be a risk factor.

**Keywords:** newborn, kind of breastfeeding, risk factor, retinopathy of prematurity.

### Authors

E.I. Saidasheva

Tel.: +7 (911) 236-45-01

E-mail: esaidasheva@mail.ru

A.V. Dmitrieva, M.S. Petrachkova, E.I. Saidasheva, E.N. Mihalev, I.D. Evtushenko Kind of feeding preterm infants in deep early postnatal period as a risk factor for the development of threshold stages of retinopathy of prematurity// Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 67–71.

**КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МИАСТЕНИИ***В.Д. Косачев, С.В. Лобзин, Т.М. Алексеева, О.А. Крейс*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

Обследовано 927 больных миастенией. На основании длительного катамнестического наблюдения проведён анализ клинико-неврологического развития и течения различных форм миастении. Систематизация и оценка полученных результатов позволили выявить наиболее значимые (присущие только миастении) и часто встречаемые диагностические критерии: патологическая мышечная утомляемость (92,3%), формула двигательных нарушений (91,9%), прозеринавая проба (77,5%), генерализация мышечной утомляемости (76,3%), «мерцание» и «миграция» симптомов (71,1%), сохранность движений глаз книзу при ограничении движений в других направлениях (68,3%), сочетание птоза с лагофталмом с одной стороны (50,1%). Разработана схема клинической диагностики, с помощью которой становится возможным уже при первом (догоспитальном) осмотре больного поставить диагноз миастении или заподозрить данное заболевание.

**Ключевые слова:** миастения, критерии и схема диагностики.

**Введение**

Миастения – тяжелое нервно-мышечное заболевание с прогрессирующим течением, главным клиническим проявлением которого является патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам [1-4].

В генезе данного заболевания большое значение имеют аутоиммунные нарушения – образование аутоантител к никотиновым холинорецепторам концевых пластинок мышечных волокон, в результате чего нарушается нейротрансмиссия на уровне нервно-мышечного синапса [5-9].

Миастения – редкое, недостаточно изученное, трудно диагностируемое и тяжелое заболевание. Сложности распознавания миастении возникают, в основном, в начальных стадиях развития заболевания, когда имеются единичные симптомы болезни или атипичное течение [10-15].

Часто отмечается ошибочная или поздняя диагностика миастении, несмотря на простоту клинических проявлений данного заболевания и общедоступность диагностических тестов, подтверждающих этот диагноз. Наши данные свидетельствуют, что при первичном обращении больных в медицинские учреждения правильно диагноз был поставлен лишь в 30,0–33,0% случаев [10, 11, 13]. Большая часть больных в первые месяцы или годы от начала заболевания лечилась с другими диагнозами, а, следовательно, длительное время не получала адекватного лечения [3,11,12.]. Причиной, вероятно, является отсутствие чётких знаний патогномичных симптомов манифестации данного

заболевания врачами (терапевтами, офтальмологами, отоларингологами), к которым нередко в начале развития миастении обращаются пациенты за медицинской помощью. Не всегда и неврологи достаточно хорошо знают клинические критерии ранней диагностики миастении, что также приводит к ошибочной диагностике. Кроме того, ошибки диагностики иногда связаны со сходством миастении на ранних этапах её развития с другими заболеваниями нервной системы и мышц [7, 10, 16].

Прогноз миастении, в отношении, как жизни, так и выздоровления, если не проводится своевременно патогенетическая терапия, весьма неблагоприятен.

**Цель исследования**

Выявить основные клинические признаки миастении, определить частоту их встречаемости, систематизировать и разработать схему диагностики заболевания при первичном (догоспитальном) осмотре больного.

Материалы и методы. Обследовано 927 больных миастенией с различными формами заболевания (генерализованная форма – 716 (77,3%) больных, глазная – 117 (12,6%), глоточно-лицевая – 94 (10,1%) в возрасте от 18 до 72 лет и длительностью заболевания от шести месяцев до 19 лет. У 73 (7,8%) из них миастения сочеталась с тимоной. Женщин было 622 (67,1%), мужчин 305 (32,9%), средний возраст пациентов составил 36,2 года. Из 927 больных миастенией 402 (43,3%) подверглись тимэктомии, остальным пациентам применяли медикаментозную патогенетическую терапию.

Проведён анализ клинико-неврологического развития и течения различных форм миастении в зависимости от характера начальных симптомов, сроков (длительности) развития полной клинической картины заболевания и степени выраженности прозергиновой пробы. Для выявления наиболее значимых клинико-неврологических критериев диагностики миастении проводилась систематизация и оценка полученных результатов на основании длительного катamnестического наблюдения. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft®, Inc., USA).

### Результаты и их обсуждение

В основе клинической картины миастении лежат различной степени выраженности нарушения функции поперечно-полосатой мускулатуры, причем в процесс могут вовлекаться поперечно-полосатые мышцы различной локализации: краниального отдела, шеи, туловища, конечностей.

У обследованных нами больных картина начала заболевания и особенности его клинического течения были достаточно полиморфны. Выявлена высокая частота поражения краниальных мышц и значительная избирательность поражения скелетной мускулатуры, которая

рассматривается как специфическая формула двигательных нарушений при миастении (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что глазодвигательные нарушения обнаруживались значительно чаще и связаны с поражением наружных мышц глаз. Чаще встречался птоз (двухсторонний асимметричный, реже – односторонний), который выявлен у 821 (88,6%) больного. Интенсивность его колебалась в течение дня, усиливаясь к вечеру. При фиксации взгляда (на уровне линии горизонта или несколько выше) птоз быстро нарастал, что указывало на патологическую мышечную утомляемость (патогномичный симптом миастении). Длительная фиксация взгляда позволила выявить у 43 (4,6%) пациентов субклиническую патологическую слабость мышцы верхнего века – появление птоза, который до пробы не отмечался.

Кроме птоза, по результатам нашего наблюдения, у 670 (72,2%) больных миастенией отмечалась диплопия в вертикальной, горизонтальной, или косой плоскости, которая вызывалась слабостью наружных мышц глаза и значительно усиливалась при нагрузке (зрительной или физической). Уменьшалась диплопия после отдыха и утром. Выраженность ограничения движений глазных яблок у больных миастенией была

Таблица 1

### Частота поражения краниальных и скелетных мышц при миастении

Мышцы	Количество больных	%
Краниальные мышцы (n=927)		
Мышцы, поднимающие верхнее веко (птоз)	821	88,6
Глазодвигательные мышцы (диплопия)	670	72,2
Мимические мышцы (гипомимия)	789	85,1
Жевательные мышцы	772	83,3
Бульбарная группа мышц (дисфагия, гнусавость)	747	80,6
Мышцы языка и губ (дизартрия)	761	82,1
Скелетные мышцы (n=716) (формула двигательных нарушений)		
Передняя группа мышц шеи	652	91,1
Задняя группа мышц шеи	268	37,4
Мышцы проксимальных отделов рук	683	95,3
Сгибатели и разгибатели предплечья	207	28,9
Разгибатели кисти	598	83,5
Сгибатели кисти	170	23,7
Сгибатели и наружные ротаторы бедер	627	87,6
Мышцы дистальных отделов ног	184	25,7

различной степени (от легкой до полной офтальмоплегии). В более легких случаях (43,5%) диплопия была непостоянной и появлялась при утомлении мышц глаз. Следует отметить, что глазодвигательные нарушения при миастении не соответствовали нарушениям иннервации черепных нервов (III, IV и VI пары).

Следующим симптомом миастении при поражении мышц краниального отдела была слабость и патологическая утомляемость мимической мускулатуры, которая выявлена у 789 (85,1%) больных. Миастенические симптомы в основном равномерно распространялись на все мышцы лица, но несколько чаще и в большей степени поражались круговые мышцы глаз, слабость которых усиливалась при общей или локальной физической нагрузке. Кроме того, в большей степени нарушалась функция круговой мышцы рта и мышц, оттягивающих углы рта кнаружи (*m. rizerogius*); сила мышцы поднимающей верхнюю губу оставалась достаточной. У таких больных отмечалась неестественная улыбка, формировался патогномичный симптом «рычания», который отмечен у 629 (67,9%) наших больных. Лицо больных миастенией, как правило, было гипомимично и маловыразительно.

Слабость жевательных мышц отмечалась у 772 (83,3%) наших больных миастенией, но степень её выраженности была различной: от незначительной утомляемости при жевании, что практически не нарушало приём пищи, до постоянного паралича, когда акт жевания становился практически невозможным.

Важным клиническим синдромом при миастении являлся парез или паралич бульбарной группы мышц, который проявлялся расстройством глотания в результате нарушения функции преимущественно мышц глотки. У 747 (80,6%) наших больных расстройство глотания было выявлено в разной степени: от легкого «поперхивания» во время приема пищи до полной невозможности проглатывать даже слюну. Следует отметить, что данный синдром значительно чаще других миастенических симптомов являлся прозеринорезистентным, а следовательно, и хуже купировался антихолинэстеразными препаратами.

Нарушение речи наблюдалось также достаточно часто и было выявлено у 761 (82,1%) больного и выражалось дисфонией, вплоть до афонии (из-за слабости мышц гортани), гнусавостью (за счет слабости мышц мягкого неба) и дизартрией (за счет затруднения движений языком и губами).

Наряду с мышцами краниального отдела в большинстве случаев при миастении нарушалась функция мышц шеи, туловища и конечностей в результате генерализации миастенического процесса.

Патологическая слабость скелетных мышц выявлялась в результате детального исследования исходной силы во всех мышечных группах и после физической нагрузки (повторных сокращений). Кроме общей генерализации миастенического процесса в скелетной мускулатуре при миастении отмечалась некоторая избирательность мышечной слабости, которая характерна и наиболее постоянна. Наличие такой особенности позволяет говорить о формуле двигательных нарушений при данном заболевании. Следует отметить, что избирательность мышечной слабости более отчетливо проявлялась в скелетных мышцах, чем в краниальных.

Для оценки клинико-неврологической диагностической значимости формулы двигательных нарушений нами проведен анализ избирательности поражения скелетных мышц у 716 больных с генерализованной формой миастении (табл. 1). Из таблицы следует, что у 652 (91,1%) больных было выявлено поражение передней группы мышц шеи, значительно реже – у 268 (37,4%) пациентов страдала задняя группа мышц шеи.

В проксимальных отделах верхних конечностей у 683 (95,3%) больных преимущественно поражались зубчатые, дельтовидные, грудные и подостные мышцы, что затрудняло или ограничивало подъем рук до и выше горизонтали, их приведение вперед (к медиальной линии) и ротации кнаружи. Мышечная сила сгибателей и разгибателей предплечья чаще оставалась интактной и лишь у 207 (28,9%) пациентов снижалась незначительно. В дистальных отделах рук у 598 (83,5%) больных преимущественно поражались разгибатели кисти и пальцев, а также абдукторы и аддукторы пальцев, часто неравномерно. В большей степени страдала ульнарная группа (обычно 4 и 5 палец). Значительно реже и в меньшей степени выявлена слабость в сгибателях дистальных отделов рук – у 170 (23,7%) больных.

В нижних конечностях у 627 (87,6%) больных поражалась в большей степени проксимальная группа мышц - сгибатели и наружные ротаторы бедер. Сила мышц бедра часто оставалась сохранной, а снижение силы сгибателей голени было менее выражено и отмечалось у 506 (70,7%) больных. Двигательные нарушения

в дистальных отделах ног встречались относительно редко, лишь у 184 (25,7%) больных преимущественно с тяжёлой формой миастении, чаще в экстензорах стоп.

Мышцы туловища поражались у 548 (76,5%) больных, чаще равномерно и с умеренной степенью выраженности. Однако, при тяжёлой генерализованной форме миастении у 78 (10,9%) больных патологический процесс распространялся на межреберные мышцы, что приводило к затруднению дыхания в виде ощущения «нехватки воздуха».

Наши исследования показали, что формула двигательных нарушений отчётливо регистрировалась у 658 (91,9%) больных, которая является патогномоничным симптомом миастении.

Кроме того, мы провели анализ и определили ряд наиболее часто встречаемых патогномоничных диагностически значимых симптомов, присутствующих только миастении и выявили их частоту встречаемости (табл. 2).

Таблица 2

**Частота встречаемости наиболее значимых для диагностики симптомов миастении**

Симптомы	Количество больных (n=927)	%
Патологическая мышечная утомляемость	856	92,3
Положительная прозериновая проба	719	77,5
Генерализация патологической мышечной утомляемости	707	76,3
Наличие глазодвигательных и бульбарных нарушений при отсутствии проводниковых симптомов	667	71,9
«Мерцание» и «миграция» симптомов	659	71,1
Сохранность движений глаз книзу при ограничении движений в других направлениях	633	68,3
Слабость m. risorius при достаточном подъеме верхней губы (синдром «рычания»)	629	67,9
Сочетание птоза с лагофталмом с одной стороны	465	50,1

ри оценке подробных анамнестических сведений мы обращали внимание на «мерцание» или «миграцию» симптомов, что является ха-

рактерным диагностическим признаком миастении особенно на ранних стадиях её развития. Так, например, изменчивость локализации птоза верхнего века (появление птоза на одной стороне, его исчезновение и появление затем на другой стороне), изменяющиеся варианты глазодвигательных нарушений или замена их бульбарной симптоматикой исключают какой-либо очаговый процесс в центральной нервной системе и ориентируют на наличие патологии синаптической передачи. Такая вариабельность симптомов была выявлена у 659 (71,1%) наших больных.

Проведён анализ еще несколько основных диагностических признаков и специальных приемов исследования, облегчающих клиническое распознавание миастении.

Первый из них – четкая диссоциация между обычно выраженными глазодвигательными и бульбарными нарушениями (что напоминает органическое поражение ствола головного мозга) и отсутствие каких-либо проводниковых расстройств. Данная диссоциация симптомов отчётливо отмечалась у 667 (71,9%) больных.

Второй диагностический признак, который был выявлен у 465 (50,1%) больных – своеобразное и нелогичное (с позиции локализации органического процесса) сочетание симптомов. Например, сочетание птоза верхнего века с одной стороны с выраженным лагофталмом на той же стороне (согласно рутинным схемам топической диагностики такие феномены возникают при поражениях разных уровней ствола).

В качестве примера можно назвать и частую сохранность движений глаз книзу при ограничении или невозможности их движений в других направлениях, что противоречит классическим представлениям о симптоматике органического стабильного поражения глазодвигательных нервов и их ядер, что было зарегистрировано у 633 (68,3%) больных. Все эти феномены позволяют уже при первом обследовании больного отвергнуть предположения об органическом поражении нервной системы и заподозрить возможность заболевания нервно-мышечной системы.

Следующим шагом в клинической диагностике миастении является специальный целенаправленный прием, который в результате повторных активных движений позволяет регистрировать нарастание патологической утомляемости мышц, приводящей к парезам или параличам и восстановление их до исходного состояния после отдыха. Данный патогномоничный симптом миастении выявлен у 856

(92,3%) наших больных. У 707 (76,3%) пациентов зарегистрирован также патогномоничный, присущий только миастении, феномен «генерализации мышечного утомления». Особенность его заключается в том, что при утомлении одних групп мышц возникает или нарастает слабость в других мышечных группах, которые не подвергались прямой нагрузке. Одним из наиболее частых проявлений этого феномена является «окуло-пальпебральный симптом», описанный В.С. Лобзиным: при повторных движениях глаз по горизонтали появляется или нарастает птоз верхних век.

При клиническом обследовании больных существенным диагностическим критерием является прозериновая проба, которая основана на выявлении патологической мышечной утомляемости. Пациентам вводили п/к 2,0 мл 0,05% раствора прозерина. Оценивали силу мышц по пятибалльной системе до введения прозерина и через 30-40 минут. При наличии миастении отмечался полный или частичный регресс миастенических симптомов. Результаты оценивались в зависимости от редукции симптомов: резко положительная проба – исчезновение всех миастенических симптомов, положительная прозериновая проба – регресс большинства миастенических симптомов, слабо положительная – все симптомы сохраняются, но степень их выраженности заметно уменьшается, сомнительная проба – незначительный регресс миастенических симптомов. Диагностически значимыми критериями являются три первых варианта прозериновой пробы, которые были выявлены у 719 (77,5%) наших больных.

На основании полученных результатов исследования с целью оптимизации клинической диагностики миастении нами проведён анализ частоты встречаемости наиболее значимых симптомов заболевания. Результаты исследования показали, что наиболее частыми и патогномичными симптомами миастении являются патологическая мышечная утомляемость (92,3%) и специфическая формула двигательных расстройств (91,9%), которая выявлена у больных с генерализованной формой миастении.

Как уже было сказано, миастеническая формула двигательных нарушений определяется избирательностью поражения отдельных мышечных групп и степенью выраженности их слабости. Так, например, у наших больных с генерализованной формой заболевания наиболее часто поражаются следующие мышечные группы: мышцы проксимальных отделов рук

(95,3%), передняя группа мышц шеи (91,1%), разгибатели кисти и пальцев, абдукторы и аддукторы пальцев (83,5%), сгибатели и наружные ротаторы бёдер (87,6%).

Значительно реже в патологический процесс вовлекались мышцы дистальных отделов ног (25,7%), сгибателей кистей (23,7%), сгибателей и разгибателей предплечий (28,9%) и задней группы мышц шеи (37,4%). Следует также отметить, что в данной группе мышц тяжесть патологической мышечной утомляемости была представлена лишь лёгкой или средней степенью.

Второй по частоте группой клинических признаков миастении является положительная прозериновая проба (77,5%), генерализация патологической мышечной слабости на мышцы, не участвующие в физической нагрузке (76,3%), диссоциация между выраженными глазодвигательными и бульбарными нарушениями и отсутствие проводниковых симптомов (71,9%), «мерцание» симптомов – их неустойчивость в течение дня, недели (71,1%), снижение силы сгибателей голени (70,7%). Несколько реже встречается такой патогномоничный симптом, как сочетание птоза с лагофталмом с одной стороны (50,1%).

На основании полученных результатов клинико-неврологического исследования больных миастенией и длительного катамнестического наблюдения разработана схема клинической (догоспитальной) диагностики миастении, которая предусматривает выявление наиболее часто встречаемых патогномоничных клинических симптомов миастении, включая результаты прозериновой пробы (рис. 1).



Рис. 1. Схема диагностики миастении на догоспитальном этапе.

**Заключение**

Представленные особенности клинических проявлений миастении, частота и сочетание патогномоничных симптомов заболевания, наличие патологической мышечной утомляемости и избирательности поражения отдельных групп мышц (миастеническая формула двигательных нарушений) позволили разработать схему клинической диагностики, использование которой дает возможность уже при первом (догоспитальном) осмотре больного поставить диагноз миастении или заподозрить данное заболевание.

**Литература**

1. Агафонов Б.В., Котов С.В., Сидорова О. П. Миастения и врождённые миастенические синдромы. – М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 224 с.
2. Гаджиев С.А., Догель Л.В., Ваневский В.Л. Диагностика и хирургическое лечение миастении. – Л.: Медицина, 1971. – 255 с.
3. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. – М.: Медицина, 1996. – 224 с.
4. Септ Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. – М.: Невромед, 2008. – 112 с.
5. Баранов, В.В. Оптимизация диагностики и лечения миастении (клинико-иммунол. исслед.): Автореф. дис....канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 24 с.
6. Гехт Б.М., Ланцова В.Б., Септ Е.К. Роль аутоантител к АХР в патогенезе миастении//

Неврологический журнал. – 2003. – Т. 8, Приложение № 1. – С. 35-37.

7. Косачев, В.Д. Оптимизация диагностики, лечения и прогнозирования миастении: автореф. дис....д-ра. мед. наук. – СПб., 2007. – 44 с.
8. Drachman, D.B. Myasthenia gravis// N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330, № 25. – P. 1797-1810.
9. Pourmand R. Myasthenia gravis // Dis. Mon. – 1997. – Vol. 43, № 2. – P. 65-109.
10. Жулев Н.М., Лобзин В.С., Дементьева Л.Н. Миастения у детей и подростков. – СПб.: СПбМАПО, 1999. – 210 с.
11. Косачев В.Д., Беляков Н.А., Жулев Н.М. и др. Миастения (диагностика и лечение): учебное пособие / под ред. Н.М. Жулева. – СПб.: МАПО, 2006 – 84с.
12. Пономарёва, Е.Н. Миастения. - Минск: Met, 2002. – 176 с.
13. Миастения: диагностика и лечение / под ред. С.В. Лобзина.- СПб.: СпецЛит, 2015. – 160 с.
14. Септ Е.К., Ланцова В.Б. Миастения. Клиника, диагностика, лечение и патофизиологические механизмы. – М.: Теллер, 2002. – 65 с.
15. Алексеева Т.М., Скоромец А.А., Сайкова Л.А. и др. Социально значимые заболевания в неврологии: состояние проблемы // Вестник Санкт-Петербургского университета. – Серия 11- Выпуск 4. – 2011. – с. 48-62.
16. Санадзе, А.Г. Миастения и миастенические синдромы: руководство для врачей. – М.: Литера, 2012. – 256 с.

*Т.М. Алексеева*

*Тел.: +7 (911) 139-55-59*

*E-mail: atmspb@mail.ru*

**В.Д. Косачев, С.В. Лобзин, Т.М. Алексеева, О.А. Крейс** Клинико-неврологические критерии диагностики миастении // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 72–78.

## CLINICAL AND NEUROLOGICAL CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF MYASTHENIA GRAVIS

*V.D. Kosachev, S.V. Lobzin, T.M. Alekseeva, O.A. Kreis*

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Abstract: 927 patients suffering from myasthenia gravis have been examined. A long-term follow-up analysis of the various forms of myasthenia in its clinical and neurological development has been conducted. Systematization and evaluation of the results have revealed major and frequent diagnostics criteria appropriate of myasthenia gravis. There are fatigable muscular weakness (92,3%), formula motor disturbances (91,9%), test with neostigmine (77,5%), generalized muscular weakness (76,3%), "flutter" and "migration" of the symptoms (71,1%), preservation of eye movements downward while it restricts

in other directions (68,3%), combination ptosis and lagophthalmos on one side (50,1%). A diagram of clinical diagnostic, which help us to review a patient diagnosis of myasthenia gravis or suspect this exact disease has been developed.

**Key words:** myasthenia gravis, criteria and diagram of diagnostics

**Authors**

T.M. Alekseeva

Tel.:+7 (911) 139-55-59

E-mail: atmspb@mail.ru

**V.D. Kosachev, S.V. Lobzin, T.M. Alekseeva, O.A. Kreis** Clinical and neurological criteria for the diagnosis of myasthenia gravis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 72–78.

## СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОИСХОЖДЕНИЯ СМЕШАННЫХ СЛЕДОВ КРОВИ

*С.В. Кузнецов*

Управление криминалистики Главного следственного управления  
Следственного комитета Российской Федерации по г. Санкт-Петербургу

В статье рассматриваются актуальные аспекты повышения эффективности судебно-медицинских экспертиз в системе доказательств, а также пути решения вопроса объективизации судебно-следственной оценки результатов генетических идентификационных исследований. Раскрыта проблема неодинаковой интерпретации идентификационной значимости результатов экспертных вероятностно-статистических расчетов. Для окончательной интерпретации данных, полученных в конкретных судебно-генетических экспертизах, предлагается использовать эталонные числа максимального количества возможных пар, триад, тетрад, пентад и т.д., потенциально образуемых из населения нашей планеты, рассчитываемых исходя из числа жителей Земли на конкретный момент времени. В целях установления эталонного числа максимального количества пар, триад, тетрад, пентад и т.д., потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль соответственно двух, трех, четырех, пяти и т.д. лиц, предлагается использовать формулы ряда фигурных чисел. Проведенный анализ совокупности данных формул позволил вывести единое уравнение расчета эталонных чисел для смесей из различного числа лиц, что также нашло свое отражение и подтверждение в классических математических закономерностях (таблица Тарталья и треугольник Паскаля). Результатом исследования явилось решение задачи нахождения общей формулы расчета эталонных чисел и выработка правил ее применения, что позволяет достичь цель установления принадлежности смешанных следов крови той или иной группе лиц. Представляется, что применение описанного способа уместно также в отношении других биологических объектов, заведомая принадлежность которых кому-либо из лиц смеси не установлена.

**Ключевые слова:** идентификация, смешанные биологические следы, проверяемые лица, кровь, ДНК, фигурные числа.

### Введение

Анализ собственной судебно-генетической практики показал, что среди смешанных априорных биологических следов, то есть следов, произошедших более чем от одного человека при одновременной заведомой принадлежности части следа одному из этих лиц, наиболее редко встречаются следы крови. Напротив, присутствие следов спермы или эпителия в априорных смесях (смесях, где образование одного компонента по фабуле дела не вызывает сомнений в их происхождении от какого-либо лица, чаще потерпевшего) достаточно регулярно, например, следы спермы в смывах из влагалища или следы эпителия в подногтевом содержимом. В связи с этим можно отметить, что имеющиеся методики расчета идентификационной значимости априорных смешанных следов не подходят к смесям из крови, так как последние чаще всего требованию априорности не отвечают, в связи с чем требуется выработка иного механизма оценки вероятности происхождения смешанных следов.

Традиционно в случаях установления проверяемого лица по смешанным биологическим

следам, происхождение следов от данного лица не исключается, когда аллельные признаки последнего присутствуют во всех исследуемых локусах имеющегося биологического объекта. Между тем в генетических экспертных исследованиях недостаточно определить одну лишь возможность принадлежности объекта тому или иному лицу, так как имеются все основания установить количественную меру этой возможности – вероятность. Вместе с этим установление вероятности также зачастую не решает проблему интерпретации полученных экспертом данных.

Согласно действующим в экспертных учреждениях методическим указаниям «Использование индивидуализирующих систем на основе полиморфизма длины амплифицированных фрагментов (ПДАФ) ДНК в судебно-медицинской экспертизе идентификации личности и установления родства» (Утверждены Минздравом России 19.01.1999 г.) [1] проблема оценки вероятности решается с помощью формулы расчета байесовой вероятности или инкриминирующей вероятности IP (от англ. Inriminating Probability).

$$IP = 1/(1 + Q) \times 100 = \%$$

где: Q – это частота генотипа.

Однако здесь же имеется оговорка, что подобный расчет приемлем только в том случае, если происхождение генетического материала от подозреваемого не исключается другими методами, и если следы оставил один человек (другими словами, если генетический профиль следов не смешанный).

Объективная реальность такова, что значительное количество биологических объектов, исследуемых при судебно-генетической экспертизе, являются смешанными, то есть произошедшими более чем от одного человека. Получается, что приводимая выше методика оценки для случаев смешанных генетических профилей не пригодна.

Как отмечается в литературе, рекомендованной для применения в судебно-генетической экспертной практике экспертных учреждений МВД России, главное назначение применения законов теории вероятностей заключается не в простом расчете какого-то значения вероятности, а в определении степени его стремления к значению достоверного или невозможного события. Что касается смесей в экспертных учреждениях МВД России для окончательной вероятностно-статистической интерпретации используется метод отношения правдоподобия LR (от англ. Likelihood Ratio):

$$LR = P_c / P_{c'}$$

где:  $P_c$  – это вероятность гипотезы «С» (прямая гипотеза) о происхождении объекта в результате смешения ДНК проверяемого лица и ДНК остальных неизвестных лиц смеси;

$P_{c'}$  – это вероятность гипотезы «С'» (обратная гипотеза) о происхождении объекта в результате смешения ДНК от числа лиц аналогичного гипотезе «С», но как будто все эти лица неизвестные.

Вычисленная величина «LR» показывает во сколько раз вероятность гипотезы «С» больше, чем вероятность гипотезы «С'». Чем значение «LR» больше единицы, тем выше идентификационная значимость генетических признаков. Значение «LR» равно единице, когда вероятности обеих гипотез равны, – в этом случае ни одна из гипотез не имеет преимуществ. Если «LR» меньше единицы, то есть вероятность гипотезы «С'» больше, чем вероятность гипотезы «С», тогда чем меньше величина «LR», тем выше вероятность того, что факт совпадения генетических признаков у сравниваемых объектов обусловлен случайными причинами [2].

Нетрудно понять, что такая оценка, по большей части эмпирическая, также не может претендовать на достоверность и научную обоснованность. Таким образом, и этот метод неэффективен, так как и расчет прямой гипотезы и расчет обратной гипотезы первоначально сравниваются с эталонным числом, которое по обсуждаемой методике равно числу населения планеты, составляющему на сегодняшний день 7 миллиардов жителей.

По нашему мнению, данное эталонное число не может быть использовано применительно к оценке смешанных генетических профилей, так как количество возможных пар, триад, тетрад, пентад и т.д., потенциально образуемых из населения нашей планеты, значительно превышает число населения Земли.

Описанные противоречия побудили автора реализовать цель настоящего исследования – разработать альтернативную методику для установления принадлежности той или иной группе лиц не априорных смесей, коими чаще всего бывают смешанные следы крови.

### Материалы и методы

Предлагается способ установления происхождения не априорных смесей, отличающийся тем, что полученная величина вероятности сопоставляется с эталонным числом, рассчитываемым исходя из значения населения Земли.

Для установления эталонного числа максимального количества пар, триад, тетрад, пентад и т.д., потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль соответственно двух, трех, четырех, пяти и т.д. лиц, предлагается использовать формулы ряда фигурных чисел [3, 4, 5, 6, 7]:

1) Формула для установления эталонного числа максимального количества пар, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль двух лиц ( $g=2$ ), имеет вид уравнения ряда треугольных чисел:

$$K_n^2 = \frac{n \times (n - 1)}{2}$$

где:  $n$  – числовой ряд населения Земли;

$K_n^2$  – искомое максимальное количество пар, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль двух лиц.

Если рассчитывать  $K_n^2$  начиная с минимального числа лиц, могущих образовать пару, то получается следующий ряд:

Числовой ряд населения Земли	2	3	4	5	6	7	8	9	10	...	и т.д. до 7 млрд
Количество возможных пар	1	3	6	10	15	21	28	36	45	...	2,45x10 <sup>19</sup>

2) Формула для установления эталонного числа максимального количества триад, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль трех лиц (g=3), имеет вид уравнения тетраэдрического ряда:

$$K_n^3 = \frac{n \times (n - 1) \times (n - 2)}{6}$$

где: n – числовой ряд населения Земли;  
 $K_n^3$  – искомое максимальное количество триад, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль трех лиц.

Если рассчитывать  $K_n^3$  начиная с минимального числа лиц, могущих образовать триаду, то получается следующий ряд:

Числовой ряд населения Земли	3	4	5	6	7	8	9	10	11	...	и т.д. до 7 млрд
Количество возможных триад	1	4	10	20	35	56	84	120	165	...	5,716x10 <sup>28</sup>

3) Формула для установления эталонного числа максимального количества тетрад, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль четырех лиц (g=4), имеет вид уравнения пентаэдрического ряда:

$$K_n^4 = \frac{n \times (n - 1) \times (n - 2) \times (n - 3)}{24}$$

где: n – числовой ряд населения Земли;  
 $K_n^4$  – искомое максимальное количество тетрад, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль четырех лиц.  
 Если рассчитывать  $K_n^4$  начиная с минимального числа лиц, могущих образовать тетраду, то получается следующий ряд:

Числовой ряд населения Земли	4	5	6	7	8	9	10	11	12	...	и т.д. до 7 млрд
Количество возможных тетрад	1	5	15	35	70	126	210	330	495	...	1,000416x10 <sup>38</sup>

4) Формула для установления эталонного числа максимального количества пентад, потенциаль-

но могущих образовать смешанный генетический профиль пяти лиц (g=5), имеет вид уравнения гексаэдрического ряда:

$$K_n^5 = \frac{n \times (n - 1) \times (n - 2) \times (n - 3) \times (n - 4)}{120}$$

где: n – числовой ряд населения Земли;  
 $K_n^5$  – искомое максимальное количество пентад, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль пяти лиц.

Если рассчитывать  $K_n^5$  начиная с минимального числа лиц, могущих образовать пентаду, то получается следующий ряд:

Числовой ряд населения Земли	5	6	7	8	9	10	11	12	13	...	и т.д. до 7 млрд
Количество возможных пентад	1	6	21	56	126	252	462	792	1287	...	1,4005833 x 10 <sup>47</sup>

Для наглядного понимания производимых арифметических действий остановимся подробнее на математической таблице Тартальи-Паскаля (рис. 1).

Порядок Номер	0	1	2	3	4	5
1	1	1	1	1	1	1
2	1	2	3	4	5	6
3	1	3	6	10	15	21
4	1	4	10	20	35	56
5	1	5	15	35	70	126
6	1	6	21	56	126	252
7	1	7	28	84	210	462
8	1	8	36	120	330	792
9	1	9	45	165	495	1287
10	1	10	55	220	715	2002
11	1	11	66	286	1001	3003
12	1	12	78	364	1365	4368

Рис. 1. Таблица Тартальи в ее классическом виде

Данная таблица фигурных чисел впервые встречается в сочинении Н. Тартальи «Общий трактат о числе и мере», 1556 г. Однако систематическое изложение свойств чисел различных порядков было дано лишь в трактате Б. Паскаля «Об арифметическом треугольнике», 1653 г. [8].

Вертикальные ряды таблицы Тартальи содержат в себе фигурные числа различных порядков. Если разделить по диагонали данную таблицу от левого нижнего до правого верхнего ее углов (рис. 2) и повернуть полученную верхне-левую часть на 45° по часовой стрелке, то получим треугольник Паскаля (рис. 3).

пор. №	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	2	3	4	5	6	7	8	
3	1	3	6	10	15	21	28		
4	1	4	10	20	35	56			
5	1	5	15	35	70				
6	1	6	21	56					
7	1	7	28						
8	1	8							
9	1								

Рис. 2. Усеченная по диагонали таблица Тартальи

			1						
			1	2	1				
		1	3	3	1				
	1	4	6	4	1				
1	5	10	10	5	1				
1	6	15	20	15	6	1			
1	7	21	35	35	21	7	1		
1	8	28	56	70	56	28	8	1	

Рис. 3. Треугольник Паскаля

В треугольнике Паскаля первые две верхние строки состоят из единиц. Все последующие строки начинаются и заканчиваются единицей. Промежуточные числа в этих строках получаются суммированием соседних чисел из предыдущей строки. Весь треугольник, таким образом, образован биномиальными коэффициентами. Имеются и другие интересные закономерности, не являющиеся объектом настоящей работы.

Для подтверждения выявленной закономерности распределения числовых рядов, получаемых из предлагаемых формул, целесообразно объединить указанные выше числовые ряды в одну таблицу согласно их приведенной последовательности (табл. 1).

Анализируя полученную общую картину, можно распознать в составленной таблице фрагменты таблицы Тартальи и треугольника Паскаля, что подтверждает выявленную закономерность предлагаемой методики.

Дальнейший анализ имеющейся закономерности позволяет вывести общую формулу эталонных чисел для смесей из различного числа лиц:

$$K_n^2 = n \times (n - 1) / 2;$$

$$K_n^3 = n \times (n - 1) \times (n - 2) / 6;$$

$$K_n^4 = n \times (n - 1) \times (n - 2) \times (n - 3) / 24;$$

$$K_n^5 = n \times (n - 1) \times (n - 2) \times (n - 3) \times (n - 4) / 120;$$

и т.д.

Заметим, что в ряду данных формул, знаменатели представляют собой фрагмент после-

Таблица 1

**Объединенная таблица числовых рядов, получаемых из предлагаемых формул**

Числовой ряд населения Земли	Ряд треугольных чисел (g=2)	Тетраэдрический ряд (g=3)	Пентаэдрический ряд (g=4)	Гексаэдрический ряд (g=5)
2	1			
3	3	1		
4	6	4	1	
5	10	10	5	1
6	15	20	15	6
7	21	35	35	21
8	28	56	70	56
9	36	84	126	126
10		120	210	252
11			330	462
12				792
...				
и т.д. до 7 млрд	2,45 x 1019	5,716 x 1028	1,000416 x 1038	1,4005833 x 1047

довательности факториалов (обозначаются в математике восклицательным знаком) неотрицательных целых чисел:

1, 1, 2, 6, 24, 120, 720, 5040, 40 320 и т.д.

С учетом этого можно выразить общую формулу эталонных чисел для смесей из различного числа лиц:

$$K_n^g = \frac{n \times y}{g!}$$

При этом:

если  $g = 2$ , то  $y = (n-1)$ ;

если  $g = 3$ , то  $y = (n-1) \times (n-2)$ ;

если  $g = 4$ , то  $y = (n-1) \times (n-2) \times (n-3)$ ;

если  $g = 5$ , то  $y = (n-1) \times (n-2) \times (n-3) \times (n-4)$

и т.д.

Более традиционным математическим способом данную формулу можно записать следующим образом:

$$K_n^g = \frac{n \times (n-1) \times (n-2) \times \dots \times [n-(g-1)]}{g!}$$

или через формулу сочетания из комбинаторики для вычисления биномиальных коэффициентов [9]:

$$K_n^g = \frac{n!}{g! \times (n-g)!}$$

К сожалению, последняя формула хотя и наиболее проста, но при этом трудно применима для расчета больших цифр, к коим относится число населения Земли. В связи с этим в качестве универсальной рекомендуется применять любую из двух предыдущих формул.

Для окончательной интерпретации данных, полученных в результате вероятностно-статистической обработки конкретной судебно-генетической экспертизы, предлагается использовать следующее правило:

- Если вероятность обратной гипотезы ( $Pc'$ ) превышает рассчитанное эталонное значение  $K_n^g$ , то можно утверждать, что имеющаяся группа из двух известных проверяемых человек (трех, четырех, пяти и т.д. попадающих в смесь человек – в зависимости от значения  $g$ ), единственная среди населения Земли (7000000000 человек), которая способна образовать исследуемый смешанный генетический профиль;

- Если вероятность обратной гипотезы ( $Pc'$ ) не превышает рассчитанное значение  $K_n^g$ , то можно утверждать, что среди населения Земли (7000000000 человек) существует как минимум еще одна группа из двух человек (трех, четырех, пяти и т.д. попадающих в смесь человек – в за-

висимости от значения  $g$ ), которая способна образовать исследуемый смешанный генетический профиль. Сколько теоретически еще таких групп может быть, также можно рассчитать. Для этого необходимо рассчитанное значение  $K_n^g$  разделить на вероятность обратной гипотезы ( $Pc'$ ).

### Результаты и их обсуждение

В качестве проверки предлагаемой методики был выбран расчет максимального количества триад, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль трех лиц, так как пример с максимальным количеством пар, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль двух лиц, слишком прост. Напротив, расчет максимального количества тетрад, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль четырех лиц, а также расчет максимального количества пентад, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль пяти лиц, как и все последующие – чрезмерно сложны. Однако при желании пытливого уму не составит труда по подобию приводимых расчетов произвести проверку и убедиться, что и в этих случаях установленная закономерность сохраняется.

Остановимся подробнее на определении максимального количества триад, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль трех лиц:

1) Если имеется 3 человека: «а», «b» и «с», то есть  $n = 3$ , то потенциально может образоваться только одна триада, то есть  $K_n^3 = 1$ :

«abc»

В данном и последующих случаях может иметь место другое распределение внутри отдельно получившейся триады, например, «cba», «bca» и др., однако количество возможных видов триад от этого меняться не будет, так как порядок расположения людей «а», «b» и «с» внутри триады значения не имеет.

2) При условии 4 человек: «а», «b», «с» и «d», то есть  $n = 4$ , потенциально могут образоваться следующие триады:

«abc», «dab», «cad» и «bcd»

Общее количество различных видов триад в данном случае равно 4, то есть  $K_{3n} = 4$ . Таким образом, показано, что 4 человека потенциально могут образовать 4 различные триады.

3) Допустим, присутствуют 5 человек: «а», «b», «с», «d» и «е», то есть  $n = 5$ , тогда потенциально могут образоваться следующие триады:

«abc», «dab», «eab», «cad», «eac», «dae», «bcd»,

«ebc», «dbe» и «cde»

Общее количество различных видов триад в данном случае равно 10, то есть  $K3n = 10$ . Таким образом, обосновано, что 5 человек потенциально могут образовать 10 различных триад.

4) В случае 6 человек: «a», «b», «c», «d», «e» и «f», то есть  $n = 6$ , потенциально могут образоваться следующие триады:

«abc», «dab», «eab», «fab», «cad», «eac», «fac», «dae», «fad», «eaf», «bcd», «ebc», «fbc», «dbe», «fbd», «ebf», «cde», «fcd», «ecf» и «def»

Общее количество различных видов триад в данном случае равно 20, то есть  $K3n = 20$ . Таким образом, констатируется, что 6 человек потенциально могут образовать 20 различных триад.

Как итог, расставив по порядку значения  $K_n^3$  всех приведенных наглядных схем ( $K_3^3 - K_4^3 - K_5^3 - K_6^3$ ) получаем тетраэдрический ряд, соответствующий ряду 3-го порядка таблицы Тартальи-Паскаля: 1 – 4 – 10 – 20 – ... – 5,716 x 10<sup>28</sup>, что доказывает верность применяемой формулы для подсчета максимального количества триад, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль трех лиц.

Иллюстрацией применения предлагаемой методики может служить практический пример сравнения вероятности случайного совпадения смешанного генетического профиля с рассчитанным эталонным числом.

В описываемом случае уголовное дело было возбуждено по факту обнаружения трупов А., Б. и В. с признаками насильственной смерти в виде множественных колото-резаных ран на туловище в области жизненно-важных органов. Позднее в жилище подозреваемого С. был обнаружен нож. При осмотре ножа на его клинке были выявлены следы вещества бурого цвета, давшие положительную реакцию на кровь человека с помощью экспресс-тестирования. На рукояти ножа были обнаружены отпечатки пальцев, как в дальнейшем показала судебно-дактилоскопическая экспертиза, принадлежащих подозреваемому С.

При производстве первичной судебно-генетической экспертизы была установлена генетическая характеристика следов крови, обнаруженных на клинке изъятых ножа (объект №1): D8S1179 – 10, 12, 13, 17; D21S11 – 29, 30, 31.2; D7S820 – 7.3, 9, 10, 11, 12; CSF1PO – 9, 9.2, 11, 12; D3S1358 – 15, 16, 17; TH01 – 8, 9, 9.3; D13S317 – 8, 10, 11; D16S539 – 10, 11, 12; D2S1338 – 17, 20, 24, 25; D19S433 – 14, 14.2, 15.2, 16.2; vWA – 15, 16, 17, 18, 19; TPOX – 8, 9, 10, 11; D18S51 – 10, 14, 17, 19; Amelogenin – X, Y; D5S818 – 10, 11, 12, 13, 15; FGA – 21, 22, 24, 25.

То есть в следах крови из объекта №1 определялся смешанный генетический профиль ДНК, имевший X-фрагмент (присущий женскому генетическому полу) и Y-специфичный фрагмент (присущий мужскому генетическому полу), при этом в локусах: D21S11, D3S1358, TH01, D13S317 и D16S539 выявлено по 3 аллеля, в локусах: D8S1179, CSF1PO, D2S1338, D19S433, TPOX, D18S51 и FGA выявлено по 4 аллеля, в локусах: D7S820, vWA и D5S818 выявлено по 5 аллелей, что свидетельствует о смешении генетического материала минимум от трех лиц хотя бы одно из которых, лицо мужского генетического пола.

Также были установлены генетические характеристики образцов ДНК трупов А., Б. и В.:

- потерпевший А. – D8S1179 – 12, 13; D21S11 – 29, 30; D7S820 – 9, 12; CSF1PO – 9.2, 11; D3S1358 – 15, 16; TH01 – 8, 8; D13S317 – 8, 10; D16S539 – 11, 11; D2S1338 – 20, 25; D19S433 – 14.2, 15.2; vWA – 16, 18; TPOX – 10, 11; D18S51 – 17, 19; Amelogenin – X, Y; D5S818 – 11, 12; FGA – 22, 25.

- потерпевшая Б. – D8S1179 – 10, 13; D21S11 – 30, 31.2; D7S820 – 7.3, 11; CSF1PO – 11, 12; D3S1358 – 15, 17; TH01 – 8, 8; D13S317 – 8, 11; D16S539 – 10, 11; D2S1338 – 17, 24; D19S433 – 15.2, 16.2; vWA – 17, 19; TPOX – 9, 11; D18S51 – 10, 19; Amelogenin – X, X; D5S818 – 10, 15; FGA – 21, 24.

- потерпевший В. – D8S1179 – 12, 17; D21S11 – 29, 31.2; D7S820 – 9, 10; CSF1PO – 9, 12; D3S1358 – 15, 15; TH01 – 9, 9.3; D13S317 – 10, 11; D16S539 – 10, 12; D2S1338 – 20, 24; D19S433 – 14, 14.2; vWA – 15, 16; TPOX – 8, 9; D18S51 – 14, 17; Amelogenin – X, Y; D5S818 – 11, 13; FGA – 21, 24.

Так как происхождение объекта №1 полностью объясняется за счет известных лиц А., Б. и В., то в выводах первичного заключения происхождения данных смешанных следов крови не исключалось от всех имевшихся потерпевших. Учитывая, что для доказывания причастности подозреваемого С. к совершенному убийству требовалось установить принадлежность потерпевшим А., Б. и В. смешанных следов крови с клинка обнаруженного ножа, имелась необходимость достоверной оценки такой возможности.

На дополнительную экспертизу было представлено первичное заключение судебно-генетической экспертизы, содержащее информацию о генетическом профиле смешанных следов крови (объект №1), обнаруженных на клинке

изъятого ножа, а также установленные генетические характеристики ДНК потерпевших А., Б. и В. Перед судебным экспертом-генетиком был поставлен следующий вопрос: «Принадлежит ли потерпевшим А., Б. и В. кровь с клинка обнаруженного ножа?».

Изложенным выше методом отношения правдоподобия (Likelihood Ratio или LR) [2] были произведены расчеты, объясняющие происхождение смешанного генетического профиля следов крови с клинка обнаруженного ножа.

Напомним, что согласно данному методу, каждая версия может быть выражена прямой (С) и обратной (С') гипотезами, а вероятностно-статистическая значимость версии определяется отношением правдоподобия:  $LR = P_C / P_{C'}$ , то есть отношением вероятностей двух сравниваемых гипотез.

Суть прямой гипотезы (С) в данном случае не противоречила ходу рассуждений первичной судебно-генетической экспертизы и была изложена следующим образом: генетический профиль, установленный в исследуемых смешанных следах крови, мог образоваться в результате смешения генетического материала от трех известных проверяемых лиц А., Б. и В. – вероятность данной гипотезы  $P(C) = 1,0$ , так как генетическая характеристика смеси полностью объясняется за счет смешения ДНК потерпевших А., Б. и В.

Обратная гипотеза (С') – заключалась в следующем: генетический профиль, установленный в исследуемых смешанных следах крови, мог образоваться в результате смешения генетического материала от трех неизвестных лиц – рассчитанная вероятность данной гипотезы  $P(C') = 2,2630209737843173 \times 10^{-36}$ , то есть  $1: 4 \times 10^{35}$ .

В результате выполненных вычислений было установлено, что

$$LR = P_C / P_{C'} = 4,41887199272289 \times 10^{35}$$

Иными словами, прямая гипотеза (С) о происхождении генетического профиля, установленного в исследуемых смешанных следах крови, в результате смешения генетического материала от потерпевших А., Б. и В. в  $4,42 \times 10^{35}$  раз более вероятна, чем обратная гипотеза (С') о происхождении генетического профиля, установленного в исследуемых смешанных следах крови, в результате смешения генетического материала от трех неизвестных лиц. Однако это значение не дает реального объективного представления о мере достоверности происхожде-

ния исследуемых смешанных следов крови от указанных известных лиц А., Б. и В.

Поэтому полученная величина вероятности обратной гипотезы ( $1 \text{ на } 4 \times 10^{35}$ ) была сопоставлена с эталонным числом максимального количества триад, потенциально могущих образовать смешанный генетический профиль трех лиц (с учетом населения Земли  $7 \times 10^9$  человек, это число =  $5,716 \times 10^{28}$ ). Как видно рассчитанная вероятность превышает эталонное число, это означает, что среди населения нашей планеты, существует только одна триада лиц, сочетание генотипов которых могло бы образовать генетический профиль смешанных следов крови с клинка ножа подозреваемого С., и эта триада – потерпевшие А., Б. и В.

Таким образом, дополнительная судебно-генетическая экспертиза послужила наиболее объективным доказательством для следствия, что позволило изобличить подозреваемого С. в совершенном им преступлении. В ходе судебного заседания было подтверждено, что примененный способ оценки идентификационной значимости отличается высокой эффективностью, так как позволил сделать обоснованный вывод о том, что смешанный генетический профиль ДНК следов крови, обнаруженных на клинке ножа подозреваемого С., произошел от потерпевших А., Б. и В.

### Заключение

Дальнейшее использование предлагаемой методики оценки идентификационной значимости в практической экспертной деятельности, показало, что эффективность предлагаемого способа оценки достоверности полученной вероятности значительно превышает ранее используемые в случаях не априорных биологических смесей, коими чаще всего бывают смешанные следы крови. Такой результат достигается за счет предоставления судебно-следственным органам реальных данных о мере возможности присутствия проверяемых лиц в исследуемых смешанных следах крови.

### Литература

1. Использование индивидуализирующих систем на основе полиморфизма длины амплифицированных фрагментов (ПДАФ) ДНК в судебно-медицинской экспертизе идентификации личности и установления родства. Методические указания. Утверждены приказом Министерства здравоохранения РФ № 98/253 от 19 января 1999 г.

2. Пименов М.Г., Кульгин А.Ю., Кондрашов С.А. Научные и практические аспекты криминалистического ДНК-анализа. Учебное пособие. М. ГУ ЭКЦ МВД России. 2001. С. 144.

3. Бендукидзе А.Д. Фигурные числа. Квант. 1974. № 6. С. 55-56.

4. Гарднер М. Математические головоломки и развлечения. Пер с англ., 2 изд., испр. и доп. М. Изд-во «Мир». 1999. С. 447.

5. Боро В., Цагир Д., Рольфс Ю. и др. Живые числа: Пять экскурсий. Пер. с нем. М. Изд-во «Мир». 1985. С. 128.

6. Кузьмин О.В. Треугольник и пирамида Паскаля: свойства и обобщения. Соросовский образовательный журнал. 2000. Том 6. № 5. С. 101-109.

7. Sloane N., Plouffe S. The Encyclopedia of Integer Sequences. San Diego. Academic Press. 1995. P. 587.

8. Абельсон И.Б. Рождение логарифмов. М.-Л. ОГИЗ «Гостехиздат». 1948. С. 232.

9. Виленкин Н.Я., Виленкин А.Н., Виленкин П.А. Комбинаторика. М. ФИМА, МЦНМО. 2006. С. 400.

*С.В. Кузнецов*

*Тел.: +7 (962) 703-22-14*

*E-mail: nachsml@mail.ru*

**С.В. Кузнецов** Судебно-медицинская статистическая оценка происхождения смешанных следов крови // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 79–86.

## FORENSIC STATISTICAL EVALUATION OF ORIGIN OF MIXED BLOOD

*S.V. Kuznetsov*

Criminology Department of the Main Investigation Department  
Investigative Committee of Russian Federation for the city of St. Petersburg

The article covers the relevant aspects of increasing efficiency of forensic examinations in the evidence, as well as ways to address the issue of objectification of forensic investigative assessment of the results of genetic identification studies. Disclosed the problem of different interpretation of the significance of identification results of the expert probability and statistical calculations. For final interpretation of data obtained in a particular forensic genetic examinations, it is proposed to use a reference number the maximum number of possible pairs, triads, tetrads, pentad, etc., potentially formed of the world's population, calculated based on the number of the inhabitants of the Earth at a particular time. In order to establish a reference number the maximum number of pairs, triads, tetrads, pentad, etc. that may potentially form a mixed genetic profile, respectively, two, three, four, five, etc. of persons proposed to use the formulas of a number of figured numbers. The analysis of data sets of formulas allow one to derive a single equation for the calculation of the reference numbers for the mixtures of different numbers of persons, which is also reflected and confirmed in the classical mathematical regularities (table Tartally and Pascal's triangle). The result of the study was the problem of finding the General formula of calculation of the reference numbers and the development of the rules of its application that allows to achieve the establishment of facilities of mixed blood one group or another. It appears that the use of the described method it is also relevant in relation to other biological objects, which are notorious affiliation to any of the persons of the mixture is not established.

**Keywords:** identification, mixed biological traces, the audited entity, blood, DNA, figurate numbers.

### Authors

S.V. Kuznetsov

Tel.: +7 (962) 703-22-14

E-mail: nachsml@mail.ru

**S.V. Kuznetsov** Forensic statistical evaluation of origin of mixed blood // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 79–86.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*В.П. Земляной, А.Б. Сингаевский, Ю.В. Летина, Д.В. Третьяков*

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

Причины высокой летальности при желудочно-кишечных кровотечениях – поздняя госпитализация, ошибки, допущенные при диагностике источника кровотечения и лечении таких больных. Это актуально и для больных с желудочно-кишечными кровотечениями и подтвержденным инфекционным заболеванием. Цель исследования – изучить особенности течения желудочно-кишечных кровотечений у больных с острыми инфекционными заболеваниями. Исследование основано на результатах обследования больных, находившихся на лечении в инфекционном хирургическом отделении Клинической инфекционной больницы №30 им С.П. Боткина в 2002-2011 гг. За этот период было пролечено 106 человек. Контрольную третью группу составили 49 больных с желудочно-кишечными кровотечениями, пролеченных в хирургическом отделении НУЗ Дорожной клинической больнице ОАО «РЖД» в 2012-2014 гг. Установлено, что чаще желудочно-кишечные кровотечения с инфекционными заболеваниями выявляли у мужчин (62,1%) и пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (56,9%), кровотечения в этой группе больных были выявлены на фоне острых кишечных инфекций (56,9%), кровопотеря была легкой степени в 58,6%.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечные кровотечения, инфекционные заболевания, фиброгастроудоденоскопия.

### Введение

По данным Н.Н. Крылова (2001), до 9% больных, поступающих в хирургические стационары Москвы по неотложным показаниям – это больные с кровотечением из желудочно-кишечного тракта. Чаще заболевают мужчины (до 83,0%) в трудоспособном и социально-активном возрасте от 18 до 59 лет (до 86,0%) [1, 2].

Острые желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) до настоящего времени остаются сложной и во многом нерешенной медицинской проблемой. Летальность при них, несмотря на современные достижения хирургии, анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и клинической эндоскопии, к сожалению, остается высокой, достигая при консервативном лечении 8%, а при оперативном – 13%. Особенно велика летальность среди лиц старше 60 лет (до 40%) [3].

К наиболее типичным причинам толстокишечных кровотечений относятся злокачественные новообразования, дивертикулит и ишемический колит (Павловский М.П., 1986; Агеев А.К., 1976). Средний возраст пациентов с кровотечением из толстой кишки колеблется от 62 до 75 лет с уровнем летальности до 4-5% (Барта И., 1976).

Лечение больных с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) также является одной из сложных проблем в

ургентной медицине (Прудков М.И., 2004). Результаты лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений (ЯГДК) еще весьма далеки от желаемого уровня (Шапкин Ю.Г., 2007), а выбор метода консервативного лечения больных с острой геморрагией из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остается наиболее сложным и спорным в экстренной хирургии органов брюшной полости (Панцырев Ю.М., 2000; Ohta S., 1996).

Одна из главных причин высокой летальности при (ЖКК) – поздняя госпитализация. Не менее важными причинами являются ошибки, допущенные при диагностике источника кровотечения, неадекватная инфузионно-трансфузионная программа, запоздалая операция, неправильно выбранный объем оперативного пособия, недостатки послеоперационного периода, запоздалое и недостаточно энергичное лечение осложнений (Кузин Н.М. и др., 2001; Хальзов К.В., 2003; Szura M., 2001).

В настоящее время исследования, посвященные разработке оптимальных подходов к диагностике и лечению больных с ЖКК на фоне инфекционных заболеваний (ИЗ), представлены единичными работами.

**Цель исследования** – изучить особенности клиники и диагностики ЖКК у больных с острыми инфекционными заболеваниями.

### Материал и методы исследования

Исследование основано на результатах обследования больных, находившихся на лечении в инфекционном хирургическом отделении Клинической инфекционной больницы №30 им С.П. Боткина в период с 2002 по 2011 годы с ЖКК. За этот период было пролечено 106 человек, из которых 58 пациентов с ЖКК и подтвержденным инфекционным заболеванием. Эти больные составили основную группу. 48 пациентов с ЖКК, у которых инфекционный диагноз был снят, вошли в контрольную (маскированную) группу. Контрольную 3 группу составили 49 больных с ЖКК различного генеза, пролеченных в хирургическом отделении НУЗ Дорожной клинической больнице ОАО «РЖД» в период с 2012 по 2014 годы. Все эти пациенты были госпитализированы в общехирургический стационар с первичным диагнозом «ЖКК». У 46 пациентов причиной кровотечения стала язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере «Acer aspire» с использованием пакета прикладных программ MS «Excel 2010» и «Statistica». Вычисляли среднюю арифметическую (M) и ошибку среднего ( $\pm m$ ). Достоверность различий при сравнении средних значений двух нормальных выборок определяли по критерию Стьюдента (t).

### Результаты и их обсуждение

Чаще среди пациентов хирургического отделения «Клинической инфекционной больницы №30 им С.П. Боткина» ЖКК на фоне ИЗ выявлялись у мужчин (62,1%), чем у женщин (37,9%) ( $t > 2,6$ ;  $p < 0,01$ ). Пациенты основной и контрольной групп были однородны по полу (рис. 1). Соотношение мужчин и женщин суммарно во всех группах составило 2,1:1, что соответствует литературным данным [1, 2].

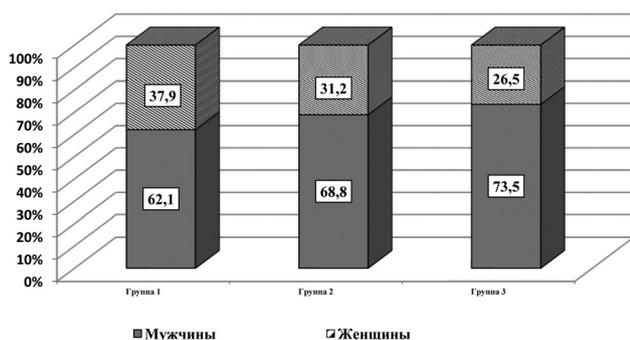


Рис. 1. Структура больных с желудочно-кишечными кровотечениями по полу

Распределение больных по возрасту в трех группах представлено на рисунке 2. Статистически достоверно чаще в первой группе больных ЖКК и ИЗ наблюдались у лиц молодого возраста (56,9%) по сравнению с двумя контрольными группами пациентов с ЖКК, но без ИЗ ( $t > 2,6$ ;  $p < 0,01$ ). Во второй группе лица молодого возраста составили 29,2%, а пациенты в возрасте 45-59 лет – 37,5%. В третьей группе достоверных различий между возрастными группами не выявлено.

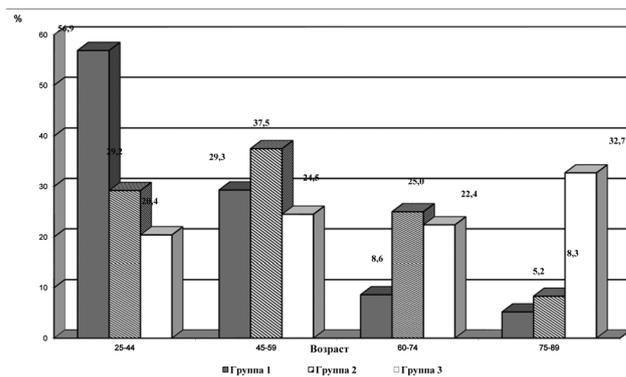


Рис. 2. Структура больных с желудочно-кишечными кровотечениями по возрасту

67,1% пациентов с ЖКК в основной и двух контрольных группах были людьми молодого (25-44 года) и среднего возраста (45-59 лет).

Результаты анализа острых ИЗ у пациентов основной 1 группы представлены в таблице 2.

Таблица 2

### Характеристика острого инфекционного заболевания в I группе больных (сочетание ИЗ и ЖКК)

Острое инфекционное заболевание	Группа 1 (n=58) абс.ч.(%)
ОРВИ	11 (19,0%)
Грипп	3 (5,2%)
Парагрипп III	2 (3,5%)
Herpes Zoster	2 (3,5%)
ГЛПС	1 (1,7%)
Дизентерия Flexner 3a	1 (1,7%)
Flexner 2a	1 (1,7%)
Sonne II	1 (1,7%)
Клинические	2 (3,5%)
Сальмонеллез	1 (1,7%)
Эшерихиоз	1 (1,7%)
ОКИ без верификации возбудителя	16 (27,6%)

Окончание таблицы 1

Острое инфекционное заболевание	Группа 1 (n=58) абс.ч.(%)
ОГЭК, вызванный Enterobacter	2 (3,5%)
ОГЭК, вызванный Enterobacter+ Klebsiella	1 (1,7%)
ОГЭК, вызванный Klebsiella + Эшерихиоз	1 (1,7%)
ОГЭК, вызванный. УПФ Candida	1 (1,7%)
ОГЭК, вызванный энтерококком	2 (3,5%)
ОГЭК, вызванный Proteus	2 (3,5%)
ОГЭК, вызванный Citrobacter	1 (1,7%)
Лептоспироз	1 (1,7%)
Хронический гепатит В	1 (1,7%)
Хронический гепатит В+С	2 (3,5%)
Хронический гепатит С	1(1,7%)
Острый гепатит А	1 (1,7%)
Всего	58 (100%)

Наиболее часто ЖКК в основной группе больных с ИЗ наблюдались на фоне острых кишечных инфекций (56,9%), ОРВИ, гриппа и парагриппа – в 27,6%, острых и хронических вирусных гепатитов – 8,6%, в единичных случаях: на фоне лептоспироза – 1,7%, Herpes Zoster – 3,5%, ГЛПС – 1,7% (рис. 3).

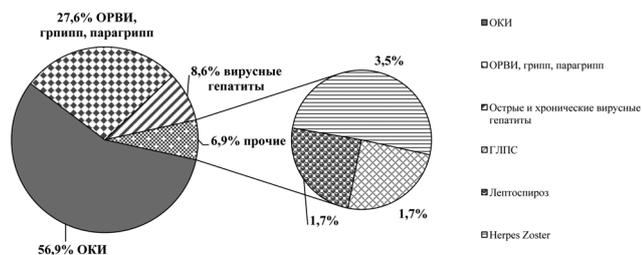


Рис. 3. Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями (Группа 1, n=58)

Пациенты поступали в отделения стационаров с легкой степенью тяжести кровопотери в 50,3% случаев (табл. 3), у 19,4% кровопотеря была средней тяжести, у каждого третьего пациента (30,3%), поступающего в стационар, кровопотеря была тяжелой степени, что соответствует литературным источникам [4]. В первой группе больных статистически достоверно чаще (58,6%) у пациентов 1 группы с ЖКК и ИЗ кровопотеря была легкой степени ( $t>2,6$ ;  $p<0,01$ ), геморрагический шок II стадии имел место только в 1 случае.

Из 155 больных у 46 пациентов при фиброгастроуденоскопии (ФГДС) выявлено кровотечение из язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Для оценки интенсивности кровотечения при язвенной болезни использовалась классификация по Forrest (1974 г.). В соответствие с данной классификацией распределение пациентов в трех группах представлены в таблице 5.

Активное кровотечение «Forrest 1» выявлено при ФГДС у каждого третьего обследованного больного (28,2%), что соответствует литературным источникам [1], у 41,3% выявлены признаки кровотечения «Forrest 2», у 30,5% – «Forrest 3». В первой группе больных с ИЗ активное кровотечение выявляли чаще (40,0%), чем суммарно в двух контрольных группах больных (22,6%).

Оперативное лечение из 155 пациентов с ЖКК потребовалось каждому третьему больному (30,3%). Послеоперационная летальность составила 8,5% (4). Общая летальность – 5,2% (8), что соответствует данным литературы [1]. В первой группе больных с ЖКК и ИЗ летальность составила 3,4% и была меньше, чем в третьей контрольной группе больных с ЖКК, пролеченных в хирургическом отделении НУЗ Дорожной клинической больнице ОАО «РЖД» (10,2%).

Таблица 3

### Распределение больных по тяжести кровопотери при желудочно-кишечном кровотечении

Тяжесть кровопотери	Группа 1 (n=58) абс.ч.(% ±m)	Группа 2 (n=48) абс.ч.(%)	Группа 3 (n=49) абс.ч.(%)	Всего (n=155) абс.ч.(%)
Легкая степень	34 (58,6±6,5%)*	23 (47,9±7,2%)	21 (42,9±7,1%)	78 (50,3%)
Средней тяжести	7 (12,1±4,3%)	12 (25,0±6,3%)	11 (22,4±6,0%)	30 (19,4%)
Тяжелая степень	17 (29,3±6,0%)	13 (27,1±6,4%)	17 (34,7±6,8%)	47 (30,3%)
Итого	58 (100%)	48 (100%)	49 (100%)	155 (100%)

## Источники кровотечения у больных

Источники кровотечения	Группа 1 (n=58) абс.ч.(%)	Группа 2 (n=48) абс.ч.(%)	Группа 3 (n=49) абс.ч.(%)	Всего (n=155) абс.ч. (%)
	Количество наблюдений			
Язва желудка	18 (31,0%)	14 (29,2%)	20 (40,8%)	52 (33,5%)
Язва 12 п.к.	2 (3,4%)	1 (2,1%)	0	3 (1,9%)
Опухоль	6 (10,3%)*	14 (29,2%)*	10 (20,4%)	30 (19,4%)
Эрозивный дефект желудка	14 (24,1%)*	4 (8,3%)*	6 (12,2%)	24 (15,5%)
Эрозивный дефект 12 п.к.	2 (3,4%)	0	0	2 (1,3%)
Полип толстой кишки	0	1 (2,1%)	2 (4,1%)	3 (1,9%)
Дивертикул толстой кишки	1 (1,7%)	1 (2,1%)	1 (2,0%)	3 (1,9%)
Синдром Меллори-Вейса	7 (12,1%)	2 (4,2%)	5 (10,2%)	14 (9,0%)
Синдром Меллори-Вейса + язва желудка	0	0	1 (2,0%)	1 (0,6%)
Геморроидальные узлы	6 (10,3%)	8 (16,7%)	2 (4,1%)	16 (10,3%)
Болезнь Крона	1 (1,7%)	2 (4,2%)	0	3 (1,9%)
Неспецифический язвенный колит	1 (1,7%)	2 (4,2%)	0	3 (1,9%)
Источника кровотечения не выявлено	3 (5,2%)	1 (2,1%)	5 (10,2%)	9 (5,8%)

\* выявлены достоверные различия в показателях между группами (p< 0,05).

## Распределение больных с желудочно-кишечными кровотечениями по классификации Forrest

Вид желудочно-кишечного кровотечения	Группа 1 (n=15) абс.ч.(%)	Группа 2 (n=13) абс.ч.(%)	Группа 3 (n=18) абс.ч.(%)	Всего (n=46) абс.ч.(%)
F1a	2 (13,3%)	1 (7,7%)	0	3 (6,5%)
F1b	4 (26,7%)	0	6 (33,3%)	10 (21,7%)
F2a	1 (6,7%)	1 (7,7%)	3 (16,7%)	5 (10,9%)
F2b	1 (6,7%)	1 (7,7%)	2 (11,1%)	4 (8,7%)
F2c	3 (20,0%)	3 (23,1%)	4 (22,2%)	10 (21,7%)
F3	4 (26,7%)	7 (53,8%)	3 (16,7%)	14 (30,5%)
Итого	15 (100%)	13(100%)	18 (100%)	46 (100%)

**Заключение**

Среди пациентов двух стационаров Санкт-Петербурга в 2002-2014 гг. в подавляющем большинстве случаев ЖКК на фоне ИЗ выявляли у мужчин в молодом трудоспособном возрасте. Активное кровотечение легкой степени наблюдалось в основном на фоне острых кишечных инфекций. Летальность этой же группе больных составила 3,4% и была меньше, чем в третьей контрольной группе больных с ЖКК, пролеченных в хирургическом отделении НУЗ Дорожной клинической больницы ОАО "РЖД" (10,2%). Выявленные осо-

бенности течения ЖКК в сочетании с ИЗ требуют дальнейшего изучения для выработки рационального подхода к диагностике и лечению таких больных.

**Литература**

1. Лебедев Н.В., Климов А.Е. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. М., 2010. С. 6.
2. Ашуров Д.М. Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения, ассоциированные с *H. Pylori* (Особенности консервативного и хирургического лечения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2011. 23 с.

3. Курьгин А.А., Скрябни О.Н. Острые кровотечения пищеварительного тракта. СПб., 1998. С. 4.

4. Вербицкий В.Г. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии (Патогенез, диагностика, лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. 48 с.

*Д.А. Третьяков*

*Тел.: +7 (968) 180-53-41*

*E-mail: kurt902004@mail.ru*

**В.П. Земляной, А.Б. Сингаевский, Ю.В. Летина, Д.В. Третьяков** Сравнительные особенности клиники и диагностики желудочно-кишечных кровотечений у больных с острыми инфекционными заболеваниями // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 87–91.

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CLINICAL FEATURES AND DIAGNOSIS OF GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH ACUTE INFECTIOUS DISEASES

*V.P. Zemlyanoy, A.B. Singaevskiy, Y.V. Letina, D.V. Tretyakov*

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The reasons for the high mortality rate of gastrointestinal bleeding are: late hospitalization, mistakes in diagnosing the source of bleeding and treatment of such patients. This is true for patients with gastrointestinal bleeding and with confirmed infectious disease. The purpose of research – to study the peculiarities of gastrointestinal bleeding in patients with acute infectious diseases. The study is based on a survey of patients treated at the surgical department of infectious diseases of the Clinical Infectious Diseases Hospital № 30 named after S.P. Botkin in 2002-2011. During this period, 106 people were treated. The control (third) group consisted of 49 patients with gastrointestinal bleeding, treated at the surgical department of the Non-State Health Care Institution Road Hospital of the Open Joint-Stock Company «Russian Railways» in 2012-2014. It was found that most of the gastrointestinal bleeding with infectious diseases were detected in men (62,1%) and patients aged 18 to 44 years old (56,9%), bleedings in this group of patients were identified against the background of acute intestinal infections (56,9%), blood loss was mild in 58,6%.

**Keywords:** gastrointestinal hemorrhage, infectious diseases, fibrogastroduodenoscopy.

### Authors

D.V. Tretyakov

Tel.: +7 (968) 180-53-41

E-mail: kurt902004@mail.ru

**V.P. Zemlyanoy, A.B. Singaevskiy, Y.V. Letina, D.V. Tretyakov** Comparative characteristics of clinical features and diagnosis of gastrointestinal bleeding in patients with acute infectious diseases // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 87–91.

## ОПЫТ МАЛОИНВАЗИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

*Н.И. Глушков, А.В. Скородумов, М.Г. Сафин, А.В. Андрусенко,  
М.Б. Кветный, А.В. Перцев, Д.Х. Аминов*

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Желчекаменная болезнь остается актуальной проблемой хирургии, особенно в группе пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией. Несмотря на достижения хирургии, результаты лечения этих больных не всегда удовлетворительны. В этой статье анализируются результаты хирургического лечения ЖКБ минимально инвазивными методами. Авторами проанализированы полученные результаты и показана эффективность использования малоинвазивных технологий в лечении желчекаменной болезни. Данные операции отличаются малой травматичностью, возможностью широкого применения у больных с высокой степенью операционного риска и уменьшением летальности и частоты ранних и поздних послеоперационных осложнений в группе больных пожилого и старческого возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, значительным снижением срока пребывания больных в стационаре.

**Ключевые слова:** желчекаменная болезнь, минимально инвазивная хирургия, сопутствующие заболевания, пожилой и старческий возраст.

### Введение

Одной из актуальных проблем хирургии до сих пор остается желчекаменная болезнь (ЖКБ). Распространенность этого заболевания неуклонно растет с возрастом [2]: в возрасте старше 60 лет ЖКБ страдает почти четвертая часть населения, а среди лиц старше 70 лет – треть. При этом основным способом устранения холелитиаза и его осложнений остается хирургическое лечение, поскольку применение препаратов для растворения камней эффективно лишь в 40–70% наблюдений, требует проведения длительных (до 12 мес.) курсов, при этом в течение ближайших 5 лет у 70% пациентов развиваются рецидивы [9]. Следует отметить, что в группе пациентов пожилого и старческого возраста хирургическое лечение представляет значительный риск в силу наличия разнообразной сопутствующей патологии [6].

В настоящее время для лечения ЖКБ хирурги выполняют традиционные, эндовидеохирургические, минилапаротомные операции, а также эндоскопические и эндобилиарные вмешательства.

Традиционный лапаротомный доступ позволяет провести полноценную ревизию органов брюшной полости, выполнить весь объем манипуляций на желчном пузыре и желчных протоках и в то же время имеет ряд недостатков, таких как значительная операционная травма; большое количество послеоперационных осложнений; длительный период реабилитации и нетрудоспособности. Малоинвазивные методы хирургического лечения ЖКБ отличаются

благоприятным течением послеоперационного периода, значительным снижением числа послеоперационных осложнений, существенным снижением потребности в анальгетиках, сокращением послеоперационного койко-дня и быстрым восстановлением трудоспособности [1, 3, 4, 5, 8]. Эндоскопические и эндобилиарные вмешательства позволяют провести санацию желчного дерева даже в той группе пациентов, которым в связи с тяжестью сопутствующей патологии противопоказано выполнение радикальной операции [7].

**Целью** нашей работы является изучение результатов хирургического лечения ЖКБ у больных пожилого и старческого возраста с применением современных малоинвазивных технологий.

### Материал и методы

В данной работе анализируется опыт хирургического лечения 1239 больных с желчекаменной болезнью, в том числе 592 пациентов с острым калькулезным холециститом. Статистическая обработка полученных производилась по критерию Фишера, с помощью программы “statistica 6” для персонального компьютера. Статистически достоверными приняты данные при  $p \leq 0,05$ .

221 пациентам выполнены декомпрессионно-санационные вмешательства эндоскопическим (13,5%) и чрескожно-чреспеченочным доступом под рентген-телевизионным (9,5%) либо ультразвуковым контролем (77%) (табл. 1).

**Виды проведенных оперативных вмешательств (часть пациентов перенесли 2 вмешательства)**

Вид вмешательства	Одноэтапные	Первый этап двухэтапного лечения	Второй этап двухэтапного лечения	Всего (n=1239)
I. Декомпрессивно-санационные вмешательства				221
С рентген-телевизионным контролем	–	21	–	21
С УЗ-контролем	54	116	–	170
Эндоскопические	–	7	23	30
II. Радикальные вмешательства				1081
Традиционные	296	–	–	296
Эндовидеохирургические	650	Первый и/или второй этап 56		706
Минилапаротомные	103	Первый и/или второй этап 22		125

Показанием к проведению эндобилиарных вмешательств (86,4%) послужила необходимость декомпрессии и санации желчных протоков у больных в группе высокого операционного риска при наличии механической желтухи с гипербилирубинемией более 100 мкмоль/л, явлений холангита, острого обтурационного холецистита. Противопоказанием являлись некорректируемые нарушения свертываемости крови и непереносимость йодистых препаратов.

Для удаления конкрементов и санации желчных протоков 30 пациентам выполнены эндоскопические вмешательства (ЭПСТ), как в пред-, так и в послеоперационном периоде.

296 пациентам выполнены радикальные операции из лапаротомного доступа в связи с острым и хроническим калькулезным холециститом, холедохолитиазом (в том числе резидуальный). 93 пациента (31,5%) оперированы при наличии явлений перитонита в экстренном порядке.

706 пациентам выполнены эндовидеохирургические вмешательства при хроническом и остром калькулезном холецистите, бессимптомном и симптоматическом холедохолитиазе, холестерозе и полипозе желчного пузыря. У 11 пациентов потребовалось использование метода «руки помощи» для того, чтобы воздержаться от конверсии даже при трудно удалимых конкрементах общего желчного протока. Условием для выполнения эндовидеохирургических операций являлось отсутствие сопутствующей патологии или ее компенсированные формы.

125 больным было выполнено оперативное пособие с применением набора инструментов

«Мини-ассистент» при наличии суб- и декомпенсированных форм нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, особенно у пожилых больных, а также в связи с выраженными рубцовыми изменениями в зоне печеночно-двенадцатиперстной связки.

Противопоказаниями к радикальным малоинвазивным вмешательствам являлись разлитой перитонит, некорректируемые нарушения свертывания крови, рак желчного пузыря.

### Результаты и обсуждение

Традиционные операции из лапаротомного доступа выполнялись при всех формах ЖКБ. Данному варианту операции отдавалось предпочтение при выполнении экстренных операций у пациентов с явлениями перитонита. В контрольную группу также вошли пациенты с острым и хроническим калькулезным холециститом, холедохолитиазом, в том числе осложненным механической желтухой и холангитом. В данной группе больных отмечены частое развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде (20,2%) и высокая летальность (8,3%) (табл. 2 и 3). В отдаленные сроки наблюдалось появление послеоперационных вентральных грыж (14,5%).

Декомпрессивные вмешательства под рентген-телевизионным или УЗ-контролем выполнялись как первый (137 больных; 71,7%) или окончательный (191 больной; 28,3%) этап хирургического лечения. Выбор способа дренирования желчных путей осуществлялся на основе ведущей патологии.

Осложнения в раннем периоде в зависимости от вида вмешательства

Вид осложнения	Лапаротомия (n=296)	Минилапаротомия (n=125)	Лапароскопия (n=706)
пневмония	25 (8,5%)	3 (2,4%)	24 (3,4%)
ТЭЛА	4 (1,4%)	1 (0,8%)	7 (1,0%)
Пароксизм мерцательной аритмии	4 (1,4%)	–	4 (0,6%)
Тромбофлебит вен н/к	1 (0,3%)	–	2 (0,3%)
Инфаркт миокарда	7 (2,4%)	2 (1,6%)	6 (0,8%)
Нагноение раны	19 (6,4%)	2 (1,6%)	1 (0,1%)
желчеистечение	4 (1,4%)	1 (0,8%)	1 (0,1%)
Перфорация острой язвы 12-перстной кишки	–	1 (0,8%)	–

Таблица 3  
Структура послеоперационной летальности  
после малоинвазивных  
операций по сравнению с традиционными

Причины летальности	Малоинвазивные вмешательства (n=831)	Лапаротомные вмешательства (n=296)
Пневмония	–	7 (2,4%)
Холангиогенный сепсис	2 (0,2%)	3 (1,0%)
ТЭЛА	4 (0,5%)	4 (1,3%)
Острый инфаркт миокарда	5 (0,6%)	11 (3,6%)

При наличии острого обтурационного холецистита предпочтение отдавалось дренированию желчного пузыря, что позволяло купировать острый воспалительный процесс. У 54 больных (28,3%) вмешательство стало первым и окончательным этапом лечения в связи с наличием противопоказаний к радикальной операции.

У 3 (14,2%) больных после вмешательств под Rg-контролем в послеоперационном периоде отмечено развитие острого панкреатита, который был купирован консервативно. В 5 (2,9%) случаях после УЗИ- контролируемых вмешательств отмечена миграция дренажа, у 3 (1,7%) больных после чрескожной чреспеченочной холангиостомии и в 2 – после чрескожной чреспеченочной микрохолецистостомии. Оперированы 2 больных (1,2%) в связи с желчеистечением в брюшную полость.

Из 30 пациентов после ЭПСТ, у 7 (23,3%) больных вмешательство проведено для предо-

перационной декомпрессии и санации желчных путей, а у 23 (76,7%) – как окончательный метод лечения при резидуальном холедохолитиазе и стриктурах терминального отдела холедоха, что позволяло сократить длительность радикального этапа лечения или отказаться от повторных травматичных вмешательств.

Подавляющее число малоинвазивных радикальных операций выполнено по поводу хронических форм ЖКБ в обеих группах больных (89,4% в группе оперированных эндовидеохирургически, 67% – минилапаротомно). Острый холецистит отмечен в 10,6% случаях в группе, оперированных лапароскопически, в 29% случаях среди больных, оперированных минилапаротомно.

Следует отметить, что возраст больных, оперированных радикально эндовидеохирургическим способом и минилапаротомно, кардинально различался: в первой группе 61% больных составили лица молодого и среднего возраста, а во второй – 67% лица пожилого и старческого возраста. Соответственно, имелись различия и по спектру сопутствующей патологии. Патология сердечно-сосудистой системы в первой группе встречалась в 41,1% случаев, во второй – в 95,1% случаев; недостаточность кровообращения: в 43,3% и 95,1%; заболевания органов дыхания: в 7,6% и 15,3%; атеросклероз сосудов головного мозга: в 21,7% и 83,6%; сахарный диабет II типа (ср. ст. тяжести): в 13,3% и 22,1%, соответственно.

В целом у больных старше 60 лет различные формы патологии сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь, церебровас-

скулярная болезнь) встречались в 100% случаев, патология дыхательной системы — 15,3% случаев, нарушения обмена веществ — в 22,9%. Это обуславливало тяжесть данного контингента больных, и у ряда из них заставляло отказываться от выполнения радикальных вмешательств, отдавая предпочтение пункционно-дренирующим вмешательствам.

Наряду с холецистэктомией при лапароскопических операциях интраоперационно проводили санацию желчных путей через пузырный проток (16% больных). При минилапаротомии имелась возможность оперировать больных с резидуальным холедохолилизмом (3,8% больных).

Конверсия на лапаротомию была связана с выраженным рубцово-спаечным процессом и с наличием инфильтрата. Частота конверсии при минилапаротомных операциях составила 5,6% (7 больных), что несколько выше этого показателя при эндовидеохирургических вмешательствах (3,5% — 25 больных). Это объясняется более тяжелым контингентом больных с выраженным рубцово-спаечным процессом в зоне операции, как вследствие самого патологического процесса, так и после предшествующих операций.

Повторные вмешательства выполнены 29 больным (в 4 случаях (3,2%) после минилапаротомных вмешательств [МЛТ], в 25 (3,5%) — после эндовидеохирургических [ЭВХ]), и наиболее частой причиной являлось желчеистечение (8 случаев после ЭВХ). Также встречались: подпеченочный абсцесс (2 случая после ЭВХ и МЛТ), несостоятельность швов холедоха (2 после ЭВХ), некроз культи d.cysticus (1 после ЭВХ), гематома подпеченочного пространства (1 после ЭВХ), коагуляционный некроз ДПК (1 случай после МЛТ), перфорация острой язвы ДПК (1 случай после МЛТ).

Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении послеоперационной летальности: 2,7%, 0% и 8,3% при минилапаротомных, эндовидеохирургических и традиционных вмешательствах.

Процент послеоперационных осложнений при малоинвазивных вмешательствах был значительно меньше, чем при традиционных операциях: 9,6%; 6,9% и 20,2% соответственно после минилапаротомных, эндовидеохирургических и традиционных вмешательств ( $p \leq 0,05$ ). Значительно реже встречались все виды осложнений, в том числе нагноение послеоперационной раны.

Показатели послеоперационных осложнений и летальности после эндовидеохирургических и минилапаротомных операций объясняются осо-

бенностями распределения по возрасту, наличием сопутствующей патологии, длительностью заболевания у данных больных. У большинства умерших оперированных пациентов имелось 3 более сопутствующих заболевания, совокупная тяжесть которых не позволяла на раннем этапе выполнить оперативное лечение в плановом порядке.

### Выводы

1. Традиционные вмешательства из лапаротомного доступа без предварительной декомпрессии билиарного тракта при ЖКБ, осложненной механической желтухой и холангитом, сопровождаются значительным числом осложнений (20,2%) и высокой послеоперационной летальностью (8,3%).

2. Предварительные декомпрессионно-санационные вмешательства позволяют подготовить больных к радикальным операциям, а в некоторых случаях (19,9%) являются окончательным методом лечения.

3. Малоинвазивные радикальные операции являются методом выбора в лечении ЖКБ, особенно для больных группы высокого риска. Они позволяют снизить процент осложнений (с 20,0% до 7,4%) и летальности (с 8,3% до 1,35%) в послеоперационном периоде и получить хорошие и удовлетворительные результаты лечения в 91,25% случаев ( $p \leq 0,05$ ).

### Литература

1. *Ветшев П.С., Шулутко А.М., Прудков М.И.* Хирургическое лечение холелитиаза: незбылемые принципы, щадящие технологии. // Хирургия. — 2005. — №8. — С. 91-93.
2. *Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулутко А.М., Прудков М.И.* Желчнокаменная болезнь. — М: Издательская группа «ГЭОТАР-МЕДИА», 2009. — 176 с.
3. *Добровольский С.Р., Богопольский П.М., Иванов М.П., Малахов А.В., Нагай И.В.* Холецистэктомия из минилапаротомного доступа (учебно-методическое пособие). — М: Изд-во РУДН, 2005. — 43 с.
4. *Иванов С.В., Бондарев Г.А., Зубарев В.Ф.* К вопросу о «золотых стандартах»: все ли золото, что блестит? (сравнительная оценка эффективности методов хирургического лечения неосложненной желчнокаменной болезни) // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2014. — Т. 7, № 3. — С. 279-285.
5. *Михин И.В., Кухтенко Ю.В., Доронин М.Б.* Определение подходов к выбору нового способа малоинвазивного хирургического лечения па-

циентов, страдающих желчнокаменной болезнью // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4 (48). – С. 51-54.

6. *Ташкинов Н.В.*, Николаев Е.В., Бояринцев Н.И., Андриенко А.Д., Сучков А.В., Штука А.А., Бак В.Е. Пути оптимизации лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом, у пациентов пожилого и старческого возраста // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – №1. – С. 44-46.

7. *Тимербулатов В.М.*, Мехдиев Д.И., Тимербулатов М.В., Сагитов Р.Б., Ямалов Р.А. Выбор

метода хирургического лечения желчнокаменной болезни // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 2. – С. 27-32.

8. *Bove A.*, Bongarzone G., Palone G., Chiarini S., Corbellini L. Minimally invasive approach of the most common complications after laparoscopic cholecystectomy // Ann. Ital. Chir. – 2005. – № 3. – P. 235-238.

9. *Veen E.J.*, Bik M., Janssen-Heijnen M.L.G., De Jongh M., Roukema A.J. Outcome measurement in laparoscopic cholecystectomy by using a prospective complication registry: results of an audit. // International Journal for Quality in Health Care. – 2008. – Т. 20; № 2. – P. 144.

---

*М.Б. Кветный*

Тел.: 8 (911) 920-55-33

E-mail: [kvetniy@tech-pro.ru](mailto:kvetniy@tech-pro.ru)

**Н.И. Глушков, А.В. Скородумов, М.Г. Сафин, А.В. Андрусенко, М.Б. Кветный, А.В. Перцев, Д.Х. Аминов** Опыт малоинвазивного хирургического лечения желчекаменной болезни // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 92–96.

## EXPERIENCE OF MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TREATMENT OF GALLSTONE DISEASE

*N.I. Glushkov, A.V. Skorodumov, M.G. Safin, A.V. Andrusenko, M.B. Kvetnyi, A.V. Pertsev, D.Kh. Aminov*  
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Gallstone disease remains one of the most actual problems of the surgery, especially in old patients with severe associated pathology. In this article we analyze the results of surgical treatment of the gallstone disease minimally invasive approaches. The authors analyzed the results and showed the effectiveness of minimally invasive technologies in the treatment of gallstones disease. These methods are notable for minimal injury, opportunity of wide use in patients of high operative hazard and decrease of lethality and of the rate of early and delayed postoperative complications in old patient with severe associated pathology, appreciable decrease of the period of hospitalization.

**Key words:** gallstone disease, minimally invasive surgery, associated pathology, elderly and senile age.

### Authors

M.B. Kvetnyi

Tel.: 8 (911) 920-55-33

E-mail: [kvetniy@tech-pro.ru](mailto:kvetniy@tech-pro.ru)

**N.I. Glushkov, A.V. Skorodumov, M.G. Safin, A.V. Andrusenko, M.B. Kvetnyi, A.V. Pertsev, D.Kh. Aminov** Experience of minimally invasive surgical treatment of gallstone disease // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 92–96.

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ УРОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА АЛЕКСАНДРОВСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

*С.Н. Калинина, С.А. Замятнин, Ю.П. Линец, Д.А. Демидов Д.Г., Лебедев, А. В. Сергеев, В.А. Фадеев*

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

За период 1985 -2015 гг. (30 лет) обследовано и пролечено 38040 больных с мочекаменной болезнью (МКБ), которым выполнялись различные виды оперативного лечения: открытые операции, дистанционная литотрипсия (ДЛТ), эндовидеохирургические операции (ЭВХ); эндоскопические: контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ) с внутренним дренированием мочевых путей (установка стента), перкутанная нефролитолапексия (ПНЛ) и сочетание выше перечисленных методов с ДЛТ. В результате клинических, лабораторных, лучевых методов обследования, у 13098 пациентов (1 группа) обнаружены камни почек, а у 24942 (2 группа) - камни мочеточника. Всем пациентам применялись вышеперечисленные методы лечения, воздействующие на различные звенья патогенеза МКБ. После лечения положительный клинический эффект получен у 95% пациентов в обеих группах, особенно после выполнения ДЛТ.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, лечение, контактная уретеролитотрипсия, дистанционная литотрипсия, перкутанная нефролитолапексия.

### Введение

Мочекаменная болезнь (urolitias) является одним из самых распространенных урологических заболеваний и занимает одно из первых мест по частоте обращаемости в лечебно-диагностические учреждения, в повседневной практике уролога и практикующих врачей общего профиля. В основе развития мочекаменной болезни (МКБ) лежат нарушение обменных процессов в организме, зачастую возникающие на фоне морфофункциональных изменений в мочевыделительной системе пациентов, наследственной предрасположенности, заболеваний эндокринной системы. Ежегодный прирост заболеваемости мочекаменной болезнью в мире составляет 4%, причем у 65-70% пациентов молодого и трудоспособного возраста 40-50 лет. Заболеваемость МКБ выше среди мужчин, чем среди женщин. Риск заболеваемости уrolитиазом в среднем колеблется в пределах 5-10% и характеризуется ростом во всех возрастных группах в связи с изменением социальных, бытовых и экологических условий жизни. Общей проблемой всех типов конкрементов является прогрессирующее и рецидивирующее камнеобразование. [ 1, 2, 3, 4]. Одной из самых сложных проблем современной урологии является своевременная диагностика и определение оптимальной тактики лечения больных уrolитиазом. За последние 20 лет удаление камней из почек и мочеточников претерпело существенные изменения и стало менее инвазивным и травматичным. Это было обусловлено изобретением

литотрипторов, выпуском эндоскопического инструментария, с помощью которых стало возможно осмотреть не только мочевые пути с минимальным риском, но и разрушить мочевые конкременты любой локализации. В настоящее время открытые операции по удалению камней в Европе, России, Северной Америке применяются исключительно редко и, в основном при удалении коралловидных камней, но и в этих случаях применение волоконных нефроскопов малого размера и высокого качества с лазером решает и эту проблему [5, 6, 7, 8].

История развития урологического отделения неразрывно связана с работой кафедры урологии и андрологии Лен ГИДУВа, СПб МАПО (ныне кафедра урологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова), и, в первую очередь с именами известных ученых как профессор Олег Леонидович Тиктинский, доцент Иван Федорович Новиков. Их усилиями клиника стала ведущим центром лечения мочекаменной болезни в Северо-Западном регионе. Ими и сотрудниками кафедры внедрены ряд новых методик в диагностику и лечение МКБ, написаны монографии. И по настоящее время лечение больных МКБ является актуальной проблемой кафедры и урологического отделения Александровской больницы.

### Цель исследования

Оптимизировать эффективность лечения больных мочекаменной болезнью различными методами в урологическом отделении Александровской больницы.

### Материалы и методы

За период с 1995 по 2015 г. обследовано 38040 пациентов с мочекаменной болезнью в возрасте от 21 до 80 лет (средний возраст составил 50,5 лет). Продолжительность заболевания составляла от 6 месяцев до 1-3 и более лет. Диагностический алгоритм обследования помимо общепринятых лабораторных методов включал: УЗИ мочевого пузыря, обзорную и экскреторную урографию, компьютерную спиральную томографию (по показаниям), динамическую нефросцинтиграфию (по показаниям), посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам. Компьютерную спиральную томографию с денситометрией выполняли на аппарате фирмы «Siemens» (Германия), а дистанционная ударно-волновую литотрипсию выполняли на отечественном аппарате «Урат-П» (Россия) и зарубежных аппаратах «Dornier Doli», «Dornier Gemini» (Германия).

Результаты и обсуждение. В 1 группу вошли 13098 (%) пациентов с камнями почек, во 2 группу - 24942 (%) больных с камнями мочеочника. Мужчин с камнями почек и мочеочника было больше 21443(56,4%), чем женщин с таким же расположением конкрементов - 16597 (43,6%) (табл.1). В урологическом отделении Александровской больницы встречаемость МКБ среди других нозологических форм урологических заболеваний преобладала, была на 1 месте и составляла 52%, на 2 месте в 22% наблюдений выявлялись инфекции мочевыводящих путей (рис.1).

Таблица 1

#### Частота мочекаменной болезни у мужчин и женщин в урологическом отделении Александровской больницы с 1985 -2015 гг.

Больные с мочекаменной болезнью	Мужчины	Женщины
Камни почек	7732 (59,0%)	5366 (41,0%)
Камни мочеочников	13711 (54,9%)	11231 (45,1%)
Всего	21443(56,4%)	16597(43,6%)

Начиная с 1985 года, когда открылось урологическое отделение в Александровской больнице, был отмечен значительный рост больных с мочекаменной болезнью ежегодно на 400 пациентов, который продолжался каждые 5 лет до 2000 года (рис.2). Это связано с тем, что до

1990 года при камнях различной локализации у 1198 (13,1%) пациентов выполняли открытые оперативные вмешательства, в основном органосохраняющие, они были травматичными, требовали назначения значительного количества лекарственных средств, приводили к увеличению койко-дня больных. При камнях мочеочников применяли малоинвазивные эндоскопические методы. Поворотным событием в мире стало появление принципиально нового метода лечения МКБ - дистанционной ударно-волновой литотрипсии.

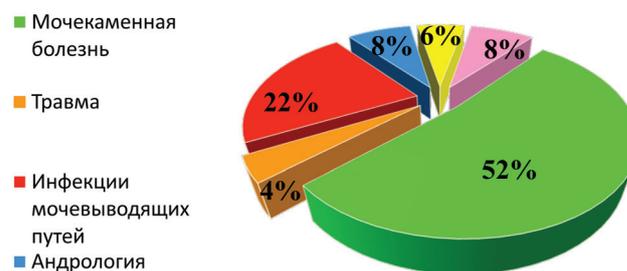


Рис.1. Частота мочекаменной болезни в урологическом отделении среди других нозологических форм за период 1985-2015 гг.

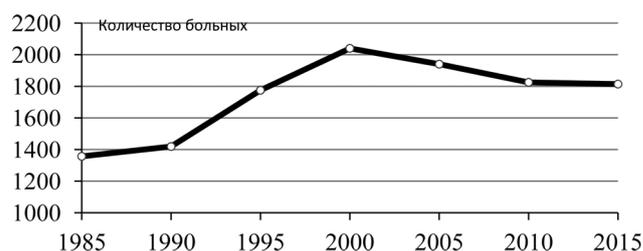


Рис. 2. Количество пролеченных больных с МКБ за период 1985-2015 гг.

В основе метода дистанционной литотрипсии лежит образование ударных волн с помощью специального генератора и фокусировки этих волн на камне, что приводит к его разрушению до частиц в 2-5 мм. После разрушения фрагменты камня отходят самостоятельно по мочевым путям. Пионером этого метода является фирма Дорнье (Германия). Идея экстракорпоральной литотрипсии ударных волн принадлежит физикам самолетостроительной фирмы «Dornier», возглавляемой Клодом Дорнье - немецким авиаинженером. Они исследовали эффект капель дождя, которые попадали на сверхзвуковые самолеты или спутники. Эти маленькие частицы вырабатывали при высокой скорости ударные волны, которые повреждали

не только поверхность, но и внутреннюю часть летательного аппарата. В 1980 году в Мюнхене впервые успешно выполнен сеанс дистанционной литотрипсии (ДЛТ).

С появлением в Александровской больнице отечественного аппарата «Урат-П» (электрогидравлический принцип ударно-волнового импульса) и открытием отделения литотрипсии, впервые в 1990 году в г. Ленинграде при участии профессора Тиктинского О.Л., первого зав. урологическим отделением Семенова В.А., первого зав. отделением ДЛТ Кривенко А.Е., была выполнена литотрипсия у больных с камнями почек. Значительный вклад в оснащение, организацию работы отделения ДЛТ внесли главные врачи Александровской больницы, стоявшие у истоков развития уникального метода лечения урологических больных с мочекаменной болезнью: д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Ю.П. Линец и д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Ю.В. Павлов. С открытием отделения ДЛТ и ввода в действие отечественного литотриптора «Урат-П» с 1990 по 1999 годы 7925 (86,5%) больным с МКБ выполнены сеансы ДЛТ, которым ранее рекомендовали оперативные вмешательства, что повышало у них риск осложнений из-за применения эндотрахеального наркоза и длительной госпитализации. Начиная с 1997 года успешно стали применяться эндовидеохирургические методы в лечении больных с МКБ с определенными к этому методу показаниями, особенно у пожилых пациентов, которым нужно было применять эндо-

трахеальный наркоз, что повышало у них риск осложнений при его длительности. До 2015 года выполнено 344 (2%) лапароскопии, у 300 из них в основном при камнях мочеточника.

С появлением метода дистанционной ударно - волновой литотрипсии с 2000 по 2015 гг. отмечено резкое снижение числа больных с открытыми оперативными вмешательствами в лечении МКБ, почти в 6 раз, с 1198 (13,1%) до 296 (1,7%) и увеличение количества пациентов до 11175 (64,9%), которым успешно выполняли ДЛТ по дезинтеграции конкрементов. Отделение дистанционной литотрипсии (ДЛТ) успешно работает уже четверть века и за этот период накоплен колоссальный опыт проведения бесконтактных вмешательств при камнях различного состава, любой локализации, оказана помощь более чем 30 000 пациентам. Выполнение компьютерной спиральной томографии с предварительной денситометрией повысило эффективность ДЛТ при низкой плотности камня, а при высокой плотности конкремента наоборот увеличивало число сеансов ДЛТ. Появление с 2000 года эндоскопических методов разрушения камней: контактной уретеролитотрипсии (КУЛТ), перкутанной нефролитотомии (ПНЛ), позволило разрушать конкременты любой локализации, сократить в 2-3 раза койко- день и количество оперативных вмешательств. В последние годы стали успешно сочетать выше перечисленные методы (КУЛТ, ПНЛ) с дистанционной литотрипсией (табл. 2 и см. рис. 2).

Таблица 2

**Виды оперативных вмешательств у больных с мочекаменной болезнью в Александровской больнице за период 1985 -2015 гг.**

Метод лечения	Количество больных			
	1985-1999 гг.		2000-2015 гг.	
	абс.	%	абс.	%
Открытые операции	1198	13,10	296	1,70
ДЛТ (1990 г)	7925	86,5	11 175	64,90
ЭВХ ( 1997 г)	40	0,40	344	2,00
КУЛТ (2000 г)	-	-	4352	25,3
КУЛТ + ДЛТ	-	-	516	3,00
ПНЛ (2000 г)	-	-	478	2,80
ПНЛ+ДЛТ	-	-	53	0,30
Всего:	9163	34,7	17214	65,3

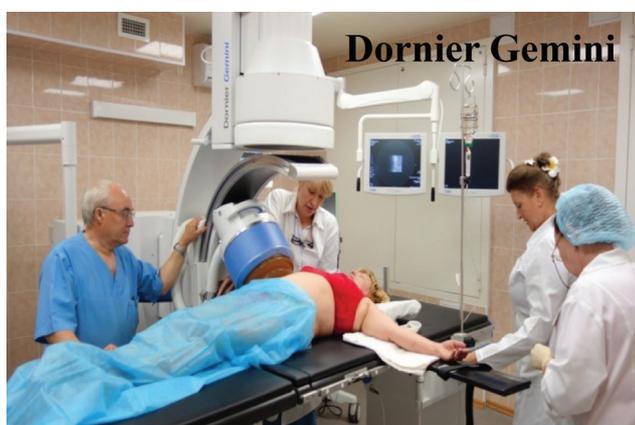
При появлении в отделении ДЛТ Александровской больницы в 1995 году зарубежного электромагнитного литотриптора 2 поколения «Dornier Doli» с ультразвуковым наведением на невидимый камень значительно повысилась эффективность диагностики и лечения больных с мочекаменной болезнью. С 2013 года эффективно работает новейший современный зарубежный комплексный аппарат 3-го поколения «Dornier Gemini».

Всего за 25 лет работы в отделении ДЛТ выполнено более 38000 сеансов ударно-волновой литотрипсии на трех установках: отечественной «Урат-П» и зарубежных «Dornier Doli» и «Dornier Gemini» с клиническим эффектом более 95% (рис.3.).

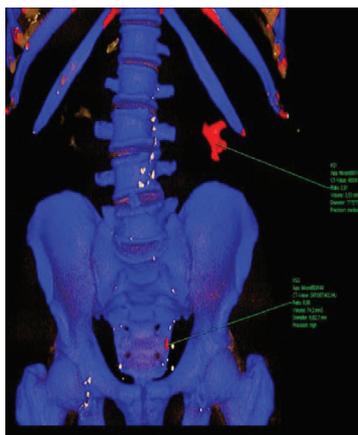
Каждый аппарат имеет собственные особенности и преимущества, что предоставляет более широкий диапазон возможностей при лечении пациентов уролитазом, а специалист имеет возможность выбора соответствующего аппарата в зависимости от потребности. Наличие трех литотрипторов дает уникальную возможность проводить лечения пациентов с учетом индивидуальных особенностей как самого человека, так

и состава камня. Последние 2 года в отделении ДЛТ успешно выполняют сеансы неотложной дистанционной ударно-волновой литотрипсии. Камни мочевыводящих путей могут быть различного химического состава и плотности, чаще остальных встречаются оксалаты кальция, фосфаты кальция, соли мочевой кислоты и цистина. Для выбора оптимальной тактики лечения пациентов, условий эффективной литотрипсии и метафилактики на самой ранней стадии заболевания является предоперационное прогнозирование химической структуры конкремента.

С сентября 2015 года в Александровской больнице применяются современные технологии в диагностике и лечении мочекаменной болезни, используется мультиспиральная двух-энергетическая компьютерная томография с автоматическим определением характеристик конкремента с помощью программы Dual Energy Kidney Stones. Преимущества этого метода состоит в низкой лучевой нагрузке на пациента, более точном определении размера, плотности, состава и локализации конкремента, высоком качестве изображения (рис.4.).



**Рис. 3.** Сеансы ударно-волновой литотрипсии у больных с МКБ на отечественном и зарубежных литотрипторах: «Урат-П», «Dornier Doli» и «Dornier Gemini» в отделении ДЛТ Александровской больницы.



**Рис. 4.** Двухэнергетическая КТ больного с уратным уролитиазом. Коралловидный камень левой почки и камень тазового отдела левого мочеточника

С ноября 2015 года в клиническую практику внедрен лазерный литотриптор для дробления камней в почках и мочеточниках. Этим методом уже 30 пациентам выполнена контактная лазерная уретеролитотрипсия и 20 больным - мини перкутанная нефролитотрипсия с 95-100% клиническим эффектом.

В послеоперационный период пациентам обеих групп назначали лечебные и профилактические противорецидивные мероприятия с применением селективных альфа-1-блокаторов, расслабляющих мускулатуру мочеточника и нижних мочевых путей, улучшающих прохождение конкремента по нижним мочевым путям, а также физические методы. Назначали литолитическую терапию в сочетании с альфа-блокаторами, анальгетиками, антибиотиками, фитопрепаратами: канефроном, монурелем, которая эффективна ускоряла отхождения камней, уменьшала боль, повышала диурез, уменьшала инфицирование мочевых путей и снижала необходимость в хирургическом лечении. После лечения МКБ всеми вышеперечисленными методами нами получен положительный клинический эффект у 95% пациентов обеих групп.

**Заключение.** Одной из самых актуальных и сложных проблем современной урологии является своевременная диагностика и определение оптимальной тактики лечения больных уролитиазом. Отмечено резкое снижение выполнения открытых оперативных вмешательств у больных мочекаменной болезнью с появлением метода дистанционной литотрипсии, который до сих пор является главенствующим, высокоэффективным и безопасным, даже среди других эндоскопических, эндовидеохирургических, но

при необходимости его можно сочетать с другими малоинвазивными методами. Правильный выбор показаний и противопоказаний, предоперационная подготовка к различным методам лечения МКБ являются определяющими в получении хороших результатов лечения.

#### **Выводы.**

1. При локализации конкрементов в тазовом отделе мочеточника и длительно стоящих (свыше 4-х недель) конкрементов любого отдела мочеточника показана контактная уретеролитотрипсия.

2. Перкутанная нефролитолапексия является методом выбора в лечении МКБ при не инфицированных конкрементах почек до и более 20 мм, особенно у пожилых пациентов.

3. Дистанционная литотрипсия требует индивидуального подхода и правильной оценки анамнеза и состояния мочевых путей с целью предупреждения возникновения такого осложнения как «каменная дорожка» с возможными более тяжелыми последствиями.

4. Неотложная контактная литотрипсия имеет абсолютные показания при остром серозном обструктивном пиелонефрите, обусловленном конкрементом любой локализации.

5. Дистанционная литотрипсия является методом выбора в лечении мочекаменной болезни при наличии хороших анатомических условиях к элиминации фрагментов, а также конкрементов мочеточников при условии их четкой визуализации.

6. При аномалии почек в сочетании с мочекаменной болезнью применять дистанционную литотрипсию с другими малоинвазивными методами.

**Литература**

1. *Тиктинский О.Л.*, Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб.: Питер, 2000.- 384с.
2. *Дзеранов Н.К.*, Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. Москва, Издательство «Оверлей», 2007.- с.296.
3. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2015.- 480 с.
4. Клинические рекомендации. Урология. Под ред. Н.А. Лопаткина. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2007.
5. *Дзеранов Н.К.* Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни у взрослых и детей: Дис....д-ра мед. наук.- М., 1994.
6. *Калинина С.Н.* Эндовидеохирургические операции в лечении уроандрологических больных / С.Н. Калинина, А.И. Новиков, Н.О. Тиктинский, М.В. Яковлев.- СПб.: СПбМАПО, 2009.- 48с.
7. *Tiselius H.G.*, Ackermann., Alken P. et al., Guidelines on Urolithiasis.-EAU, 2002.
8. *Turk C.*, Knoll T., Petrik A. et al., Guidelines on Urolithiasis. 2013 ed Arnhem, The Netherlands: EAU; 2014.

---

*С.Н. Калинина*

*E-mail: Kalinina\_sn@mail.ru*

**С.Н. Калинина, С.А. Замятнин, Ю.П. Линец, Д.А. Демидов Д.Г., Лебедев, А. В. Сергеев, В.А. Фадеев** Опыт лечения больных с мочекаменной болезнью в условиях урологического стационара Александровской больницы // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 97–102.

## **EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH UROLITHIASIS IN CONDITIONS OF UROLOGICAL HOSPITAL ALEXANDER HOSPITAL**

*S.N. Kalinina, S.A. Zamyatnin, Y.P. Linecz, D.A. Demidov, D.G. Lebedev, A.B. Sergeev, V.A. Fadeev*  
North-Western State Medical University. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

For the period 1985 -2015 Gg. (30 years) were examined and treated 38040 patients with urolithiasis (ICD), which implemented the different types of surgical treatment: open transactions, remote lithotripsy (TEL.318), uses operations (ÉVH); endoscopy: contact ureterolithotripsy (CULT) with internal drainage of the urinary tract (install a stent), percutaneous nephrolithotripsy (PMNS) and a combination of the above methods with the TEL.318. In the result of clinical, laboratory, ATH radiation survey techniques, 13098 patients (Group 1) discovered kidney stones, and 24942 (2 group)-ureteral stones. All patients applied the above mentioned treatments affecting various parts of the pathogenesis of ICD. After the treatment a positive clinical effect obtained from 95% of patients in both groups, especially after running TEL.318.

**Keywords:** urolithiasis, treatment, contact ureterolithotripsy, distant lithotripsy, percutaneous nephrolithotripsy.

**Authors**

S.N. Kalinina

E-mail: Kalinina\_sn@mail.ru

**S.N. Kalinina, S.A. Zamyatnin, Y.P. Linecz, D.A. Demidov, D.G. Lebedev, A.B. Sergeev, V.A. Fadeev** Experience in the treatment of patients with urolithiasis in conditions of urological hospital Alexander Hospital // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 97–102.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ЛОКАЛЬНОГО ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

А.Б. Сингаевский<sup>1</sup>, В.Б. Кожевников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

<sup>2</sup> НУЗ Дорожная клиническая больница «ОАО РЖД»

В работе изучены результаты применения метода локального отрицательного давления в местном лечении хирургических инфекций мягких тканей. Основную группу составили 25 пациентов, контрольную, где местное лечение осуществляли традиционным способом – 31 больной. Сравнивались основные показатели клинического течения. В результате использования метода локального отрицательного давления удалось быстрее купировать инфекционный процесс, уменьшить выраженность и длительность болевого синдрома с 5-6 до 3-4 суток, снизить число этапных некрэктомий с  $1,1 \pm 0,4$  до  $0,7 \pm 0,4$  и перевязок с  $10,7 \pm 0,9$  до  $5,0 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ), сократить сроки госпитализации с  $23,9 \pm 9,8$  до  $17,3 \pm 8,8$  суток.

**Ключевые слова:** локальное отрицательное давление, инфекционный процесс, местное лечение ран.

Актуальность проблемы хирургических инфекций связана с их высокой частотой и длительностью сроков лечения. В настоящее время 35-40% больных хирургического профиля составляют пациенты с гнойно-воспалительными заболеваниями. Число гнойных осложнений в различных группах хирургических заболеваний по данным ВОЗ достигает 8,7% - 21% (1). В структуре хирургических инфекционных процессов инфекции мягких тканей (ИМТ) являются ведущей патологией, в структуре первичной обращаемости к общему хирургу их частота достигает 70%. В США ИМТ являются причиной 330000 госпитализаций в год. В России эта патология наблюдается примерно у 700 000 пациентов (2).

Современный подход к ведению больных с хирургической инфекцией направлен на сокращение всех фаз течения раневого процесса. Лечебная тактика включает в себя радикальную хирургическую обработку раны, активное дренирование, борьбу с раневой инфекцией, стимуляцию регенераторных процессов, местное лечение, компенсацию сопутствующих органических нарушений. Целесообразность проведения радикальной некрэктомии и последующей рациональной антибактериальной терапии считается абсолютно доказанной. В то же время в местном лечении ран применяется множество методов и средств, при этом обоснованность и эффективность некоторых из них продолжает обсуждаться. Среди всех методов воздействия на рану выделяют химические, фармакологические и физические. Наиболее доказанным

является воздействие на раневой процесс физических методов (3). Даже проведенная в полном объеме хирургическая обработка не позволяет полностью удалить некротизированные ткани, раневую микрофлору, а последующее применение физических методов значительно ускоряет очищение раны.

Одним из современных физических способов воздействия на раневой процесс является использование метода вакуум-терапии, сущность которого заключается в создании в очаге воспаления локального отрицательного давления, что приводит к эвакуации слабо фиксированных нежизнеспособных тканей, экссудата и микроорганизмов, повышению проницаемости сосудов, улучшению микроциркуляции (4,5,6). По мнению большинства авторов, под воздействием локального отрицательного давления ускоряются репаративные процессы и ангиогенез (7,8,9,10). Показано, что вакуум-терапия ускоряет формирование грануляционной ткани и способствует сокращению раны (4,6,10,11). Среди ее достоинств указывают на то, что уменьшается количество перевязок до одного раза в 2–4 дня (12,13,14).

При изучении посвященных данному методу публикаций обращает на себя внимание наличие сведений о негативных и недоказанных эффектах применения данной методики. Несмотря на сообщения о снижении уровня бактериальной контаминации в результате вакуум-терапии (15,16), существует мнение о том, что он существенно не меняется, а возможно и увеличивается (12). Не доказан эффект сближения

краев раны. Особую озабоченность вызывает сообщение о том, что в условиях отрицательного давления возможно развитие анаэробной инфекции (12).

Целью работы является сравнение различных подходов к местному лечению осложненных ИМТ – традиционного и с применением локального отрицательного давления.

### Материалы и методы

Работа основана на изучении результатов лечения 56 пациентов с различными гнойными заболеваниями мягких тканей. Все больные находились на стационарном лечении в хирургическом отделении НУЗ ДКБ ОАО РЖД с 2010 по 2013 годы. Возраст пациентов был от 18 до 75 лет (в среднем –  $54,25 \pm 14,47$ , большинство составили мужчины – 32 (57,1%). Этиология ран представлена в таблице 1.

Таблица 1

### Распределение больных по нозологическим формам

	Контрольная группа	Основная группа
Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы	3	4
Анаэробные флегмоны конечностей	4	3
Обширные некротические раны конечностей и тела	5	4
Инфекции в области хирургического вмешательства	4	2
Трофические язвы	8	7
Гранулирующие раны	7	5
Всего	31	25

Все больные получали комплексную терапию: антибактериальную, заместительную, симптоматическую. По показаниям выполнялись оперативные вмешательства – хирургические обработки ран с удалением нежизнеспособных тканей, санацией и дренированием инфекционного очага. В дальнейшем проводилось местное лечение – этапные некрэктомии, перевязки с антисептиками, смена дренажей.

Для оценки эффективности терапии ран локальным отрицательным давлением были сформированы две группы сравнения: контрольная

– местное лечение проводилось традиционным методом (31 пациент); основная – терапия дополнена воздействием на рану локального отрицательного давления (25 пациентов). С этой целью применялся аппарат вакуумной терапии – «Супрасорб СНР».

После выполнения хирургической обработки ран при надежном гемостазе в ране, как правило, на вторые-третьи сутки налаживали систему терапии локальным отрицательным давлением. Использовали переменный режим работы аппарата, с величиной отрицательного давления 90 и 30 мм рт. ст. Смену повязки производили через 2-3 суток в зависимости от объема экссудации. В течение всего этого времени повязка оставалась герметичной, система функционировала между перевязками постоянно.

С целью комплексной оценки течения раневого процесса изучали общее состояние больных, динамику болевого синдрома, количество хирургических обработок, перевязок, сроки пребывания больных в стационаре. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Microsoft Excell, Биостатистика для Windows. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента ( $t$  – критерий) и критерию Пирсона ( $\chi^2$ ). Статистически значимыми считали результат при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При оценке общих проявлений было установлено, что в контрольной группе у 81% больных общее состояние к концу вторых суток после начала лечения нормализовалось, а у остальных в течение трех-пяти суток оставалось средней степени тяжести. Этим больным продолжали предъявлять жалобы в основном на общую слабость и повышение температуры тела до субфебрильных цифр, но к 6 суткам их состояние уже оценивалось как удовлетворительное. В основной группе в течение первых суток от начала лечения общее состояние нормализовалось у 76% больных, у остальных состояние соответствовало удовлетворительному также к исходу 6 суток. Таким образом, по данному показателю не было выявлено различий между группами.

Важным показателем эффективности лечения является выраженность и длительность болевого синдрома. В основной группе больных его купирование в покое и после перевязок отмечалось на 3-4 сутки, а в контрольной группе эти сроки составили 5-6 суток.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика динамики  
общего состояния больных в ближайшем  
послеоперационном периоде**

Группы больных	Сроки нормализации общего состояния		
	2 сутки	4 сутки	6 сутки
Контрольная (n=31)	25 (80,6%)	30 (96,8%)	31 (100,0%)
Основная (n=25)	19 (76,0 %)	23 (92,0%)	25 (100,0%)

В начале лечения сильные боли в области раны, особенно при перевязках, отмечали 60,7% больных, умеренные – 32,1%, слабые – 7,2%. В процессе лечения с использованием аппарата «Suprasorb CNP» больные отмечали значительное снижение болевого синдрома, так как перевязки выполнялись, как правило, через 2-3 дня, повязки не прилипали к ране, и замена их меньше травмировала рану. К 10-м суткам лечения в 12,0% случаев пациенты отмечали умеренно выраженные боли, которые не требовали дополнительного назначения анальгетических средств, в 40,0% случаев – эпизодически возникающие слабые боли, а у 48,0% пациентов болевые ощущения практически отсутствовали. У пациентов контрольной группы на заключительном этапе лечения эти показатели составили соответственно 29,0%, 45,2% и 25,8%. Таким образом, при применении метода локального отрицательного давления отмечено значительное уменьшение выраженности и длительности болевого синдрома.

Наравне с хирургической обработкой, важными элементами комплексного лечения гной-

но-некротических ран являются перевязки и этапные некрэктомии. Действительно, наличие некротических тканей, фибрина, экссудата в ране является хорошим субстратом для питания и усиления микробного фактора, и удаление питательной среды с помощью некрэктоми, полноценных перевязок приводит к элиминации бактерий и создает условия для ускорения фаз раневого процесса. Частота выполнения этих манипуляций у конкретного больного является показателем эффективности применяемых методов лечения и динамики раневого процесса.

У больных контрольной группы перевязки выполнялись ежедневно, в случае же обильной экссудации приходилось менять повязки 2 раза в сутки. Применение метода ЛОД в основной группе привело к значительному снижению числа перевязок. Смена повязки выполнялась через 2 или через 3 суток в зависимости от степени экссудации.

В итоге, общее количество перевязок за первые 10 суток лечения составило 330 в контрольной и 126 в основной группах. В среднем это составило  $10,7 \pm 0,9$  и  $5,0 \pm 0,25$  перевязок соответственно ( $p < 0,05$ ).

Аналогичная картина выявлена при оценке количества этапных некрэктоми. После первой хирургической обработки 11 пациентам в контрольной группе и 13 пациентам в основной группе этапные некрэктомии не потребовались. Повторные некрэктомии потребовались большинству больных (20) в контрольной группе и почти половине (12) в основной, при этом количество больных, которые дважды потребовали повторных некрэктоми в основной группе оказалось меньше, чем в контрольной, почти в два раза, а трижды и более – в четыре раза. В среднем в контрольной группе было выполнено  $1,1 \pm 0,4$  некрэктоми на пациента, при этом больным выполнено от 1 до 4 повторных операций. У больных основной группы в среднем проведено  $0,7 \pm 0,4$  некрэктоми.

Таблица 3

**Сравнение болевого синдрома в группах**

	Пациенты с болевыми ощущениями в ране, %			
	сильные	умеренные	слабые	нет
Основная на 10 день	0	3* (12,0%)	10 (40,0%)	12* (48,0%)
Контрольная на 10 день	0	9 (29,0%)	14 (45,2%)	8 (25,8%)

\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

## Сравнительная частота перевязок в группах в течение первых 10 дней

Группы больных	Частота перевязок			
	2 раза в день	ежедневно	Через день	Через 2 дня и реже
Основная	0*	0*	16* (64,0%)	9* (36,0%)
Контрольная	3 (9,7%)	26 (83,9%)	2 (6,5%)	0

$p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой

## Сравнительная частота некрэктомий в группах

Группы больных	Частота этапных некрэктомий			
	нет	1 раз	2 раза	3 и более
Контрольная	11	9	7	4
Основная	13	7	4	1

Таким образом, настоящее исследование показало, что применение метода ЛОД позволяет улучшить основные показатели, характеризующие эффективность лечения гнойных ран. При этом каких-либо негативных эффектов использования данного метода отмечено не было. В итоге сроки пребывания в стационаре пациентов основной группы несколько уменьшились, составив  $17,3 \pm 8,8$  дней по сравнению с  $23,9 \pm 9,8$  дней в контрольной группе.

**Вывод**

Использование метода ЛОД в комплексе лечения осложненных хирургических инфекций мягких тканей позволяет быстро купировать хирургический инфекционный процесс, уменьшить число операций и перевязок у больного, сократить сроки госпитализации.

**Литература**

1. Яковлев, В.П. Госпитальная инфекция в стационаре. Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики внутрибольничных инфекций. / В.П. Яковлев, Н.А. Семина, Р.П. Терехова, Л.А. Блатун, В.В. Галкин, Е.П. Хлебников // Материалы 3-й Росс. науч.-практ. конф. с международным участием 18-19 сентября 2003г. – 2003. – С. 68 – 70.

2. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева – М. – 2009. – 89 с.

3. Мамедов, Л.А. Способы диагностики и профилактики гнойно-воспалительных осложнений послеоперационных ран. / Л.А. Мамедов, Ч.М. Джафаров, Е.А. Кулиев, Л.М. Гусейнов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – М. – 1999. – №4. – С. 477 – 479.

4. Давыдов, Ю.А. Вакуум-терапия ран и раневой процесс. / Ю.А. Давыдов, А.Б. Ларичев // Медицина. – М. – 1999. – С. 108 – 114.

5. Часнойть, А.Ч. Механизмы действия вакуумной терапии ран. / А.Ч. Часнойть, Е.В. Жилинский, А.Е. Серебряков, В.Т. Лещенко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2015. – № 4 (16). – С. 25 – 35.

6. Morykwas, M. Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine / M. Morykwas, B. Faller, D. Pearce // Ann. Plastic. Surg. – 2001. – Vol.47. – a№.5. – P. 547 – 551.

7. Potter, M.J. In vitro optimisation of topical negative pressure regimens for angiogenesis into synthetic dermal replacements. / M.J. Potter, P. Banwell, C. Baldwin et al. // Burns. – 2008. – №34(2). – P. 164 – 174.

8. Erba, P. Angiogenesis in wounds treated by microdeformational wound therapy / P. Erba, R. Ogawa, M. Ackermann et al. // Ann. Surg. – 2011. – №253(2). – P. 402 – 409.

9. Greene, A.K. Microdeformational wound therapy: effects on angiogenesis and matrix

metalloproteinases in chronic wounds of 3 debilitated patients / A.K. Green, M. Puder, R. Roy et al. // *Ann. Plast. Surg.* – 2006 – №56(4). – P. 418 – 422.

10. *Fabian, T.S.* The evaluation of subatmospheric pressure and hyperbaric oxygen in ischemic full-thickness wound healing. / T.S. Fabian, H.J. Kaufman, E.D. Lett, J.B. Thomas, D.K. Rawl, P.L. Lewis, J.B. Summitt, J.I. Merryman, T.D. Schaeffer, L.A. Sargent, R.P. Burns // *Ann. Surg.* – 2000. – №66(12). – P. 1136 – 1143.

11. *Orgill, D.P.* The mechanisms of action of vacuum assisted closure: more to learn / D.P. Orgill, E.K. Manders, B.E. Sumpio. et al. // *Surgery.* – 2009. – №146(1). – P. 40 – 51.

12. *Антонюк, А.В.* Вакуум-терапия в комплексном лечении хронических ран: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль. – 2007. – 23 с.

13. *Argenta, L.C.* Vacuum-assisted closure: A new method for wound control and treatment: Clinical experience / L.C. Argenta, M. Morykwas // *Ann. Plastic. Surg.* – 1997. – Vol. 38. – P. 563 – 577.

14. *Сергеев, К.Н.* Использование системы лечения ран отрицательным давлением у пациентов с осложненной костной травмой. / К.Н. Сергеев, А.В. Жаглин // *Раны и раневые инфекции.* – 2014. – № 2. – С. 44 – 50.

15. *Webb, L.X.* Wound management with vacuum therapy / L.X. Webb, U. Schmidt // *Unfallchirurg.* – 2001. – Vol.104. – №10. – P. 918 – 926.

16. *Ярец, Ю.И.* Клинико-лабораторные аспекты применения аппаратных методов лечения у больных с локальными инфицированными ранами. / Ю.И. Ярец, Л.Н. Рубанов, А.В. Гомоляко, Н.И. Шевченко // *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* – 2011. – Т.12. – № 3. – С. 342 – 346.

*А.Б. Сингаевский*

*Тел.: +7 (911) 211-16-18*

*E-mail: andrew\_spb.surg@mail.ru*

**А.Б. Сингаевский, В.Б. Кожевников** Клиническая оценка эффективности метода локального отрицательного давления в лечении хирургических инфекций мягких тканей // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2016. – Том 8, № 1. – С. 103–107.

## CLINICAL EFFICIENCY OF LOCAL NEGATIVE PRESSURE TECHNIQUE IN TREATMENT OF SOFT TISSUES SURGICAL INFECTIONS

*A.B. Singaevsky<sup>1</sup>, V.B. Kozhevnikov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

<sup>2</sup>NIH Railway Hospital «JSC Russian Railways»

The results of negative pressure application in local treatment of soft tissues surgical infection were investigated. The main group consisted of 25 patients, control group – local treatment was performed by conventional methods in 31 patients. The main indicators of clinical course were compared. As a result of local negative pressure application it was possible to suppress infectious process faster, to decrease the severity and duration of pain from 5-6 to 3-4 days, to decrease the number of staged necrectomies from 1,1±0,4 до 0,7±0,4 and dressings from 10,7±0,9 to 5,0±0,2 (p<0,05), to reduce terms of hospitalization from 23,9±9,8 to 17,3±8,8 days

**Key words:** local negative pressure, infectious process, local treatment of wounds.

### Authors

A.B. Singaevsky

Tel.: +7 (911) 211-16-18

E-mail: andrew\_spb.surg@mail.ru

**A.B. Singaevsky, V.B. Kozhevnikov** Clinical efficiency of local negative pressure technique in treatment of soft tissues surgical infections // *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 103–107.

## ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ СЛУЖБ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ (НА ПРИМЕРЕ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ)

*Е.А. Подольская*

Курский областной клинический онкологический диспансер

Целью исследования являлось выявление особенности работы служб ультразвуковой диагностики г. Курска и районов Курской области при обследовании больных раком ободочной кишки на этапах первичного осмотра, специализированного лечения, диспансерного наблюдения, обращаемость этой группы населения в коммерческие структуры. В исследование включены 290 пациентов, поставленных на онкологический учёт в Курском областном клиническом онкологическом диспансере в 2010-2013 гг. с диагнозом рак ободочной кишки. Проанализированы протоколы УЗИ в различных учреждениях Курской области на всех этапах диагностики, лечения и динамического наблюдения. Выявлены недостатки организации ультразвуковой диагностики больных раком ободочной кишки, предложены пути их устранения.

**Ключевые слова:** ультразвуковая диагностика, рак ободочной кишки, онкологическая помощь.

### Введение

В Российской Федерации распространённость злокачественных новообразований ободочной кишки имеет тенденцию к неуклонному росту. Так, в 2003г. распространённость была 76,3 случаев на 100 000 населения, а 2013 г. – достигла 121,7 человек на 100 000 населения [1].

В настоящее время ультразвуковые исследования (УЗИ) используются на всех этапах диагностики и лечения онкологических больных. Это связано с высокой информативностью, экономичностью, неинвазивностью метода, возможностью повторного его проведения [2,3,4]. Одновременно, обследование больных раком ободочной кишки выходит за рамки рутинной работы специалиста ультразвуковой диагностики (УЗД) первичного звена.

Законодательно выделен специализированный этап ультразвукового обследования больных раком ободочной кишки [5]. Это обусловлено комплексным подходом к лечению, широким применением высокотехнологичной помощи, в том числе под ультразвуковой навигацией, требованиями узкоспециализированных знаний и навыков от врача ультразвуковой диагностики онкологического диспансера.

При изучении фактического состояния, обращает на себя внимание то, что в онкологический диспансер чаще всего направляются необследованные пациенты, больные с неполным или малоинформативным обследованием. Из-за такой ситуации врачи УЗД онкологических диспансеров загружаются рутинной диагностической работой: выполнением стандарта

первичной медико-санитарной помощи, дообследованием, пересмотрами (из-за недоверия онкологов данным УЗИ первичного звена) как на амбулаторном этапе, так и при поступлении в профильные отделения стационара.

Согласно современному законодательству [6], врач УЗД за 1 рабочую смену может обследовать двух пациентов с раком ободочной кишки (выполняя рекомендованные стандарты). Таким образом, врачи УЗД либо значительно перерабатывают, либо создаются очереди, затягивающие диагностический период. В этих условиях специалисты УЗД лишены возможности творческого подхода к работе, освоения новых технологий.

**Цель исследования:** выявить особенности работы служб ультразвуковой диагностики г. Курска и районов Курской области при обследовании больных раком ободочной кишки на этапах первичного осмотра, специализированного лечения, диспансерного наблюдения, обращаемость этой группы населения в коммерческие структуры.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены 290 пациентов, находящихся на онкологическом учёте в Курском областном клиническом онкологическом диспансере (КОКОД) в 2010-2013 гг. с диагнозом рак ободочной кишки: 49,3% (143 человек) составили мужчины и 50,7% (147 человек) – женщины. Возраст больных варьировал от 28 до 97 (медиана – 65,5 лет). По месту жительства пациенты разделены следующим образом: г. Курск

– 49,7% (144 человек) и 50,3% (146 человек) – жители 28 районов Курской области.

Первая стадия была установлена у 7,2% (21 случай), вторая – у 24,8% (72 случая), третья – у 49,0% (142 случая), четвертая – у 19% (55 случаев) больных. Анализируемая группа пациентов получила следующее лечение: хирургическое – 23,4% (68), комплексное – 57,6% (166), симптоматическое – 9,7% (28), паллиативное – 9,0% (26).

Проанализированы протоколы УЗИ в различных учреждениях Курской области на всех этапах диагностики, лечения и динамического наблюдения. Зафиксировано количество и качество ультразвуковых исследований, проводили сопоставления данных УЗИ с данными других методов визуализации (компьютерная томография, магниторезонансная томография и др.), операционными данными и окончательным диагнозом. Произведена оценка протоколов исследований, соответствие объемов ультразвукового обследования рекомендуемым стандартам. Отдельно оценено обращение пациентов в частные медицинские центры.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS «STATISTICS 20.0». Для определения связи между переменными составлены таблицы сопряженности. В качестве критерия значимости связи использовался хи-квадрат Пирсона, оценивалась его асимптотическая двусторонняя значимость [8].

### Результаты

При анализе учреждений проведения первого ультразвукового исследования 144 больных раком ободочной кишки г. Курска получены следующие результаты (табл. 1). По месту прикрепления УЗИ получили 26,4% (38) больных, в условиях ургентной службы – 34,7% (50), в коммерческих структурах – 2,8% (4), в онкологическом диспансере (амбулаторно) – 7,6% (11), в онкологическом диспансере (стационарно) – 5,6% (8), в Курской областной клинической больнице (КОКБ) – 21,5% (31), прочее – 1,4% (2) случаев.

В группе пациентов районов области (146 человек) учреждения проведения первого ультразвукового исследования, расположились следующим образом (табл.1): по месту прикрепления – 30,8% (45) случаев, в условиях ургентной службы – 15,8% (23), в коммерческих структурах – 4,1% (6), в онкологическом диспансере (амбулаторно) – 11,6% (17), в онкологическом

диспансере (стационарно) – 13,7% (20), в КОКБ – 21,9% (32), в прочих – 2,1% (3) случаев.

Таким образом, у 34,7% (50 пациентов) больных, проживающих в областном центре и у 47,2% (69 человек) жителей районов области, первичное обследование проводилось в областных специализированных учреждениях, минуя поликлиники по месту жительства и центральные районные больницы (ЦРБ). Значительная доля первичного ультразвукового обследования выполнялась в условиях ургентных служб (34,7% - 50 пациентов г. Курска, 15,8% - 23 районных больных).

При анализе качества первичного УЗИ жителей г. Курска выявлено, что у 52,1% (75) пациентов объем обследования брюшной полости соответствовал рекомендуемому. При оценке протоколов УЗИ 10,4% (15) описания были неудовлетворительного качества (нечитаемые, малоинформативные). Из городских пациентов, больных раком ободочной кишки, включенных в исследование, 37,5 % (54) – пересматривались в стенах КОКОД: в 16,7% (9) случаев осмотр носил детализирующий, а в 83,3% (45) – комплексный характер. При анализе информативности УЗИ в 13,0% (7) случаев выявлены расхождения с заключениями (результатами пересмотра) диспансера. При сопоставлении результатов УЗИ с клиническим диагнозом в 9,0% (13) случаев выявлены расхождения.

При анализе качества первичного УЗИ районных больных установлено, что у 58,2% (85) пациентов объем обследования брюшной полости соответствовал рекомендуемому. При оценке протоколов УЗИ в 8,2% (12) случаев описания были неудовлетворительного качества (нечитаемые, малоинформативные). Из районных пациентов, включенных в исследование, 35,6% (52) – пересматривались в стенах КОКОД: в 19,2% (10) случаев осмотр носил детализирующий, а в 80,8% (42) – комплексный характер. При анализе информативности УЗИ в 19,2% (10) случаев выявлены расхождения с заключениями (результатами пересмотра) диспансера. При сопоставлении результатов УЗИ с клиническим диагнозом в 12,3% (18) случаев выявлены расхождения.

При проведении статистической обработки установлено, что среди пациентов с неполным обследованием достоверно ( $p < 0,001$ ) больше больных, получавших первичную помощь в условиях ургентных служб (61 из 130 – 47,0%), а полное обследование – в условиях КОКБ (45 – 28,1%) и в КОКОД (49 – 30,6%). Данная зако-

номерность прослеживается как во всей исследуемой группе, так и при проведении расчётов отдельно в группе сельских и городских пациентов.

Статистически достоверных различий между районными и городскими исследованиями по информативности УЗИ не выявлено. Однако, интересным и статистически достоверным ( $p < 0,01$ ) оказался тот факт, что расхождения результатов первичного УЗИ среди городских пациентов чаще встречались при выполнении УЗИ в поликлиниках по месту жительства (61,5%, т.е. 8 из 13 пациентов).

Анализ места проведения УЗИ городским больным на этапах комплексного или паллиативного лечения (97 пациентов) показал следующее: в поликлинике по месту жительства обследовалось 30,9% (30) больных, в КОКОД в 66% (64); в коммерческих структурах – в 2,1% (2), в КОКБ – 1,0% (1) наблюдений.

Районным больным на этапах комплексного или паллиативного лечения (95 пациентов) производилось УЗИ: в поликлинике по месту жительства, в ЦРБ – 23,2% (22), в КОКОД в 72,6% (69); в коммерческих структурах – 1,0% (1), прочее – 3,2% (3) наблюдений.

После окончания специализированного лечения пациентам г. Курска III клинической группы (85 пациентов) производилось УЗИ: в поликлинике по месту жительства – 82,4% (70), в КОКОД в 8,2% (7), в коммерческих структурах – 8,2% (7), прочее – 1,2% (1) наблюдений.

Пациентам районов области III клинической группы (88 пациентов) выполнялось УЗИ: в поликлинике по месту жительства, ЦРБ – 79,5%

(70), в КОКОД в 9,1% (8), в коммерческих структурах – 8% (7), прочее – 3,4% (3) наблюдений.

Определенный интерес представило исследование выявления так называемого симптома поражения полого органа (СППО) при трансабдоминальном ультразвуковом сканировании [2,3]. В протоколах первичных УЗИ СППО был описан в 28,6% (83) случаев. При проведении статистических расчётов СППО чаще ( $p < 0,001$ ) выявляется при выполнении УЗИ в областных специализированных лечебных учреждениях (КОКБ и в КОКОД). Так, в группе пациентов г. Курска СППО в первичных протоколах УЗИ достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще описано при выполнении УЗИ в КОКБ (37,1% – 13 из 35 случаев), а не выявлено при УЗИ в urgentных условиях (40,4% – 44 из 109 случаев). В группе сельских пациентов СППО в первичных протоколах УЗИ достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще описано при выполнении УЗИ в КОКОД (39,6% – 19 из 48 случаев), а не выявлено при УЗИ по месту жительства (40,0% – 38 из 95 случаев).

При пересмотрах УЗИ в КОКОД впервые симптом поражения полого органа регистрировался среди сельских пациентов в 40,4% (21 из 52 пересмотров), и в 50% (27 из 54) в группе жителей г. Курска. Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) выявлялся при пересмотрах в онкологическом диспансере после первичного УЗИ по месту жительства (56,2% – 27 из 48 пациентов). При статистической обработке не найдено достоверных различий ( $p > 0,05$ ) между выявлением СППО и стадией онкологического процесса и размером опухоли (критерий T).

Таблица 1

**Учреждения проведения первичного ультразвукового исследования больных раком ободочной кишки**

Медицинские учреждения	Жители г. Курска		Жители районов Курской области	
	N (количество больных)	%	N (количество больных)	%
Место прикрепления	38	26,4	45	30,8
Ургентная служба	50	34,7	23	15,8
Коммерческие структуры	4	2,8	6	4,1
КОКОД	19	13,2	37	25,3
КОКБ	31	21,5	32	21,9
Прочие	2	1,4	3	2,1
Итого	144	100	146	100

Отдельно изучалась обращаемость пациентов в коммерческие медицинские учреждения. Так, из 290 пациентов 13,8% (40) человек проходили УЗИ в частных фирмах: однократно – 23 человек, 2-3 обращения – 14, более трёх – 3 больных. Обращает на себя внимание то, что в 55% (22) случаев за платной помощью обращались жители г. Курска, в 45% (18) – больные из районов области. Коммерческими услугами пользовались 25% (10) пациентов при выполнении первичного УЗИ, 7,5% (3) больных – при проведении химиотерапевтического лечения, 67,5% (27) – после проведённого специализированного лечения (III клиническая группа). При проведении статистических расчётов, не выявлено достоверной разницы по обращению в коммерческие клиники между районными и курскими пациентами.

Наше исследование показало, что:

До начала лечения 36,6% (106) пациентов раком ободочной кишки выполнялось УЗИ в условиях онкологического диспансера.

Среди пациентов с неполным обследованием достоверно ( $p < 0,001$ ) больше больных, получавших первичную помощь в условиях ургентных служб (47% – 61 из 130), а полное обследование – в условиях областных специализированных учреждений (58,8% – 94).

Симптом поражения полого органа был описан в 28,6% (83) случаев, чаще ( $p < 0,001$ ) выявлялся при выполнении УЗИ в областных специализированных лечебных учреждениях.

Из 290 пациентов 13,8% (40) человек проходили УЗИ в частных фирмах, независимо ( $p > 0,05$ ) от места жительства.

Таким образом, необходимо:

– проанализировать оснащение ультразвуковыми сканерами, укомплектованность врачами УЗД, образование и опыт работы врачей УЗД районных ЛПУ, поликлиник;

– разработать и внедрить программу тематического усовершенствования для специалистов ультразвуковой диагностики первичного звена по обследованию онкологических больных;

– разработать и внедрить программу тематического усовершенствования для районных онкологов по роли лучевых методов в оказании помощи онкологическим больным всех клинических групп;

– разработать алгоритмы обследования больных раком ободочной кишки на всех этапах диагностики и лечения.

## Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году /под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 235 с.

2. *Митина, Л.А.* Возможности ультразвукового исследования при опухолевом поражении желудочно-кишечного тракта. Российский онкологический журнал № 5, 2008 г., с 40-45.

3. *Митина, Л.А., Казакевич В.И., Степанов С.О.* Ультразвуковая диагностика опухолей пищеварительного тракта. М.: Изд-во Триумф, 2010. – 304 с.

4. *Чиссов В.И., Дарьялова С.Л.* Онкология. – М.: «ГЭОТАР-Медиа». – 2007. – 560 с.

5. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях ободочной кишки I-IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению): Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 № 1196н. URL:<http://www.rosminzdrav.ru/documents/8512-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-20-dekabrya-2012-g-1198n-ob-utverzhenii-standarta-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi-pri-zlokachestvennyh-novoobrazovaniyah-obodochnoy-kishki-i-iv-stadii-obsledovanie-v-tselyah-ustanovleniya-diagnoza-zabolevaniya-i-podgotovki-k-protivopuholevomu-lecheniyu> (Дата обращения 23.10.2014).

6. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “онкология”: Приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 915н. URL: [http://www.gov.cap.ru/UserFiles/orgs/Grvid\\_11/oncologiya.pdf](http://www.gov.cap.ru/UserFiles/orgs/Grvid_11/oncologiya.pdf) (Дата обращения 23.10.2014).

7. О совершенствовании службы лучевой диагностики: приказ Минздрава РСФСР от 02.08.91 № 132. URL:<http://www.rasudm.org/information/docs.htm> (Дата обращения 23.10.2014).

8. *Ахим Бююль, Питер Цефель.* SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. М.: ДиаСофт, 2005. – 608 с.

*Е.А. Подольская*

*Тел.: +7 (960) 690-57-45*

*E-mail: eap25@mail.ru*

**Е.А. Подольская** Особенности работы служб ультразвуковой диагностики при обследовании больных раком ободочной кишки (на примере Курской области) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 108–112.

## **FEATURES OF THE WORK OF THE ULTRASOUND DIAGNOSTICS SERVICES IN EXAMINING OF COLON CANCER PATIENTS (AT EXAMPLE OF KURSK AREA)**

*E.A. Podolskaia*

Kursk Regional Clinical Oncology Center

The aim of the study is to identify features of the work of ultrasound services of Kursk and districts of the Kursk region in the survey of colon cancer patients at primary inspection, special treatment, dispensary observation, uptake of this population in commercial structures. The study includes 290 patients assigned to Cancer registration in the Kursk Regional Clinical Oncology Center in 2010-2013 with colon cancer. Ultrasound protocols in various institutions of the Kursk region at all stages of diagnosis, treatment and follow-up are analyzed. Revealed shortcomings in the organization of ultrasound diagnostics of colon cancer patients. The ways of their elimination is suggested.

**Keywords:** ultrasound diagnostics, colon cancer, cancer care.

### **Authors**

E.A. Podolskaia

Tel.: +7 (960) 690-57-45

E-mail: eap25@mail.ru

**Podolskaia E.A.** Features of the work of the Ultrasound diagnostics services in examining of colon cancer patients (at example of Kursk area)// Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 P. 108–112.

## НЕСУИЦИДАЛЬНАЯ АУТОАГРЕССИЯ В СТРУКТУРЕ ПСИХОПАТОПОДОБНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРИНУДИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ

*В.Т. Севрюков<sup>1</sup>, И.В. Кравченко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Межрайонное отделение восстановительного лечения при ГБУЗ поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия

Больные параноидной шизофренией формируют одну из самых многочисленных нозологических групп, находящихся на принудительном стационарном лечении. Длительная социальная изоляция и особенности течения патологического процесса снижают адаптационно-приспособительные возможности таких больных. Одним из клинических критериев, позволяющих оценить уровень социальной адаптации являются несуицидальные аутоагрессивные действия, входящие в структуру психопатоподобного синдрома. Однако на практике подобный феномен является малоизученным, что закономерно затрудняет работу с такими больными. Чтобы изменить ситуацию клиничко-статистическим методом было изучено 79 больных параноидной шизофренией находившихся на принудительном лечении в Санкт-Петербургской психиатрической больнице специализированного типа с интенсивным наблюдением в период с 2005 по 2014 год. Все обследуемые находились в состоянии ремиссии, которая имела общие базовые психопатоподобные проявления. По результатам исследования было выделено две группы больных, клинически отличавшихся друг от друга структурой психопатоподобного поведения. Так, были выделены психопатоподобные синдромы с повышенной и пониженной поведенческой активностью. Вместе с тем, несмотря на клинические различия, обе группы больных имели общую тенденцию к трансформации феномена несуицидальной аутоагрессии из неосознанного в осознанный волевой акт, тем самым реализуя склонность к «патологической» адаптации на фоне изначально низкого компенсаторно-приспособительного потенциала таких больных.

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, принудительное лечение, несуицидальная аутоагрессия.

Больные параноидной шизофренией остаются одной из самых многочисленных нозологических форм, представленных в стационарах усиленного наблюдения, осуществляющих принудительное лечение [6]. Отличительной чертой таких больных, помимо полиморфизма клинических проявлений, является снижение адаптационно-приспособительных возможностей в условиях нового микросоциального окружения. Одним из признаков социальной дезадаптации являются несуицидальные аутоагрессивные действия (НААД), рассматриваемые в качестве составляющей психопатоподобного синдрома [1-3]. Под психопатоподобными состояниями следует понимать стойкие изменения поведения, возникающие вследствие различных экзогенных и эндогенных заболеваний, проявляющееся нарушениями эмоционально-волевой сферы и личности, что определяет их сходство с психопатиями [4,5]. В свою очередь, в отечественной психиатрии психопатоподобные проявления при шизофрении традиционного рассматривают в рамках гебоидного симпто-

комплекса, а также как элемент ремиссии и/или дефекта личности [6-8]. Однако на практике НААД, сами по себе представляющие сложные психопатологические поведенческие паттерны, вне зависимости от типа течения и стадии процесса, могут существенно влиять на патоморфологическую сущность психопатоподобного синдрома, затрудняя проведение лечебно-реабилитационных мероприятий у таких больных [9-15]. Все вышесказанное делает актуальным исследование структуры психопатоподобного синдрома у больных параноидной шизофренией с НААД.

**Цель исследования:** уточнить роль НААД в структуре психопатоподобного синдрома у больных параноидной шизофренией, находившихся на принудительном лечении.

**Задачи исследования:** 1) изучить структурные особенности психопатоподобного синдрома с НААД у больных параноидной шизофренией; 2) изучить влияние НААД на состояние социальной адаптации обследуемых лиц.

### Материал и методы исследования

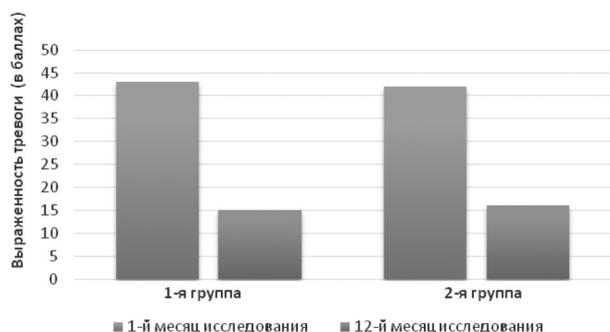
Всего исследовано клинико-статистическим методом 79 больных параноидной шизофренией, совершивших 198 актов несуйцидальной аутоагрессии и находившихся на принудительном лечении в Санкт-Петербургской психиатрической больнице специализированного типа с интенсивным наблюдением в период с 2005 по 2014 год. Критериями включения в исследование служило: 1) реализация НААД в момент нахождения на стационарном принудительном лечении; 2) неслучайный характер самоповреждений; 3) отсутствие намерения лишить себя жизни и характерных для истинных суицидов приготовлений, суицидального мировоззрения. В исследование не включались лица, совершившие суицидальные самоповреждения, а также аутоагрессивные действия в рамках асфиксиофилии. Все обследованные – мужчины. Средний возраст обследуемых составил  $29,1 \pm 1,2$  года. Длительность заболевания обследуемых составила  $8,9 \pm 1,4$  года. У 52 больных этой группы отмечался непрерывный тип течения заболевания, и у 27 – приступообразный. Все обследуемые находились в состоянии ремиссии, которая имела общие базовые психопатоподобные проявления в форме эпизодов психомоторного возбуждения, колебаний аффективного фона по дисфорическому типу; склонность к вербальной и физической агрессии; склонность к гомосексуальным контактам; реализации садистических и побеговых тенденций, а также негативизм к режимным требованиям и криминальное установочное поведение. Под криминальным установочным поведением понималась устойчивая антисоциальная ориентация индивида со стремлением к использованию криминального сленга, выстраивание отношений с окружающими с позиций криминальной иерархии ценностей, бравирование криминальным прошлым, нанесение специфических татуировок. Оценка психического статуса происходила каждые шесть месяцев в течение первого года с момента поступления в стационар. Ведущим методом исследования был клинико-катамнестический. Для объективизации полученных данных использовалась личностная шкала проявлений тревоги (J. Teulog) и шкала оценки социального функционирования PSP. Расчет статистических критериев производился с помощью критерия Фишера.

### Результаты исследования и их обсуждение.

Установлено, что первые 6 месяцев пребывания в стационаре усиление психопатоподобного

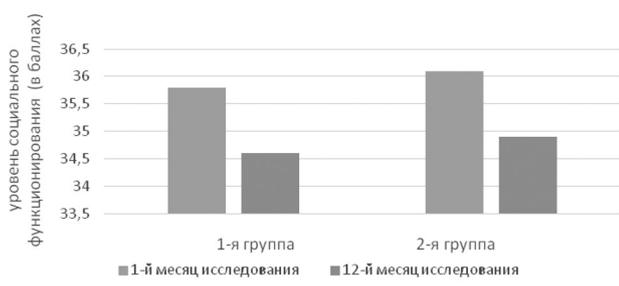
рисунка поведения, включая НААД у обследуемых было обусловлено протестной мотивацией на необходимость соблюдения режимных требований: прием лекарственных препаратов, запрет на реализацию определенных видов деятельности, необходимость участия в реабилитационных мероприятиях. Итоги наблюдения позволили выделить две группы обследуемых больных, по-разному реагировавших на создающуюся ситуацию фрустрации. Среди больных первой группы (36 чел.) усиление психопатоподобного рисунка поведения происходило постепенно, возникая лишь в определенных условиях, в создании которых сами больные не принимали участие. Отличительной чертой служила интеллектуальная несостоятельность, повышенная внушаемость и подчиняемость таких больных. Именно имеющийся психический инфантилизм делал их неспособными противостоять воздействию фрустрирующих факторов, итогом которого являлась социально-психологическая дезадаптация, проявлением которой и служили НААД по принципу "последней капли". По сути, речь шла о психопатоподобном синдроме с пониженной поведенческой активностью, дополненной элементами несуйцидальной аутоагрессии [6]. Больные второй группы (43 чел.), наоборот, сами инициировали создание фрустрационной обстановки, выдвигая неприемлемые с точки зрения режимных соображений требования, в результате неудовлетворения которых возникал срыв адаптационно-компенсаторных механизмов, примером которого служили психопатоподобные реакции с НААД по принципу "здесь и сейчас". Т.е., речь шла о психопатоподобном синдроме с повышенной поведенческой активностью, в описании отечественных исследователей [6]. Дальнейшее клинико-катамнестическое исследование показало, что у обследуемых обеих групп со временем наблюдалась потеря связи между психопатоподобным поведением с НААД и инициирующими его ранее фрустрирующими обстоятельствами. Это сопровождалось уменьшением выраженности проявлений базового психопатоподобного синдрома при реализации НААД: не отмечалось выраженного психомоторного возбуждения, интенсивных перепадов настроения, демонстрации вербальной и физической агрессии в адрес окружающих. Практически наблюдалось превращение НААД из бессознательного аутодеструктивного поведения в осознанный элемент манипулятивного установочного поведения, что сопровождалось субъективным чувством удовлетворенности

индивидуума, получавшего инструмент для реализации внутренних потребностей. Критерием подобной “приспособляемости” служило статистически значимое ( $p \leq 0,01$ ) уменьшение уровня тревожности по шкале проявлений тревоги (рис. 1).



**Рис. 1.** Динамика изменений уровня тревоги по шкале J. Teulor

В этом случае, психопатоподобный рисунок поведения с НААД принимал характер патологической адаптации (псевдоадаптации) к сложившимся микросоциальным условиям в условиях стационарного принудительного лечения. Подтверждением хрупкости достигнутого компенсаторного равновесия между внутренними потребностями индивидуума и способами их реализации, служили данные, полученные по шкале PSP, свидетельствующие в пользу практически неизменно низкого уровня социального функционирования ( $p \geq 0,05$ ) у данной группы лиц на протяжении всего исследования (рис. 2).



**Рис. 2.** Динамика изменения уровня социального функционирования обследуемых по шкале PSP

Таким образом, НААД являются стержневым элементом психопатоподобного поведения у больных параноидной шизофренией, отражая уровень адаптации индивида к окружающим микросоциальным условиям в условиях принудительного лечения. Последующее измене-

ние роли НААД структуре психопатоподобного поведения отражает формирование состояния псевдоадаптации индивида, при сохранении изначально низкого уровня адекватного социального функционирования таких больных.

### Литература

1. Амбрумова, А.Г. Суицид как феномен социально-психологической дезадаптации личности / А.Г. Амбрумова, В.А. Тихоненко // Актуальные проблемы суицидологии: сб. научных трудов Московского НИИ психиатрии. – М., 1978. – С. 6-26.
2. Амбрумова, А.Г. Непатологические ситуационные реакции в суицидологической практике / А.Г. Амбрумова // Научные и организационные проблемы суицидологии: сб. научных трудов Московского НИИ психиатрии. – М., 1983. – С. 40-53. 11.
3. Антохин, Г.А. Диагностика суицидального поведения при шизофрении / Г.А. Антохин // Актуальные проблемы суицидологии: сб. научных трудов Московского НИИ психиатрии. – М., 1981. – С. 168-177.
4. Булахова, Л.А. Детская психоневрология. – К., 2001. – С. 377-379.
5. Коцюбинский, А.П. Об адаптации психически больных / А.П. Коцюбинский, Н.С. Шейнина // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 1996. – № 1-2. – С. 203-212.
6. Мальцева М.М., Котов В.П. Опасные действия психически больных. М., 1995.
7. Ратинова, Н.А. Саморегуляция поведения при совершении агрессивно-насильственных действий: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Н.А. Ратинова. – Москва, 1998.
8. Cloutier, P. Characteristics and co-occurrence of adolescent non-suicidal self-injury and suicidal behaviours in pediatric emergency crisis services / P. Cloutier // J Youth. Adolesc. – 2010. – Vol. 39. – P. 259-269.
9. Fliege, H. Three assessment tools for deliberate self-harm and suicide behavior: evaluation and psychopathological correlates / H. Fliege et al // J. Psychosom. Res. – 2006. – Vol. 61, № 1. – P. 113-121.
10. Nock, M. Self-injury / M. Nock // Annu. Rev. Clin. Psychol. – 2010. – Vol. 6. – P. 339-363.
11. Nock, M. Prevalence, correlates, and treatment of lifetime suicidal behavior among adolescent / M. Nock et al // JAMA. Psychiatry. – 2013. – Vol. 70, № 3. – P. 300-310.

12. Muehlenkamp, J. International prevalence of adolescent non-suicidal self-injury and deliberate self-harm /J. Muehlenkamp et al // Child. Adolesc. Psychiatry Ment. Health. – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 10.

13. Skegg, K. Self-harm. / K. Skegg //The Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1471-1483.

14. Sweeting, H. Can we explain increases in young people's psychological distress over time? /

H. Sweeting // Soc. Sci. Med. – 2010. – Vol. 71, № 10. – P. 1819-1830.

15. Zlotnick C, Mattia JI, Zimmerman M. Clinical correlates of self-mutilation in a sample of general psychiatric patients /C. Zlotnick et al // Journal of Nervous and Mental Disease. – 1999. – Vol. 187. – P. 296-301.

*И.В. Кравченко*

Тел.: +7 (921) 376-71-34

E-mail: [www.igorkravchenk@mail.ru](mailto:www.igorkravchenk@mail.ru)

**Севириков В.Т., Кравченко И.В.** Несуицидальная аутоагрессия в структуре психопатоподобного синдрома у больных параноидной шизофренией, находящихся на принудительном лечении // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 113–116.

## ROLE OF NOT SUICIDE AUTOAGGRESSION IN STRUCTURE OF BEHAVIOURAL FRUSTRATION AT THE PATIENTS OF PARANOID SCHIZOPHRENIA WHO ARE ON COMPULSORY TREATMENT

*V.T. Sevryukov<sup>1</sup>, I.V. Kravchenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Interdistrict office of recovery treatment at policlinic of № 38, St. Petersburg, Russia

Summary. Patients with paranoid schizophrenia form one of the most numerous nosological groups which are on compulsory hospitalization. Long social isolation and features of a course of pathological process reduce adaptation and adaptive opportunities of such patients. One of the clinical criteria allowing to estimate the level of social adaptation are not suicide autoaggressivny actions entering into structure of a psikhopatopodobny syndrome. However, in practice the similar phenomenon is low-studied that naturally complicates work with such patients. To change a situation the kliniko-statistical method studied 79 patients with paranoid schizophrenia who were on compulsory treatment in the St. Petersburg lunatic asylum of specialized type with intensive supervision during the period from 2005 to 2014. All surveyed were in a condition of remission which had the general basic psikhopatopodobny manifestations. As a result two groups of the patients who were clinically differing from each other in structure of psikhopatopodobny behavior were allocated. So, psikhopatopodobny syndromes with the increased and lowered behavioural activity were allocated. At the same time, despite clinical distinctions both groups of patients had the general tendency to transformation of a phenomenon of not suicide autoaggression from unconscious in the conscious strong-willed act, thereby showing tendency to "pathological" adaptation against initially low compensatory and adaptive potential of such patients.

**Keywords:** paranoid schizophrenia, compulsory treatment, not suicide autoaggression.

### Authors

I.V. Kravchenko

Tel.: +7 (921) 376-71-34

E-mail: [www.igorkravchenk@mail.ru](mailto:www.igorkravchenk@mail.ru)

**V.T. Sevryukov, I.V. Kravchenko** Role of not suicide autoaggression in structure of behavioural frustration at the patients of paranoid schizophrenia who are on compulsory treatment // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 113–116.

## АНАЛИЗ НЕПРАВИЛЬНОЙ ФОРМУЛИРОВКИ ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА

Г.В. Сычугов<sup>1,2</sup>, А.С. Дивисенко<sup>3</sup>, И.Н. Шиман<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Челябинское областное патолого-анатомическое бюро, Челябинск, Россия

<sup>2</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью Медицинский центр «Семья», Челябинск, Россия

<sup>4</sup> Городская больница № 1 г. Еманжелинска, Еманжелинск, Россия

В современных условиях проблемой статистики заболеваемости и смертности населения является низкая достоверность причин смерти за счет неправильной формулировки заключительного клинического диагноза. Устранение этой причины представляет собой существенный резерв снижения количества случаев расхождений диагнозов, как одного из показателей результативности лечебно-диагностической деятельности медицинских организаций. Причинами ошибок оформления диагнозов являются недостаточная клиническая подготовка врачей и отсутствие навыков работы с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра по выбору и кодированию первоначальной причины смерти. Таким образом, сомнительна объективность и достоверность статистических данных смертности и летальности и их нозологическая принадлежность. Наиболее квалифицированными и подготовленными специалистами при установлении и формулировании причин смерти являются патологоанатомы. На наш взгляд расширение их непосредственного участия, контроль организации и результатов этого процесса – необходимое условие повышения достоверности информации о причинах смерти населения.

**Ключевые слова:** диагноз, формулировка диагноза, причины расхождения диагнозов.

### Введение

Достоверность данных о причинах смерти населения зависит от унификации и точного соблюдения правил формулировки и кодирования клинических диагнозов (Беликов Е.С., 1998; Шмурун Р.И., 1998; Мальцев С.Н., 2004). Клинический диагноз несет на себе требования как статистического, так и социально-правового характера, то есть является не только медицинским, но и социально-юридическим документом (Коваленко В.Л., 1995). Он является результатом и показателем работы врача, интегральным показателем его клинического мышления, документальным свидетельством уровня профессиональной квалификации (Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., 2008). Диагноз играет роль ключевого фактора, который позволяет определить, в конечном счете, качество всего лечебно-диагностического процесса при оказании медицинской помощи больному (Медведев Ю.А., 2005; Козлов Д.В., Зибиров Р.Ф., 2013). На основании диагнозов делается заключение о качестве оказания медицинской помощи, решаются юридические вопросы и вопросы страховой медицины, формируется статистика заболеваемости и смертности (Коваленко В.Л., 2005). Тем не менее, при оформлении диагнозов нередко выявляются различные ошибки, особенно у клиницистов.

**Цель исследования** – оценить качество формулирования диагнозов врачами клинических специальностей и предложить комплекс мероприятий для повышения достоверности статистики причин смерти.

### Материалы и методы исследования

Настоящее исследование носило характер одномоментного исследования с элементами ретроспективного клинко-патолого-анатомического анализа. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Челябинское областное патолого-анатомическое бюро» (ГБУЗ ЧОПАБ) с 2005г. по 2013г. Основным методическим приемом сбора материала была выкопировка данных из протоколов-карт патолого-анатомического исследования трупа, карт экспертной оценки качества диагностики и лечения по результатам патолого-анатомического вскрытия трупа и клинко-патолого-анатомических сопоставлений (Приложение 4.2 к протоколу-карте патологоанатомического вскрытия трупа Приказа Министерства здравоохранения Челябинской области от 17.11.2005 г. № 397 «Об утверждении унифицированной документации работ и услуг по специальности патологическая анатомия (аутопсийный раздел)») и карт стационарного лечения больного. Исследование было проведено у лиц трудоспособного возраста, умерших

в стационарах медицинских организаций Красноармейского, Кунашакского, Сосновского, Октябрьского, Еткульского, Аргаяшского муниципальных районов Челябинской области. Выбор территорий обусловлен тем, что вскрытия производились патологоанатомами Челябинского областного патолого-анатомического бюро, которые являлись независимыми экспертами качества диагностики и лечения для учреждений здравоохранения данных районов. Анализировались карты мужчин в возрасте от 18 до 60 лет и женщин от 18 до 55 лет. При сличении диагнозов учитывался только тот заключительный клинический диагноз, который вынесен на титульный лист истории болезни. Нерубрифицированный заключительный клинический диагноз не подлежал сопоставлению диагнозов, был непригоден для кодирования и статистического анализа и, независимо от своего содержания, расценивался как неверно оформленный диагноз. В данном случае выставлялось расхождение диагнозов по II категории и субъективной причине – неверная формулировка клинического диагноза. Расхождением диагнозов считалось несовпадение любой нозологической единицы из рубрики основного заболевания по ее сущности, по локализации, по характеру патологического процесса, а также в случае поздней диагностики и неправильной формулировкой заключительного клинического диагноза. При анализе материала использовалось описание последовательности патологических состояний, приведших к смерти, в соответствии с существующей формой записи их в протоколах-картах патологоанатомического исследования трупа и учитывался принцип «одного основного заболевания».

### Результаты и их обсуждение

В изучаемых медицинских организациях в среднем за исследуемый период выявлен высокий процент расхождений диагнозов по основному заболеванию у лиц трудоспособного возраста  $54,9 \pm 9,1\%$  ( $C_v = 16,6$  – средняя степень разнообразия признака) и выявлен рост расхождений с  $37,8\%$  в 2005 г. до  $61,1\%$  в 2013 г., свидетельствующий о недостаточной и формальной работе КИЛИ на местах по устранению выявленных дефектов медицинской помощи.

Статистически достоверно преобладали субъективные причины расхождения диагнозов по основному заболеванию и составили в среднем  $73,1 \pm 7,2\%$ , объективные причины встречались в  $26,9 \pm 7,2\%$  случаев.

Среди субъективных причин расхождения диагнозов по основному заболеванию наибольший удельный вес за исследуемый период приходилось на неправильное построение заключительного клинического диагноза  $45,3\%$ . Это свидетельствует о несоблюдении лечащими врачами основных правил формулировки диагноза.

В результате подробного анализа структуры неправильной формулировки диагноза нами были выявлены наиболее типичные ошибки врачей клинических специальностей при оформлении диагноза.

В изучаемых медицинских организациях наиболее часто встречались нерубрифицированные или неверно рубрифицированные диагнозы –  $41,8\%$ . В диагнозах четко не было выделено основное заболевание (первоначальная причина смерти), осложнения основного заболевания, включая важнейшее смертельное осложнение (непосредственная причина смерти) и сопутствующие заболевания. При этом диагнозы были лишены внутренней логики, основанной на последовательности причинно-следственных связей в патогенезе, клинике и патолого-анатомической картине заболевания.

Причем, наиболее частой ошибкой была замена первоначальной причины смерти на непосредственную причину ( $57,1\%$ ), что искажает статистику летальности, так как учитывается первоначальная причина смерти. В  $17,9\%$  случаев ошибки были зафиксированы при комбинированном основном заболевании, когда одно из заболеваний было распознано, а другое не было распознано при жизни пациента или имелась гипердиагностика заболевания. В  $14,3\%$  ошибки были связаны с верификацией сахарного диабета и инфаркта миокарда, первое состояние трактовалось как фоновое, что противоречило рекомендациям МКБ X (сахарный диабет в этих случаях должен быть выставлен как первоначальная причина смерти, а инфаркт миокарда, как осложнение). Также нами были выявлены ошибки, связанные с отсутствием указания на фоновое заболевание – эссенциальную артериальную гипертензию при различных вариантах ИБС, цереброваскулярных болезнях ( $10,7\%$ ).

На втором месте в структуре неправильной формулировки диагноза было использование малоинформативных терминов ( $23,9\%$ ), когда вместо конкретной нозологической единицы, имеющей собственный код в МКБ X, врачи в качестве первоначальной причины смерти использовали групповые понятия: не было рас-

крыто содержание терминов ИБС, церебральная болезнь, желчнокаменная болезнь (без уточнения вариантов).

На третьем месте были причины, связанные с несоблюдением требованием МКБ X пересмотра (17,9%), когда врачи использовали в диагнозах термины и формулировки, не соответствующие современной номенклатуре и Международной классификации болезней X пересмотра, вследствие чего диагноз не поддавался кодированию.

В 10,4% ошибки были связаны с отсутствием уточнения локализации патологического процесса: не указывалась локализация инфаркта миокарда, не уточнялась топография злокачественных новообразований.

На другие причины пришлось 6,0%.

Таким образом, в основе ошибок оформления диагнозов лежат недостаточная клиническая подготовка врачей и отсутствие навыков работы с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра по выбору и кодированию первоначальной причины смерти. Таким образом, сомнительна объективность и достоверность статистических данных смертности и летальности и их нозологическая принадлежность.

Наиболее квалифицированными и подготовленными специалистами при установлении и формулировании причин смерти являются патологоанатомы. На наш взгляд расширение их непосредственного участия, контроль организации и результатов этого процесса – необходимое условие повышения достоверности информации о причинах смерти населения.

Проблемой статистики заболеваемости и смертности населения является низкая достоверность причин смерти за счет неправильной формулировки заключительного клинического диагноза. Устранение этой причины, на наш взгляд, представляет собой существенный резерв снижения количества случаев расхождений диагнозов, как одного из показателей результативности лечебно-диагностической деятельности медицинских организаций.

При проведении исследования нами были определены подходы к экспертной оценке качества формулировки диагноза и разработана шкала понижающих коэффициентов (ПК) при дефектах оформления диагнозов для стимулирования врачей к повышению ответственности за правильное построение диагноза.

Для объективной экспертной оценки качества диагноза необходимы критерии. Мы считаем, что таковыми могут быть: рубрификация диагноза, формальная логичность диагноза, однозначность и достоверность его, интранозологическая характеристика и своевременность установления диагноза.

Верно рубрифицированный диагноз – диагноз, в котором выделено основное заболевание, осложнение основного заболевания, сопутствующие заболевания. Неверно рубрифицированный диагноз – нарушены основные правила формулировки диагноза, например, на первое место вместо основного заболевания вынесено его осложнение. Нерубрифицированный диагноз – диагноз, в котором отсутствует разделение на основное заболевание, его осложнения и сопутствующие заболевания.

Структура клинического диагноза (основное заболевание, осложнение основного заболевания, сопутствующие заболевания), соблюдение нозологического, этиопатогенетического принципов и законов логики (тождества, непротиворечия, исключения третьего, достаточного основания) определяет логичность диагноза.

Диагноз является однозначным, когда основное заболевание и угрожающие жизни осложнения не содержат слов, вызывающих сомнение. Знак вопроса показывает неоднозначность основного заболевания и осложнения.

Достоверность диагноза достигается верификацией на основе результатов объективного исследования состояния здоровья пациента. В зависимости от уровня верификации основного заболевания диагноз может быть достоверным, вероятным и недостоверным.

Достоверный диагноз (1 уровень, категория, степень) – это диагноз, в котором основное заболевание верифицировано в соответствии с установленными медико-технологическими стандартами.

Вероятный диагноз (2 уровень, категория, степень) – в основном заболевании верифицированы лишь синдромы и /или отдельные симптомы.

Недостоверный диагноз – это диагноз, в котором основное заболевание не верифицировано и состояние здоровья характеризуется лишь симптомами.

Диагноз полный – это диагноз, в котором основное заболевание раскрывается интранозологическими характеристиками. В каждом конкретном случае в основном заболевании в соответствии интранозологическими классификациям указы-

вается форма, стадия, степень, локализация, активность процесса, функциональный класс.

Диагноз считается своевременным, если в течение трех суток пребывания пациента в медицинской организации установлен полный диагноз. В случае экстренной госпитализации применяется принцип адекватности лечебно-диагностических мероприятий состоянию здоровья больного в соответствии со стандартами.

Если выполнено патолого-анатомическое вскрытие, применяется еще и принцип аналитического сопоставления диагнозов. В случае расхождения диагнозов используется известный принцип категориальной оценки, то есть значение расхождения для исхода.

Мы полагаем, что полученные в результате экспертной оценки критерии качества диагноза, результаты аналитического сопоставления и категориальной оценки, трансформированные в коэффициенты, позволяют проводить экспертизу диагноза. В результате проведенного исследования была разработана шкала понижающих коэффициентов.

Разработанная шкала понижающих коэффициентов может использоваться для ведомственной и вневедомственной экспертизы качества оформления диагнозов для повышения правильности формулировки врачами заключительных клинических диагнозов.

### Шкала понижающих коэффициентов (ПК) при дефектах формулировки диагнозов

Экспертный критерий	Вид экспертной функции	ПК	
Критерии качества диагноза	A.1. Диагноз верно рубрифицирован	0	
	A.2. Диагноз неверно рубрифицирован	0,15	
	A.3. Диагноз нерубрифицирован	0,2	
	B.1. Диагноз формально логичный	0	
	B.2. Диагноз формально нелогичный	0,15	
	V.1. Диагноз однозначный	0	
	V.2. Диагноз неоднозначный	0,15	
	Г.1. Диагноз достоверный	0	
	Г.2. Диагноз вероятностный	0,1	
	Г.3. Диагноз недостоверный	0,3	
	Д.1. Диагноз полный	0	
	Д.2. Диагноз неполный	0,1	
	E.1.1. Основное заболевание установлено своевременно	0	
	E.2.1. Основное заболевание установлено несвоевременно	0,02-1,0	
	E.1.2. Осложнение установлено своевременно	0	
	E.2.2. Осложнение установлено несвоевременно	0,02-1,0	
	E.1.3. Сопутствующее заболевание установлено своевременно	0	
	E.2.3. Сопутствующее заболевание установлено несвоевременно	0,01-0,2	
	ИТОГО:		
	Аналитическое сопоставление клинического и патологоанатомического диагноза	A. Основное монокаузальное заболевание – совпадение	0
A. Основное монокаузальное заболевание – расхождение		0,15-1,0	
B. Основное комбинированное заболевание – совпадение		0	
B. Основное комбинированное заболевание – расхождение		0,25-1,0	
V. Осложнение – совпадение		0	
V. Осложнение – расхождение		0,35-1,0	
Г. Сопутствующие заболевания – совпадение		0	
Г. Сопутствующие заболевания – расхождение		0,05-0,2	
ИТОГО:			

Экспертный критерий	Вид экспертной функции	ПК
Значение расхождения диагнозов для исхода заболевания	I категория РД по основному заболеванию	0,5
	I категория РД по осложнению	0,5
	I категория РД по сопутствующему	0,05
	II категория РД по основному заболеванию	0,9
	II категория РД по осложнению	0,95
	II категория РД по сопутствующему	0,1
	III категория РД по основному заболеванию	1,0
	III категория РД по осложнению	1,0
	III категория РД по сопутствующему	0,2
	ИТОГО:	

### Выводы

1. Действующая система регистрации причин смерти населения не обеспечивает полной достоверности информации. При анализе клинико-патолого-анатомических сопоставлений в изучаемых медицинских организациях выявлен высокий процент расхождения клинических и патологоанатомических диагнозов, в среднем за период с 2005 г. по 2013 г.  $54,9 \pm 9,1\%$ . Это ставит под сомнение объективность и достоверность статистических данных, формирующих показатели смертности и летальности и их нозологическую принадлежность.

2. Статистически достоверно превалировали субъективные причины расхождения диагнозов по основному заболеванию и составили в среднем  $73,1 \pm 7,2\%$ .

3. Наибольший удельный вес среди субъективных причин расхождений диагнозов занимала неправильная формулировка заключительного клинического диагноза. Устранение этой причины представляет собой существенный резерв снижения количества случаев расхождений диагнозов, как одного из показателей результативности лечебно-диагностической деятельности медицинских организаций.

4. В основе ошибок формулирования диагнозов лежат недостаточная клиническая подготовка врачей и отсутствие навыков работы с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра по выбору и кодированию первоначальной причины смерти.

5. Врачам клинических специальностей необходимо строго соблюдать правила по формулировке и кодированию заключительного клинического диагноза и основные принципы современной теории диагноза.

6. Наиболее квалифицированными и подготовленными специалистами при установлении и формулировании причин смерти являются патологоанатомы. На наш взгляд расширение их непосредственного участия, контроль организации и результатов этого процесса – необходимое условие повышения достоверности информации о причинах смерти населения.

7. Для стимулирования врачей к повышению ответственности за правильное оформление диагноза, возможно, использование шкалы понижающих коэффициентов при дефектах формулировки диагнозов.

8. Необходимо ежеквартально проводить в медицинских организациях общеврачебные конференции по анализу качества построения диагноза с разбором выявленных дефектов.

### Литература

1. Беликов, Е.С. Теоретические основы экспертизы качества диагноза / Е.С. Беликов // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы IV межрегиональной научно-практической конференции врачей-патологоанатомов Урала, Сибири и Алтайского края. – Омск, 1998. – С. 3-6.

2. Шмурун, Р.И. Патология медицинской деятельности: терминология, классификация, место в диагнозе / Р.И. Шмурун // Terra Medica nova. – 1998. – № 2. – С. 40-44.

3. Мальцев, С.Н. Организация работы патологоанатомической службы региона для повышения качества статистической информации о причинах смертности населения. Автореф. дис. ... кан. мед. наук / С.Н. Мальцев. – Омск, 2004. – 23 с.

4. Коваленко, В.Л. Диагноз в клинической медицине (теоретические и практические осно-

вы формулирования) / В.Л. Коваленко. – Челябинск, 1995. – 182 с.

5. Зайратьянц, О.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: Справочник / О.В. Зайратьянц, Л.В. Кактурский. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 420 с.

6. Медведев, Ю.А. Методические аспекты формулировки причин смерти в патологоанатомической практике: Метод. рекомендации / Ю.А. Медведев. – СПб., 2005. – 36 с.

7. Козлов, Д.В. Предложения по усовершенствованию правил формулировки диагноза /

Д.В. Козлов, Р.Ф. Зибиров // Материалы IV всероссийского съезда патологоанатомов (Белгород, 4-7 июня 2013 год). – Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2013. – С. 383-384.

8. Коваленко, В.Л. Терминология, принципы диагностики, оформления диагноза при алкогольной болезни: Клинико-организационное руководство / В. Л. Коваленко. - Челябинск, 2005. – 25 с.

9. Приказ МЗ Челябинской области № 397 от 17 ноября 2005г. «Об утверждении унифицированной документации работ и услуг по специальности патологическая анатомия (аутопсийный раздел)». – Челябинск, 2005.

---

*И.Н. Шиман*

*Тел.: +7 (963) 472-17-83*

*E-mail: shemanig@mail.ru*

**Г.В. Сычугов, А.С. Дивисенко, И.Н. Шиман** Анализ неправильной формулировки заключительного клинического диагноза // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 117–122.

## SCIENTIFIC APPROACHES TO SPECIFICATION OF THE WRONG FORMULATION OF THE FINAL CLINICAL DIAGNOSIS

*G.V. Sychugov<sup>1,2</sup>, A.S. Divisenko<sup>3</sup>, I.N. Shiman<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Chelyabinsk regional patho-anatomical bureau, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> Southern Ural state medical university, Chelyabinsk, Russia

<sup>3</sup> Obshchestvo with limited liability the Medical center "Semya", Chelyabinsk, Russia

<sup>4</sup> City Hospital № 1 of Emanzhelinsk, Emanzhelinsk, Russia

In modern conditions a problem of statistics of incidence and mortality of the population is low reliability of causes of death at the expense of the wrong formulation of the final clinical diagnosis. Elimination of this reason represents an essential reserve of decrease in quantity of cases of divergences of diagnoses, as one of indicators of productivity of medical and diagnostic activity of the medical organizations. Insufficient clinical training of doctors and lack of skills of work with the International statistical classification of the diseases and problems connected with health, the X revision at a choice and coding of an initial cause of death are the reasons of errors of registration of diagnoses. Thus, objectivity and reliability of statistical data of mortality and a lethality and their nosological accessory is doubtful. The most qualified and trained staff at establishment and a formulation of causes of death are pathologists. In our opinion expansion of their direct participation, control of the organization and results of this process – a necessary condition of increase of reliability of information on causes of death of the population.

**Keywords:** diagnosis, formulation of the diagnosis, reason of a divergence of diagnoses.

### Authors

I.N. Shiman

Tel.: +7 (963) 472-17-83

E-mail: shemanig@mail.ru

**G.V. Sychugov, A.S. Divisenko, I.N. Shiman** Scientific approaches to specification of the wrong formulation of the final clinical diagnosis // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 117–122.

## НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГОМОЦИСТЕИНА, ФОЛАТОВ И МОНООКСИДА АЗОТА КАК ФАКТОРЫ РИСКА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*С.Г. Щербак<sup>1,2</sup>, А.М. Сарана<sup>1,2</sup>, С.В. Макаренко<sup>1,2</sup>, Т.А. Камилова<sup>3</sup>, А.Г. Максимов<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее распространенной формой сердечно-сосудистых заболеваний. Около 30% случаев ИБС не может быть объяснено обычными факторами риска (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение, отсутствие физической активности, нездоровое питание, курение), и накапливаются доказательства того, что изучение генетических факторов может помочь предсказать риск развития ИБС. В последние годы наблюдается значительный интерес к роли вариаций в генах, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме гомоцистеина и фолиевой кислоты. Эти полиморфизмы, как полагают, повышают риск развития ИБС, хотя механизм, с помощью которого это может произойти, не ясен. Несколько молекулярно-эпидемиологических исследований оценивали роль полиморфизмов генов метионинсинтетазы (MTR) A2756G, метионинсинтазредуктазы (MTRR) A66G, и бетаингомоцистеинметилтрансферазы (BHMT) G742A и некоторых других в патогенезе ИБС; ассоциации между этими полиморфизмами и риском ИБС остаются противоречивыми. Цель данного исследования заключалась в оценке связи полиморфизмов фолат-гомоцистеинового метаболического пути с риском ИБС путем обзора мета-анализов всех исследований, имеющих отношение к этой теме.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, генетические факторы, гомоцистеин, фолат, полиморфизм, метилентетрагидрофолатредуктаза, метионинсинтаза, метионинсинтазредуктаза, бетаингомоцистеинметилтрансфераза.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения в развитых странах. В структуре смертности от сердечно-сосудистой патологии 90-95% случаев летального исхода приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1]. Согласно современной концепции, ИБС рассматривается как полиэтиологическое заболевание с выраженной генетической детерминантой [2 – 4]. В связи с этим вопросы предсказания риска развития ИБС и реабилитации после данной сосудистой катастрофы [5] стоят чрезвычайно остро и анализу генетических особенностей, влияющих на развитие данного патологического состояния, уделяется большое внимание. В настоящее время существуют два подхода к поиску генов, предрасполагающих к развитию генетически детерминированных заболеваний [3]. В основе первого (ассоциативного) лежит гипотеза о возможной роли того или иного гена в развитии заболевания. Как правило, выбор «гена-канди-

дата» осуществляется на основании данных об этиологии и патогенезе болезни и результатов, полученных в ходе исследования моногенных форм заболевания с выраженным фенотипом. К настоящему времени в рамках ассоциативного подхода рассмотрено более 300 генов-кандидатов развития ИБС (<http://www.bioguo.org/CADgene>). Другой подход объединяет метод неравновесного сцепления, основанный на позиционном картировании локуса, и метод полногеномного анализа ассоциаций (genome wide association studies, GWAS), основанный на сравнении результатов генотипирования пациентов по тысячам полиморфных вариантов с контролем (геномом здоровых индивидов). Однако, несмотря на огромное количество работ по данной тематике (например, в PubMed по запросу «coronary artery disease OR CAD OR coronary heart disease OR CHD OR myocardial infarction OR MI OR ischemic cardiovascular disease OR ischemic cardiovascular events AND genetics OR genetic variation OR sequence variation OR

genome-wide association study OR polymorphism OR mutation OR genevariation OR genotype OR gene-gene combination effect» за последние 5 лет свыше 7000), выполненных в лабораториях разных стран, данные о влиянии тех или иных генов на развитие ИБС в большинстве случаев носят противоречивый характер. Причина этому – этнические различия, плейотропный эффект генов, наличие субклинических фенотипов, неучтенные факторы окружающей среды, оказывающие влияние на фенотипическое проявление генетических особенностей индивида и т.д. Данный обзор посвящен анализу публикаций, задачей которых являлся поиск генетических детерминант риска развития ИБС.

Гомоцистеин (ГЦ) – токсичный продукт метаболизма метионина, в норме не накапливается в организме благодаря обратному превращению в метионин с помощью витаминов группы В. Патогенные мутации в генах фолатного обмена затрудняют данное превращение, что может приводить к гипергомоцистеинемии. Накапливаясь в организме, гомоцистеин повреждает сосудистые стенки с образованием атеросклеротических бляшек, что может привести к тромбозу или разрыву сосуда. Наиболее серьезными осложнениями гипергомоцистеинемии являются инсульты и инфаркты. Среди генов ферментов метаболизма ГЦ и фолатов наиболее изучаемым является ген MTHFR, кодирующий метилентетрагидрофолатредуктазу (metylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR), особенно однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) C677T в сайте rs1801133 этого гена. Фермент MTHFR катализирует конверсию 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат – основную циркуляторную форму фолата и ко-субстрат в реакции метилирования ГЦ в метионин. Сниженная активность MTHFR ассоциирована с предрасположенностью к атеросклерозу и ИБС.

Интенсивные исследования по изучению связи между полиморфизмом MTHFR C677T и риском развития ИБС продолжаются уже свыше 20 лет [6, 7]. Несмотря на это, единого мнения относительно самого факта влияния, а также того, какой аллель с большей вероятностью может предрасполагать к данному заболеванию, нет до сих пор. Одним из наиболее крупных исследований, посвященных изучению влияния ОНП MTHFR C677T на риск развития ИБС, является мета-анализ данных 80 клинических исследований (26000 больных ИБС и 31183 здоровых лиц контрольной груп-

пы из популяций Европы, Северной Америки, Азии и Австралии), который продемонстрировал большую гетерогенность результатов. Так, эффект носительства генотипа MTHFR 677TT, ассоциированного с гипергомоцистеинемией, в отношении риска ИБС оценивался от прогностического до выраженного негативного [8]. Более поздние данные свидетельствуют о том, что ОНП MTHFR C677T приводит к снижению активности MTHFR, генотип 677TT ассоциирован с более высокими уровнями ГЦ по сравнению с вариантом 677CC, однако клиническая эффективность идентификации данного ОНП не доказана [9].

P. Ashfield-Watt и соавт. [10] показали, что различия в концентрации ГЦ у носителей разных генотипов по полиморфизму MTHFR C677T зависят от содержания фолатов в плазме крови (сильно выражены при низком уровне фолатов и исчезают после применения богатой фолатами диеты и/или препаратов фолиевой кислоты). С целью объяснения гетерогенности имеющихся результатов в отношении влияния ОНП MTHFR 677CT на риск развития ИБС S. Lewis и др. [11] выполнили анализ ассоциации средних концентраций ГЦ в плазме крови носителей генотипов TT и CC с риском развития данной сердечно-сосудистой патологии. Полученные данные убедительно свидетельствуют о позитивной связи между оцениваемыми параметрами. Сделан вывод, что влияние полиморфизма MTHFR 677CT на риск развития ИБС значимо в том случае, если имеются отличия по уровню ГЦ между носителями различных генотипов. В свою очередь, эти отличия в существенной степени связаны с содержанием фолатов в плазме крови и во многом обуславливаются особенностями диеты индивида. Влияние полиморфизма MTHFR C677T на риск развития ИБС практически отсутствует среди лиц, проживающих в Австралии и Северной Америки, и выражено у жителей Азии. Полагают, что одной из причин отсутствия данной ассоциации у жителей Северной Америки является законодательно регламентированное в США обогащение продуктов питания фолиевой кислотой, что приводит к повышению концентрации фолатов и снижению содержания ГЦ в плазме крови [11]. Возможно, изучение влияния ОНП MTHFR C677T на фоне терапии фолиевой кислотой является методической ошибкой, приведшей к противоречивым результатам и отсутствию консенсуса.

K. Mehlig и соавт. [12] анализировали ассоциацию ОНП C677T с риском развития ИБС

(рассматривались такие клинические проявления, как инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия) у жителей Швеции (дизайн исследования «случай–контроль»). В результате исследования установлено, что с повышенным уровнем ГЦ и риском развития ИБС ассоциирован не термолабильный аллель Т, а аллель С, вне зависимости от таких факторов риска развития ИБС как курение, физическая активность и ожирение. Одним из объяснений гетерогенности имеющихся в литературе данных об ассоциации Т или С аллеля с риском развития ИБС могут быть другие полиморфные варианты в самом гене МТНFR или в иных генах, кодирующих ферменты метаболизма метионина и фолатов, также оказывающих влияние на уровень ГЦ и риск развития ИБС.

Наряду с геном МТНFR изучается влияние на риск развития ИБС ряда других генов, кодирующих ферменты метаболизма ГЦ и фолатов и оказывающих влияние на процессы реметилирования ГЦ в метионин. Это гены метионинсинтетазы МTR (methionine synthase remethylation), метионинсинтазредуктазы МTRR (methionine synthase reductase), бетаингомоцистеинметилтрансферазы ВНMT (betaine homocysteine S-methyltransferase), тимидилатсинтетазы ТУMS (thymidylatesynthase). L. Chen и соавт. выполнили мета-анализ 23 исследований, в которых изучалась ассоциация ОНП МТНFR A1298С, МTR A2756G (rs1805087), МTRR A66G (rs1801394) с риском развития ИБС (ИМ) [13]. Из всех рассмотренных ОНП ассоциированным с ИБС является только полиморфизм МTR A2756G (Asp919Gly). Метионинсинтетаза – витамин-В12-зависимый фермент, который катализирует реметилирование ГЦ в метионин, забирая метильную группу у 5-метилтетрагидрофолата. Метионинсинтетаза играет ключевую роль в поддержании адекватных внутриклеточных концентраций фолата и метионина и нормального уровня гомоцистеина. Хотя функциональное значение ОНП МTR A2756G не установлено, предполагается, что G-аллель активирует экспрессию гена; носители генотипа GG имеют более низкие концентрации гомоцистеина. Авторы установили, что носительство аллеля 2756G ассоциировано с повышенным риском ИБС (ИМ), особенно в европейских популяциях. В мета-анализе 17 исследований (3801 пациент и 4196 контрольных здоровых индивидов), выполненном Р. Singh и S. Lele [14], оценивалось влияние ОНП МTR A2756G, МTRR A66G и ВНMT G742A на риск

развития ИБС. Авторы подтвердили повышенный риск ИБС у носителей аллеля МTR 2756G.

В работе S. Lakshmi и соавт. [15] проанализировано влияние ОНП МТНFRС677Т, МТРА2756G, МТРРА66G и tandemного повтора (2R/3R) 28 нуклеотидных пар в нетранслируемой области 5'-UTR гена ТУMS на риск развития ИБС и показано, что минорные аллели по ОНП МТНFR С677Т и МТРR А66G повышают риск развития данной патологии, а аллель ТУMS 2R, напротив, является протективным. Обнаружено, что МТНFR С677Т и МТРR А66G увеличивают риск развития ИБС в 1,6 и 1,9 раза соответственно, тогда как аллель ТУMS 2R его уменьшает, супрессируя фенотипическое проявление аллелей риска генов МТНFR и МТРR. Среди носителей аллеля МTR 2756G повышенный риск развития ИБС отмечен в группе индивидов, регулярно употребляющих алкоголь. Сочетанный анализ по генам МТНFR/МТР/МТРR/ТУMS показал важность учета взаимодействий типа «ген – ген» ( $p < 0,0001$ ). Так, в присутствии аллеля ТУMS 2R вариант МТНFR 677Т не ассоциируется с риском развития ИБС, тогда как на фоне аллеля ТУMS 3R риск развития ИБС у носителей аллеля МТНFR 677Т повышен, что может указывать на нейтрализующий эффект ТУMS 2R по отношению к МТНFR 677Т. Авторы связывают влияние мутантного аллеля МТНFR 677Т с существенным нарушением процесса реметилирования ГЦ, о чем свидетельствует повышенный уровень ГЦ у лиц с данным генотипом, особенно у индивидов с низким потреблением фолатов [15]. Таким образом, продемонстрирован синергизм факторов внешней среды и генов, влияющих на процессы реметилирования ГЦ и синтез ДНК, что следует учитывать при планировании ассоциативных исследований по данным генам.

Гомоцистеин-индуцированная эндотелиальная дисфункция способствует развитию ССЗ за счет накопления асимметричного диметиларгинина (АДМА) – ингибитора eNOS (эндотелиальной нитрооксидсинтетазы) и уменьшению образования одного из наиболее сильных вазодилататоров – оксида азота (NO) [7, 16].

АДМА является эндогенным ингибитором синтеза NO, образуется в результате метилирования L-аргинина внутриклеточных белков и высвобождается в межклеточную жидкость и кровь после гидролиза белков. Основной путь элиминации АДМА – деградация, осуществляемая ферментом диметиларгининдиметил-амингидролазой DDAH (dimethylarginine

dimethylaminohydrolase). Повышенный уровень АДМА ассоциирован с более высоким риском острого коронарного синдрома (ОКС) и смертностью от сердечно-сосудистой патологии [17]. По данным V. Valkonen и др. [18], повышение уровня АДМА в сыворотке крови ассоциировано с 4-кратным увеличением риска развития ОКС у клинически здоровых некурящих мужчин. Наряду с изучением факторов, опосредованно влияющих на уровень АДМА, ведется и поиск аллельных вариантов генов, которые могут оказывать непосредственное влияние на уровень данного протеина. К числу генов-кандидатов относят, прежде всего, ген DDAN1, кодирующий изоформу DDAN1, которая вносит основной вклад в суммарную активность DDAN [3]. Полиморфизм – 396 4N del/ins в области промотора гена DDAN1 коррелирует с уровнем экспрессии DDAN1 и содержанием АДМА. Исследования показали, что аллель – 396 4N ins нарушает связывание промотора с транскрипционным фактором, приводит к отсутствию фермента и ассоциирован с более высоким содержанием АДМА в плазме, а также с повышенным риском развития ИБС и инсульта.

Оксид азота является универсальным регулятором метаболических процессов в различных тканях человека. NO синтезируется из L-аргинина с участием нитрооксидсинтетазы, которая имеет три изоформы: две конститутивные – нейрональная (nNOS, ген NOS1) и эндотелиальная (eNOS, ген NOS3) и одна индуцибельная (iNOS, ген NOS2). Все изоформы NOS осуществляют свое действие при наличии множества ко-факторов, в том числе флавинов, NADPH, тетрагидробиоптерина. Считается, что в регуляции сердечно-сосудистой системы главной является изоформа eNOS, которой отводится ведущая роль в обеспечении постоянного базового уровня NO, необходимого для реализации механизмов локальной эндотелиальной цитопротекции и поддержания сосудистого гомеостаза. Снижение активности этой изоформы приводит к эндогенной недостаточности NO и является одним из ключевых звеньев патогенеза ИБС и цереброваскулярной патологии. Мембраносвязанная форма eNOS локализована в клетках эндотелия кровеносных сосудов [19].

Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в контроль биосинтеза NO, может оказывать влияние на содержание NO и, тем самым, на риск развития сосудистых катастроф [20]. Согласно данным Human Genome Epidemiology (HuGE) Navigator browser ([www.hugenavigator.net](http://www.hugenavigator.net)),

гены NOS являются одними из самых изучаемых в связи с ИБС (ИМ), а также гипертензией и сахарным диабетом.

Результаты мета-анализа ассоциативных исследований по изучению ОНП NOS3 rs1799983 (G894T, Glu298Asp) и rs2070744 (T–786C) свидетельствуют об ассоциации минорных аллелей этих полиморфизмов с риском развития ИБС [21]. Полученные данные согласуются с данными мета-анализа, выполненного ранее J. Casas и соавт. [22]. S. Salimi и соавт. [23] подтвердили ассоциацию ОНП rs2070744 с риском развития ИБС (аллель С является фактором риска) в популяции Ирана. В исследовании A. Levinsson и др. [24] ассоциации 58 однонуклеотидных замен в генах NOS с развитием ИБС и артериальной гипертензии показано, что на развитие ИБС оказывают влияние ОНП в гене NOS1 rs3782218 и rs2682826 и NOS3 rs1549758, а с артериальной гипертензией ассоциированы полиморфные сайты NOS1 rs3782218 и NOS3 rs3918226. В. Brown и др. [25] анализировали связь с ИБС полиморфизмов NOS3 rs1800779 (–A922G) и rs1799983 (G894T). Ни для одного из вариантов не был достигнут порог статистической значимости, однако показан пониженный риск развития ИБС и ИМ у лиц старше 50 лет с гаплотипом AT по гену NOS3 (–922A, 894T), который встречается в популяции с частотой 11%.

R. Carreras-Torres и соавт. [26] проанализировали 78 ОНП в генах NOS в 30 популяциях Европы, Северной Африки, Центральной Азии и выявили 4 ОНП, ассоциированных с риском развития ИМ: rs3793342, rs3918188, упомянутый ранее rs17999833 в гене NOS3 и rs3782219 в гене NOS1. Анализ распределения ассоциированного с генами NOS риска продемонстрировал существенную вариабельность риска от носительства неблагоприятных аллелей в зависимости от популяции. Так, наименьший риск отмечен для жителей юга Европы с постепенным увеличением по направлению к северу и северо-востоку до максимальных значений в Великобритании, Польше и Финляндии (Россия в данное исследование включена не была). Кроме того, повышенный риск отмечался в Испании, Турции, на Среднем Востоке. Вопрос, с чем преимущественно связаны выявленные межпопуляционные различия, – обусловлены они различиями в факторах внешней среды или же в большей степени связаны с тем, что эффект от конкретного локуса может быть модифицирован неучтенными полиморфными

вариантами, влияющими на фенотип, – остаются открытым.

Поиск генетических детерминант риска ИБС осуществляется также в генах, продукты которых могут влиять на функционирование нитрооксидсинтетаз. Согласно современной концепции, NOS следует рассматривать как сложный ферментный комплекс, синтезирующий высокоактивные соединения в зависимости от функционального состояния клетки. При концентрациях ко-фактора NOS тетрагидробиоптерина (BH4)  $<10^{-9}$  M продуцируется O<sub>2</sub><sup>-</sup>, при концентрациях от  $10^{-9}$  до  $10^{-6}$  M – пероксинитрит ONOO<sup>-</sup>, а при концентрациях  $>10^{-6}$  M – NO. При недостатке L-аргинина NOS вырабатывают H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Снижение уровня BH4 усиливает постшемическую дисфункцию eNOS, а инфузия BH4 частично восстанавливает коронарный кровоток при ИМ [19, 27].

ГТР-циклогидролаза I (GTPCH) является первым ферментом биосинтеза BH4 и лимитирует скорость его синтеза. В связи с этим, полиморфизм гена GCH1, кодирующего GTPCH, представляет интерес при рассмотрении генетически детерминированного риска развития ИБС. С. Antoniadis и соавт. [27] изучали влияние аллельного полиморфизма в гене GCH1 на уровень BH4 в плазме, а также в тканях сосудов, полученных интраоперационно от пациентов с ИБС. Носительство гаплотипа «X», характеризующегося сочетанием трех минорных аллелей по сайтам rs8007267 (-9610GA в 5'-нетранслируемой области), rs3783641 (с.343+8900AT в интроне 1) и rs10483639 (с.\*4279CG в 3'-нетранслируемой области) ассоциировано со сниженной экспрессией гена GCH1 в сосудистой ткани и уровня BH4 в сосудистой ткани и плазме крови. У пациентов, гомозиготных по гаплотипу «X» (генотип «XX»), содержание BH4 в плазме было на 80% ниже, чем у носителей других генотипов. Кроме того, у лиц с гаплотипом «X» отмечался повышенный уровень супероксида в сосудистой ткани, а также повышенное содержание липопротеинов низкой плотности и сниженная вазорелаксация в ответ на действие ацетилхолина. Носительство гаплотипа «X» является независимым фактором риска развития ИБС, так как полученные результаты не зависят от наличия/отсутствия других классических факторов риска ССЗ.

В работе Y. Tu и др. [20] выполнен анализ ассоциации с риском развития ИБС в популяции Китая 7 ОНП: NOS3 rs1799983 (G894T), локализованный в кодирующей части гена, и

rs2070744 (T-786C), локализованный в области промотора; NOS2 rs2297518 (Leu608Ser); NOS1 rs41279104 (G84A); CYBA (ген -субъединицы цитохрома b-245) rs4673 (Tyr72His) и rs1049255 (C640T); GCH1 rs841 (G243A). Статистически значимый результат в отношении риска развития ИБС был получен для ОНП rs1049255 в 3'-нетранслируемой области гена CYBA и rs841 гена GCH1. Носители А-аллеля полиморфизма rs2297518 (генотипы GA и AA) и Т-аллеля rs1049255 полиморфизма (генотипы СТ и ТТ) имели значительно более низкий риск развития ИБС. Анализ генных взаимодействий выявил ассоциацию с риском ИБС сочетания минорных аллелей rs2297518 (ген NOS2) и rs1049255 (CYBA) или rs841 (GCH1). Сочетанное носительство минорного аллеля ОНП NOS2 rs2297518 и гомозиготного генотипа «дикого типа» по GCH1 rs841 повышает риск развития ИБС. Одно из возможных объяснений полученных ассоциаций состоит в том, что все полиморфизмы этих генов связаны с продукцией NO. Полиморфизм C640T в гене CYBA модулирует активность НАДН/НАДФН-оксидазы и снижает уровень окислительного стресса в сосудистой сети. ОНП G243A в гене GCH1 регулирует экскрецию NO. Учитывая то, что все эти полиморфизмы приводят к потере функции и функционально вовлечены в патогенез атеросклероза, их сочетание может придавать повышенный риск ИБС, хотя ни гены, ни кодируемые ими молекулы не взаимодействуют непосредственно друг с другом.

J. Yan и соавт. [28] изучали те же полиморфные варианты, что и в работе [20] (NOS3 rs1799983 и rs2070744, NOS2 rs2297518, CYBA rs4673, rs1049255, GCH1 rs841), при рассмотрении генетически детерминированного риска развития ишемического инсульта. Данные J. Yan и соавт. [27] свидетельствуют о том, что ОНП в сайте rs841 гена GCH1 ассоциирован с ишемическим инсультом, особенно в комбинации с С-аллелем CYBA rs1049255, вне зависимости от традиционных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение, отсутствие физической активности, сахарный диабет 2 типа, нездоровое питание, курение.

### Заключение

В данном обзоре проанализированы данные литературы последних лет об ассоциативных связях с риском развития ИБС (ИМ) ряда наиболее активно изучаемых полиморфных вари-

антов генов MTHFR, MTRR, BHMT, TYMS, кодирующих ферменты метаболизма гомоцистеина и фолатов. Имеющиеся в литературе данные убедительно свидетельствуют о важности совместного генотипирования по выше-названным генам. Наиболее прогностически перспективным с точки зрения риска развития ИБС (ИМ) является сочетанное генотипирование по рассмотренным полиморфным сайтам этих генов.

Вторая группа генов, которая активно изучается в связи с ассоциацией эндотелиальной дисфункции с риском развития сердечно-сосудистых катастроф, – это гены диметиларгининдиметиламингидролазы 1 DDAN1, нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) нитрооксидсинтетаз (гены NOS1, NOS3 и NOS2, соответственно), а также GTP-циклогидролазы I (ген GTPCH), являющейся первым ферментом биосинтеза ко-фактора NOS тетрагидробиоптерина. Несмотря на интенсивные исследования, сведения об ассоциации аллельных вариантов этих генов с риском развития ССЗ, весьма противоречивы. В связи с этим перспективным представляется сочетанное генотипирование по максимальному числу аллельных вариантов полиморфных генов, влияющих на целый ряд атерогенных факторов.

Изучение генетического контроля метаболизма гомоцистеина даёт возможность установить точные механизмы патологических процессов, вызванных его нарушением, что является весьма актуальным для современной медицины. Решение этой проблемы позволит идентифицировать терапевтические мишени для вмешательства в этиопатогенез сердечно-сосудистых заболеваний и сделает возможным коррекцию этих патологических процессов на молекулярном уровне.

### Литература

1. Go A., Mozaffarian D., Roger V. et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: A report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, № 3. – P. e28-e292.
2. Kullo I., Cooper L. Early identification of cardiovascular risk using genomics and proteomics // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2010. – Vol. 7, № 6. – P. 309-317.
3. Swerdlow D., Holmes M., Harrison S. et al. The genetics of coronary heart disease // *Br. Med. Bull.* – 2012. – Vol. 102, № 1. – P. 59-77.
4. Румянцева В.А., Симонова А.В., Губкина О.А. и др. Молекулярно-генетическая диагно-

стика: наследственные тромбофилии, генетические исследования в кардиологии. Методическое пособие для врачей / М., 2014 – 48 с.

5. Высокотехнологичные методы лечения и реабилитации/ Теория и практика: ежегодник ... / под ред. С.Г. Щербака.– СПб ГУЗ «Гор. больница № 40», Сестрорецк. – 2011.

6. Глотов О.С., Глотов А.С., Тарасенко О.А. и др. Исследование функционально значимого полиморфизма ACE, AGTR1, ENOS, MTHFR, MTRR и APOE генов в популяции Северо-Западного региона России // *Экологическая генетика*. – 2004. – Т. 3. – С. 32-35.

7. Глотов О.С., Глотов А.С., Вахарловский В.Г. и др. Изучение полиморфизма генов ACE, AGT, AGTR1, NOS3, MTHFR, GPIIb, PAI-1 в трех возрастных группах Северо-западного региона России // *Донозоология и здоровый образ жизни*. – 2010. – № 2, Т. 7. – С. 7-11.

8. Lewis S., Ebrahim S., Davey S. Meta-analysis of MTHFR 677C->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? // *BMJ*. – 2005. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1283183/>, свободный. – Загл. С экрана. – Текст на экране англ.

9. Whayne, TF. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects // *Angiology*. – 2015. – Vol. 66, № 5. – P. 401-404.

10. Ashfield-Watt P., Pullin C., Whiting J. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C T genotype modulates homocysteine responses to a folate-rich diet or a low-dose folic acid supplement: a randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 76, № 1. – P. 180-186.

11. Hickey S., Curry C., Toriello H. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing // *Genet. Med.* – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 153-156.

12. Mehlig K., Leander K., de Faire U. et al. The association between plasma homocysteine and coronary heart disease is modified by the MTHFR 677C>T polymorphism // *Heart*. – 2013. – Vol. 99, № 23. – P. 1761-1765.

13. Chen L., Liu L., Hong K. et al. Three genetic polymorphisms of homocysteine-metabolizing enzymes and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 23 case-control studies // *DNA Cell Biol.* – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 238-249.

14. Singh P., Lele S. Folate Gene Polymorphisms MTR A2756G, MTRR A66G, and BHMT G742A and Risk for Coronary Artery Disease: A Meta-

Analysis // Genet. Test. Mol. Biomarkers. – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 471-475.

15. *Lakshmi S., Naushad S., Rupasree Y. et al.* Interactions of 5'-UTR thymidylate synthase polymorphism with 677C → T methylene tetrahydrofolate reductase and 66A → G methyltetrahydrofolate homocysteine methyl-transferase reductase polymorphisms determine susceptibility to coronary artery disease // J. Atheroscler. Thromb. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 56-64.

16. *Lakshmi S., Naushad S., Rao D. et al.* Oxidative stress is associated with genetic polymorphisms in one-carbon metabolism in coronary artery disease // Cell Biochem. Biophys. – 2013. – Vol. 67, № 2. – P. 353-361.

17. *Ding H., Wu B., Wang H. et al.* A novel loss-of-function DDAH1 promoter polymorphism is associated with increased susceptibility to thrombotic stroke and coronary heart disease // Circ. Res. – 2010. – Vol. 106, № 6. – P. 1145-1152.

18. *Valkonen V., Paiva H., Salonen J. et al.* Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine // Lancet. – 2001. – Vol. 358, № 9299. – P. 2127-2128.

19. *Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Лычко В.С. и др.* Проблема оксида азота в неврологии. Монография. – Издательство СумДПУ им. А.С.Макаренка, 2009. – 242 с.

20. *Tu Y., Ding H., Wang X. et al.* Exploring epistatic relationships of NO biosynthesis pathway genes in susceptibility to CHD // Acta Pharmacol. Sin. – 2010. – Vol. 31, № 7. – P. 874-880.

21. *Li J., Wu X., Li X. et al.* The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: a meta-analysis // Cardiology. – 2010. – Vol. 116, № 4. – P. 271-278.

22. *Casas J., Cavalleri G., Bautista L. et al.* Endothelial nitric oxide synthase gene polymor-

phisms and cardiovascular disease: a HuGE review // Am. J. Epidemiol. – 2006. – Vol. 164, № 10. – P. 921-935.

23. *Salimi S., Naghavi A., Firoozrai M. et al.* Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease // Pathophysiology. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 157-162.

24. *Levinsson A., Olin A., Björck L. et al.* Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study // Nitric Oxide. – 2014. – Vol. 30, № 39. – P. 1-7.

25. *Brown B., Nsengimana J., Barrett J. et al.* An evaluation of inflammatory gene polymorphisms in sibships discordant for premature coronary artery disease: The GRACE-IMMUNE study // BMC Med. [Электронный ресурс] – 2010. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2823655/>, свободный. – Загл. с экрана. – Текст на экране англ.

26. *Carreras-Torres R., Kundu S., Zanetti D. et al.* Genetic risk score of NOS gene variants associated with myocardial infarction correlates with coronary incidence across Europe // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 5. – e96504.

27. *Antoniades C., Shirodaria C., Van Assche T. et al.* GCH1 haplotype determines vascular and plasma biopterin availability in coronary artery disease effects on vascular superoxide production and endothelial function // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 158-165.

28. *Yan J., Zhang L., Xu Y.* Polymorphisms of genes in nitric oxide-forming pathway associated with ischemic stroke in Chinese Han population // Acta Pharmacol. Sin. – 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 1357-1363.

*Работа поддержана грантом РФФ № 14-50-00069.*

*А.Г. Максимов*

*Тел.: +7 (901) 375-02-30*

*E-mail: 9750230@gmail.com*

**С.Г. Щербак, А.М. Сарана, С.В. Макаренко, Т.А. Камилова, А.Г. Максимов** Некоторые генетические особенности метаболизма гомоцистеина, фолатов и монооксида азота как факторы риска ишемической болезни сердца // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 123–130.

---

**SOME GENETICAL PECULIARITIES OF METABOLISM OF HOMOCYSTEINE, FOLATE, AND NITRIC OXIDE AS RISK FACTORS OF ISCHEMIC HEART DISEASE**

*S.G. Sherbak, A.M. Sarana, S.V. Makarenko, T.A. Kamiliva, A.G. Maximov*

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> City Hospital № 40, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Military-Medical Academy . named after CM. Kirov, St. Petersburg, Russia

Coronary artery disease (CAD) is the most common form of cardiovascular diseases. About 30% of CAD cases cannot be explained by these conventional risk factors (2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, obesity, physical inactivity, unhealthy diet, and cigarette smoking), and evidence is accumulating that the study of genetic factors may help predict the risk of developing CAD. These studies, which can help determine the cause of CAD will have a tremendous effect on public health. In recent years, considerable interest in the role of variations in genes encoding enzymes involved in homocysteine and folate metabolism has developed. These polymorphisms are believed to contribute to the risk for CAD, although the mechanism by which this may occur is not clearly understood. Several molecular epidemiologic studies have evaluated the role of methionine synthase (MTR) A2756G, methionine synthase reductase (MTRR) A66G, betainehomocysteinemethyltransferase (BHMT) G742A and other polymorphisms in pathogenesis of CAD; the association between these polymorphisms and CAD risk is still controversial. Therefore, the aim of this study was to assess the relation of these polymorphisms in the folate metabolic pathway with risk for CAD by conducting a review of meta-analysis of all eligible studies on this subject.

**Key words:** coronary artery disease, cardiovascular diseases, risk factors, genetic factors, homocysteine, folate, polymorphism, methylenetetrahydrofolatereductase, methionine synthase, methionine synthase reductase, betainehomocysteinemethyltransferase.

**Authors**

A.G. Maximov

Tel.: +7 (901) 375-02-30

E-mail: 9750230@gmail.com

**S.G. Sherbak, A.M. Sarana, S.V. Makarenko, T.A. Kamiliva A.G. Maximov** Some genetical peculiarities of metabolism of homocysteine, folate, and nitric oxide as risk factors of ischemic heart disease // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2016. – Vol. 8, № 1 – P. 123–130.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В «Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, учебной и учебно-методической, лечебно-профилактической и клинической работы в области медицины.

Рукописи должны соответствовать следующим требованиям.

1. Текст напечатан на одной стороне листа формата А4, междустрочный интервал 1,5. Поля слева – 3 см, справа – 1,2 см, сверху и снизу – 2,5 см; номера страниц вверху в центре (первая страница без номера).

2. Присылать следует электронный вариант в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, кегль 14, **без переносов**.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 15 стр., оригинальных исследований, исторических статей – 10 стр.

4. Текст оригинального исследования должен содержать следующие разделы:

- введение;
- материал и методы исследования;
- результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- библиографический список.

5. В начале первой страницы указывают название статьи прописными буквами (**на русском и английском языках**), инициалы и фамилию автора (авторов), наименование учреждения, где выполнена работа, **номер телефона и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

6. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** не более 200 слов. В резюме излагают основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Далее приводят **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

7. Ссылки на неопубликованные работы недопустимы. Библиографический список оформляют в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Источники располагают в порядке их цитирования в тексте статьи. Все библиографические сведения должны быть тщательно выверены. К статье обязательно прилагают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложения. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) представляют ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения РФ (аналогичного министерства в странах СНГ) или разрешение этического комитета учреждения для применения их в клинической практике.

8. Анатомические и гистологические термины должны соответствовать международным анатомической и гистологической номенклатурам, единицы физических величин – международной системе единиц СИ. Сокращения слов и терминов (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Аббревиатуры в названии статьи, в резюме и в выводах не приводятся, а в тексте раскрываются при первом упоминании и остаются неизменными во всей статье.

9. Таблицы должны быть пронумерованы и иметь ссылки в тексте. Их номера и цифровые данные должны точно соответствовать приведенным в тексте. Показатели в таблицах приводят в единицах СИ.

10. Четкие, контрастные иллюстрации должны быть выполнены в графическом редакторе в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подписи размещают в основном тексте.

На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно дают ссылку.

В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно указывают метод окраски и обозначают масштаб. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

11. К статье необходимо приложить:

- направление руководителя организации в редакцию журнала;
- рецензию ведущего специалиста по профилю статьи или ведущего специалиста организации;
- экспертное заключение о возможности публикации в открытой печати.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Рукописи, не соответствующие правилам, к публикации не принимаются.

15. По усмотрению редколлегии статьи направляются на рецензию членам редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.