

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

*Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.
DOI: 10.15690/vramn.v70i3*

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК
Учредитель — Российская академия медицинских наук

Главный редактор И.И. ДЕДОВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, А.И. АРЧАКОВ, Л.И. АФТАНАС, А.А. БАРАНОВ, В.В. БЕРЕГОВЫХ (зам. гл. редактора),
Л.А. БОКЕРИЯ, Н.Н. ВОЛОДИН, Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, Е.К. ГИНТЕР, П.В. ГЛЫБОЧКО, Е.З. ГОЛУХОВА,
В.В. ЗВЕРЕВ, Р.С. КАРПОВ, С.И. КОЛЕСНИКОВ, В.В. КУХАРЧУК, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Н.А. МУХИН,
Е.Л. НАСОНОВ, Г.Г. ОНИЩЕНКО, В.И. ПЕТРОВ, В.И. ПОКРОВСКИЙ, В.П. ПУЗЫРЁВ, В.Г. САВЧЕНКО,
В.И. СЕРГИЕНКО, Г.А. СОФРОНОВ, В.И. СТАРОДУБОВ, Г.Т. СУХИХ, В.А. ТУТЕЛЬЯН (зам. гл. редактора),
И.Б. УШАКОВ, Р.М. ХАИТОВ, Е.И. ЧАЗОВ, В.П. ЧЕХОНИН, В.И. ЧИССОВ, Е.В. ШЛЯХТО

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: А.М. ГОЛУБЕВ

2015/том 70/№3

Журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16.09.1992 г. Регистрационный номер 01574.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве Роспечать — 71488, в агентстве «Пресса России» — 38814

Издательство «ПедиатрЪ»: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62, тел./факс: +7 (499) 132-30-43, www.spr-journal.ru
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

ООО «ХОМОПРИНТ»: 117623, Москва, ул. Типографская, д. 10

THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

*Published bimonthly. Founded in 1946.
DOI:10.15690/vramn.v70i3*

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)
Founder — The Russian Academy Of Medical Sciences

Editor-in-chief I.I. Dedov

EDITORIAL BOARD:

E.K. AILAMAZYAN, A.I. ARCHAKOV, L.I. AFTANAS, A.A. BARANOV, V.V. BEREGOVYKH (deputy editors-in-chief),
L.A. BOKERIYA, N.N. VOLODIN, N.F. GERASIMENKO, E.K. GINTHER, P.V. GLYBOCHKO, L.Z. GOLUKHOVA,
V.V. ZVEREV, R.S. KARPOV, S.I. KOLESNIKOV, V.V. KUKHARCHUK, G.A. MELNICHENKO, N.A. MUKHIN,
E.L. NASONOV, I.I. ONISHCHENKO, V.I. PETROV, V.I. POKROVSKII, V.P. PUZYREV, V.G. SAVCHENKO,
V.I. SERGIENKO, G.A. SOFRONOV, V.I. STARODUBOV, G.T. SUKHIKH, V.A. TUTELYAN (deputy editors-in-chief),
I.B. USHAKOV, R.M. KHAITOV, E.I. CHAZOV, V.P. CHEKHONIN, V.I. CHISSOV, E.V. SHLYAKHTO

RESEARCH EDITOR: A.M. GOLUBEV

2015/ 70 (3)

Mass media registration certificate dated September, 16, 1992. Series № 01574 Federal service for surveillance over non-violation
of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.
No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference
to the journal « Annals Of The Russian Academy Of Medical Sciences »

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue «Rospechat» 71488

Publisher «PEDIATR»: 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, tel./fax: +7 (499) 132-30-43, www.spr-journal.ru
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

Printed in the printing office «KHOMOPRINT», 10, Tipografskaya st., Moscow, 117623

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

- О.Л. Бокерия, А.А. Ахобеков, В.А. Шварц, З.Ф. Кудзоева 273** Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования
- С.Д. Джошибаев, Б.А. Болатбеков 279** Одномоментное применение хирургической радиочастотной абляции и атриопластики левого предсердия при коррекциях митрального порока сердца
- Р.Т. Сайгитов, А.А. Чулок 286** Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России
- И.Ю. Сигаев, Р.Р. Ярбеков, Н.А. Чигогидзе, Л.Г. Енокян, М.А. Керен, М.В. Старостин 300** Результаты эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

- А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, И.Е. Смирнов 307** Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиции педиатрии
- А.В. Ляпунов, С.И. Колесников, М.А. Хаснатинов, Э.Л. Манзарова, И.В. Петрова, В.В. Долгих, Г.А. Данчинова 315** Иммуни-тет к вирусам гриппа у детей и подростков в межэпидемический период

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

- А.В. Аюшеева, С.А. Лепехова, О.А. Гольдберг, Е.А. Ильичёва, Т.М. Андаева, Л.Б. Корякина, И.С. Курганский, Л.В. Зарицкая 320** Паратиреоидэктомия у крыс с использованием микрохирургической техники и медицинского клея Сульфакрилат
- Э.Ф. Баринов, С. Мамедалиева, Т.А. Твердохлеб 328** Взаимодействие гуморальных агонистов в активации тромбоцитов при хронической ишемии мозга
- Ю.М. Ирьянов, Н.А. Кирьянов 334** Репаративное костеобразование и ангиогенез в условиях воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Ю.В. Гнездова, И.И. Идилов, С.М. Батаев, С.С. Батаев 341** Диагностика системы управления региональным здравоохранением в России на основе моделирования и прогнозирования медико-демографических показателей
- В.М. Гринин, Э.И. Шестемирова 348** Демографическое старение в России на современном этапе

CARDIOLOGY: CURRENT ISSUES

- O.L. Bockeria, A.A. Akhobekov, V.A. Shvartz, Z.F. Kudzoeva** Efficacy of Statin Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation in Early Postoperative Period after Coronary Artery Bypass Grafting
- S.D. Joshibayev, B.A. Bolatbekov** One-Stage Application of Mitral Valve Correction, Surgical Radiofrequency Ablation and Left Atrial Atrioplasty
- R.T. Saygitov, A.A. Chulok** Cardiovascular Diseases in the Context of Russia's Long-Term Socio-Economic Development Priorities
- I.Yu. Sigaev, R.R. Yarbekov, N.A. Chigogidze, L.G. Enokyan, M.A. Keren, M.V. Starostin** Results of Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Diabetic Patients

PEDIATRICS: CURRENT ISSUES

271

- A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, I.A. Belyaeva, E.P. Bombardirova, I.E. Smirnov** Medical and Social Problems of Assisted Reproductive Technologies from the Perspective of Pediatrics
- A.V. Lyapunov, S.I. Kolesnikov, M.A. Khasnatinov, E.L. Manzarova, I.V. Petrova, V.V. Dolgikh, G.A. Danchinova** Child and Adolescent Interepydemic Immunity to Influenza Viruses

PATHOPHYSIOLOGY: CURRENT ISSUES

- A.V. Ayusheeva, S.A. Lepekhova, O.A. Goldberg, E.A. Il'icheva, T.M. Andaeva, L.B. Koryakina, I.S. Kurganskii, L.V. Zaritskaya** Parathyroidectomy in Rats Using Microsurgery and Medical Adhesive Sulfacrylate
- E.F. Barinov, S. Mamedaliyeva, T.A. Tverdokhlebs** Interaction of the Humoral Agonist During the Platelets Activation in Patients with Chronic Cerebral Ischemia
- Y.M. Iryanov, N.A. Kiryanov** Reparative Osteogenesis and Angiogenesis in Low Intensity Electromagnetic Radiation of Ultra-High Frequency

PUBLIC HEALTH MANAGEMENT

- J.V. Gnezdova, I.I. Idilov, S.M. Bataev, S.S. Bataev** Diagnostics of Regional Healthcare Management System in Russia Basing on Modeling and Forecasting of Health and Demographic Indicators
- V.M. Grinin, E.I. Shestemirova** Demographic Ageing in Russia at the Present Stage

НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ

- О.С. Брусов, Г.П. Злобина** Особенности изменений активации тромбоцитов у больных хронической шизофренией в зависимости от степени тяжести позитивных и негативных симптомов при формировании ремиссии
- О.П. Власова, К.Э. Герман, В.В. Крылов, В.М. Петриев, Н.Б. Эпштейн** Новые радиофармпрепараты для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов простатспецифического мембранного антигена
- И.Г. Кузнецова, Е.Г. Дубовик, Н.С. Дубовик, Т.Н. Комаров, Ю.В. Медведев, Л.А. Меньшикова, С.Е. Северин, И.Е. Шохин, Т.А. Ярушок** Биораспределение полимерной транспортной формы рифабутина
- П.В. Лужнов, Д.М. Шамаев, Е.Н. Иомдина, Е.П. Тарутта, Г.А. Маркосян, Л.А. Шамкина, А.А. Сианосян** Транспальпебральная тетраполярная реоофтальмография в задачах оценки параметров системы кровообращения глаза
- Н.С. Миноранская, П.В. Сарап, Н.В. Андропова, Е.И. Миноранская** Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов

SCIENTIFIC REPORTS

- 355 O.S. Brusov, G.P. Zlobina** Peculiarities of Platelet Activation Changes in Patients with Chronic Schizophrenia, Depending on the Severity of Positive and Negative Symptoms during the Remission Formation
- 360 O.P. Vlasova, K.E. German, V.V. Krilov, V.M. Petriev, N.B. Epstein** New Radiopharmaceuticals Based on Prostate-Specific Inhibitors of Membrane Antigen for Diagnostics and Therapy of Metastatic Prostate Cancer
- 366 I.G. Kuznetsova, E.G. Dubovik, N.S. Dubovik, T.N. Komarov, Y.V. Medvedev, L.A. Menshikova, S.E. Severin, I.E. Shohin, T.A. Yarushok** Biodistribution of Rifabutin Polymeric Transport Form
- 372 P.V. Luzhnov, D.M. Shamaev, E.N. Iomdina, E.P. Tarutta, G.A. Markosyan, L.A. Shamkina, A.A. Sianosyan** Transpalpebral Tetrapolar Reoophthalmography in the Assessment of Parameters of the Eye Blood Circulatory System
- 378 N.S. Minoranskaya, P.V. Sarap, N.V. Andronova, E.I. Minoranskaya** Clinical and Laboratory Predictors for Forecasting the Outcomes of Ixodes Tick-Borne Borreliosis

272

ЮБИЛЕИ

Георгий Натанович Голухов
Владимир Иванович Стародубов

ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

386 Georgii Natanovich Golukhov
388 Vladimir Ivanovich Starodubov

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Р.Т. Сайгитов Правила и рекомендации по представлению рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований

GUIDE FOR AUTHORS

390 R.T. Saygıtov General guidelines for submission of original research papers

О.Л. Бокерия, А.А. Ахобеков, В.А. Шварц, З.Ф. Кудзоева

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования

После кардиохирургических вмешательств частота послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) достигает 65%. В настоящее время имеются противоречивые данные о влиянии приема статинов на развитие ПОФП. **Цель исследования:** оценить роль приема статинов в первичной профилактике ФП после аортокоронарного шунтирования (АКШ). **Методы:** было выделено 2 группы пациентов: группа 1 ($n = 82$) не принимала статины, группа 2 ($n = 124$) — принимала. В группах оценивали число лейкоцитов в разные дни, частоту возникновения ФП. Для оценки риска развития ФП использовали регрессионную модель Кокса и отношение шансов. **Результаты:** проведен ретроспективный анализ 206 историй болезней больных без предшествующей ФП после изолированного АКШ. Частота развития ФП в группе 1 составила 26%, в группе 2 — 6,5% ($p = 0,020$). Число лейкоцитов на 4-е сут после операции в группе 1 составило 11 (9; 13) против 9 (7,6; 10,2) тыс./мкл в группе 2 ($p = 0,000001$). Отмечено, что число лейкоцитов на 1-е сут также было ниже в группе 2, однако различия не достигали статистической значимости: 10 (7,5; 13) против 9,5 (7,3; 12) тыс./мкл ($p = 0,290$). Статистическая значимость клинических параметров была получена для таких характеристик, как «прием статинов» ($p = 0,002$) и «число шунтов» ($p = 0,013$) ($\chi^2 = 28,3$; $p < 0,001$). Риск развития ФП в соответствии с регрессионной моделью составил для показателя «прием статинов» 0,201, для показателя «число шунтов» — 2,099. Отношение шансов составило 0,2 при 95% ДИ 0,08–0,5. **Заключение:** применение статинов у больных перед АКШ является эффективным методом первичной профилактики ФП в раннем послеоперационном периоде. Противовоспалительные свойства статинов — один из факторов, объясняющий их антиаритмическое действие.

273

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, аортокоронарное шунтирование, осложнения, статины, профилактика.

(Для цитирования: Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Кудзоева З.Ф. Эффективность приема статинов в первичной профилактике фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде изолированного аортокоронарного шунтирования. *Вестник РАМН.* 2015; 70 (3): 273–278. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1322)

O.L. Bockeria, A.A. Akhobekov, V.A. Shvartz, Z.F. Kudzoeva

Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Efficacy of Statin Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation in Early Postoperative Period after Coronary Artery Bypass Grafting

Background: The incidence of the postoperative atrial fibrillation (POAF) after open heart surgery is up to 65%. Statin therapy has shown conflicting data in the prevention of the POAF. **Objective:** Our aim was to evaluate the role of statin therapy in the primary prevention of AF after CABG. **Methods:** Group 1 ($n = 82$) included those patients who received no statin therapy and the Group 2 ($n = 124$) included those patients who did receive statin therapy for at least three days prior to the operation and for all days in the postoperative period. WBC count in different periods after surgery and rate of AF were evaluated. The risk of occurrence of postoperative AF was evaluated using the Cox-regression model and odds ratio. **Results:** A retrospective analysis of 206 medical records of the patients without pre-existing AF after CABG was performed. The rate of AF was 26% in Group 1 and 6.5% in Group 2 ($p = 0.0001$). On Day 4 after surgery, WBC count was 11 (9; 13) in the first group and $9 (7.6; 10.2) \times 10^9$ e/L in the second group ($p = 0.000001$). «Statin use» and «number of grafts» and were found to be statistically meaningful: $p = 0.002$ and $p = 0.0125$ respectively ($\chi^2 = 28.3$; $p < 0.001$). In accordance with the Cox model of regression, the risk of AF was 0.201 for «statin use»; and 2.099 for «number of grafts». Odds ratio was 0.2 (95% CI 0.08–0.5). **Conclusion:** Statin therapy prior to and after CABG was found to be an effective method of primary prevention of AF in the early postoperative period.

Key words: atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, complications, statins, prevention.

(For citation: Bockeria O.L., Akhobekov A.A., Shvartz V.A., Kudzoeva Z.F. Efficacy of Statin Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation in Early Postoperative Period After Coronary Artery Bypass Grafting. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (3): 273–278. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1322)

Обоснование

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является наиболее распространенным осложнением кардиохирургических вмешательств, частота которого достигает 65% [1–3]. Это состояние часто связано с увеличением продолжительности пребывания в стационаре и, как следствие, повышением экономических затрат [4, 5].

Некоторыми исследователями был предложен профилактический прием амиодарона и β-адреноблокаторов для снижения риска развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП). Необходимо учитывать, что подобная профилактика не всегда безопасна в связи с существующими у перечисленных препаратов побочными эффектами — гипотензией и брадикардией на фоне приема β-адреноблокаторов и проаритмогенным эффектом от амиодарона. Одними из многих возможных причин ПОФП являются послеоперационные процессы локального и системного воспаления [6]. На это указывает повышенное после оперативного вмешательства содержание таких воспалительных биомаркеров, как С-реактивный белок, лейкоциты, интерлейкины 6, 8 [7]. До настоящего времени этот вопрос остается дискуссионным и активно изучается исследователями во всем мире [8]. Некоторые противовоспалительные препараты продемонстрировали многообещающие результаты в профилактике ПОФП. В их числе нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, колхицин и статины [9].

Несмотря на рекомендованный при ишемической болезни сердца (ИБС) прием статинов, не все пациенты привержены к лечению. Как известно, амбулаторная комплаентность пациентов — не решенная по сей день задача во всем мире. Кроме того, имеются сообщения о том, что пациенты намеренно прекращают прием статинов по рекомендациям врачей после достижения соответствующего уровня определенных липопротеинов в сыворотке крови. Тем не менее назначение статинов перед кардиохирургическими вмешательствами даже незадолго до самого вмешательства, уже в стационаре, способно уменьшить частоту развития ФП в раннем послеоперационном периоде [10–12].

Целью настоящего исследования было произвести оценку роли приема статинов в первичной профилактике ФП после операции изолированного аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Методы

Дизайн исследования

Нерандомизированное контролируемое ретроспективное исследование. Хотелось бы подчеркнуть, что с точки зрения доказательной медицины более валидным являлось проведение проспективного рандомизированного слепого плацебоконтролируемого исследования, однако, согласно рекомендациям European Society of Cardiology / American Heart Association / American College of Cardiology (ESC/АНА/ACC), данной группе пациентов всем без исключения показан прием статинов, и потому такой дизайн не представляется возможным по этическим соображениям.

Критерии соответствия

Истории болезней отбирали в архиве согласно критериям включения и исключения среди всех вмешательств по поводу АКШ за данный промежуток времени.

Критерии включения: изолированное АКШ (только шунтирование коронарных артерий без одновременного любого другого хирургического вмешательства на сердце).

Критерии исключения:

- предшествующая фибрилляция предсердий (наличие в анамнезе эпизодов ФП, документально подтвержденных результатами ЭКГ, холтеровского мониторинга, выпиской из медучреждения и т.п.);
- сочетанные с АКШ любые хирургические вмешательства — АКШ и коррекция клапанного аппарата, АКШ и коррекция структурных дефектов миокарда (аневризма левого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки и т.п.);
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта <50 мл/мин); умеренно нарушенная функция почек (клиренс креатинина 50–85 мл/мин) не являлась критерием исключения;
- гипер- или гипофункция щитовидной железы (лабораторно подтвержденное повышение или снижение концентрации гормонов щитовидной железы);
- иммуносупрессивная и противовоспалительная терапия по поводу сопутствующей патологии (цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды и т.п.);
- любые злокачественные новообразования;
- органические поражения центральной нервной системы;
- любые психические заболевания (корригированные или не корригированные медикаментозно);
- любые гормональные заболевания (корригированные или не корригированные медикаментозно).

Условия проведения

Анализ историй болезней пациентов с ИБС осуществляли среди всех выполненных операций изолированного АКШ в отделении хирургического лечения интерактивной патологии (Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва). Из 376 историй болезней по поводу АКШ были отобраны 206 больных, которые удовлетворяли критериям включения / исключения.

В анализ не вошла 121 история болезни по поводу сочетанных с АКШ операций (АКШ + пластика / протезирование клапанов сердца; АКШ + резекция аневризмы левого желудочка, АКШ + лабиринт и т.п.). По причине имеющихся в анамнезе эпизодов ФП были исключены 24 истории болезни. Кроме того, в анализ не вошли еще 25 историй по следующим причинам: 11 пациентов имели нарушение функции щитовидной железы, 6 принимали стероиды по разным причинам, у 4 имелись новообразования, у 4 — поражение центральной нервной системы в анамнезе.

Основные клинические, инструментальные и лабораторные показатели до хирургического вмешательства, интраоперационно и после операции представлены в табл. 1.

Далее все больные были разделены в зависимости от приема статинов на 2 группы. Первую группу составили пациенты, которые не получали статины, вторую — больные, получавшие статины.

Продолжительность исследования

Анализ проводился за 2013 г.

Методы регистрации исходов

К группе пациентов, получавших статинотерапию, были отнесены те больные, которые не менее 3 сут до и

все дни после операции получали статины. Минимальный период — 3 сут — был выбран произвольно, на основании данных литературы, как период, достаточный для развития противовоспалительного действия этой группы лекарственных препаратов [13]. В нашем исследовании пациенты получали препараты аторва- и розувастатин. В анализе результатов не учитывали дозировку лекарственных средств. Имел значение сам факт приема пациентом статинов перед операцией и срок минимального приема препарата.

Факт развития послеоперационной ФП нами был определен как эпизод документально зафиксированной ФП продолжительностью более 5 мин в течение 7 сут после оперативного вмешательства. В течение первых 72 ч после операции все пациенты по протоколу ведения

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца, вошедших в исследование

Показатель	Значение (n =206)
Возраст, лет (M±SD)	57,2±7,9
Пол:	
Мужчины, %	84
Женщины, %	16
Вес, кг (M±SD)	82,6±11,6
Курение, %	37
Перенесенный ИМ, %	59,7
СД, %	9
ХОБЛ, %	3
ОНМК/МИ, %	1,5
ХПН, %	27
ЧКВ до операции, %	4,4
EuroSCORE II, Me (Q1; Q3)	1,87 (0,94; 2,15)
Лабораторно-инструментальные данные	
ФВ, %, Me (Q1; Q3)	60 (55; 64)
КДР, см, Me (Q1; Q3)	5,3 (4,9; 5,6)
КДО, мл, Me (Q1; Q3)	134 (115; 155)
D-ЛП, см, Me (Q1; Q3)	4,1 (3,9; 4,4)
Медикаментозное лечение до операции	
Ингибиторы АПФ, %	98
БАБ, %	98
Статины, %	60
Интраоперационные данные	
ИК, %	84
Плегия, %	21
Время ИК, Me (Q1; Q3)	109 (78; 136)
Число шунтов, Me (Q1; Q3)	2 (2; 3)
Шунтировалась ПКА, %	56
Тромбоз шунта, %	0,9

Примечание (здесь и в табл. 2). СД — сахарный диабет, ИМ — инфаркт миокарда, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, МИ — мозговой инсульт, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФВ — фракция выброса, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, D-ЛП — диаметр левого предсердия, АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАБ — β-адреноблокаторы, ИК — искусственное кровообращение, ПКА — правая коронарная артерия.

данной категории больных в нашем отделении находились под контролем систем мониторинга ЭКГ и артериального давления. Подтверждение развития ФП после операции были получены при анализе данных этих систем; после 72 ч — при документально зафиксированной ФП на ЭКГ.

Этическая экспертиза

План и дизайн исследования согласован и одобрен Этическим комитетом и Диссертационным советом НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева (протокол № 9 от 07.02.2014 г.).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с применением программы STATISTICA v. 8.0 (StatSoft Inc., США). При описании данных при нормальном распределении использовали среднее (M) и стандартное отклонение (SD), Me (Q1; Q3) — при распределении, отличающемся от нормального. Проверку на нормальность осуществляли с использованием теста Шапиро–Уилка.

Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни и параметрический t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении). При сравнении нескольких независимых выборок использовали непараметрический критерий Фридмана–Кендала с поправкой Бонферрони. Для оценки риска возникновения послеоперационной ФП были рассчитаны χ^2 и отношение шансов (ОШ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

275

Результаты

Участники исследования

Возраст больных составил от 37 до 77 (57,2±7,9) лет. Доля мужчин в выборке — 84% (n=173), женщин — 16% (n=33). Статины получали 124 (60%) пациента, не получали — 82 (40%) человека. Гомогенность между группами была определена путем сравнения по клиническим, инструментальным, лабораторным, интраоперационным и послеоперационным показателям. Результаты приведены в табл. 2.

Основные результаты исследования

Установлено отсутствие статистически значимых различий по основным до- и интраоперационным показателям, вследствие чего можно утверждать о гомогенности обеих групп и правомочности сравнения их между собой.

Статистически значимые различия между группами были обнаружены в частоте развития ФП в ранние сроки после операции и уровне лейкоцитов в крови. Частота развития ФП в группе пациентов, не принимавших статины, составила 26%, в группе статинотерапии — 6,5% (p=0,020). Число лейкоцитов на 4-е сут после оперативного вмешательства составило в первой группе 11 (9; 13), 9 (7,6; 10,2) — во второй (p=0,000001). Отмечено, что число лейкоцитов на 1-е сут также было ниже в группе приема статинов, но без достижения статистической значимости: 10 (7,6; 13) против 9,5 (7,3; 12) (p=0,290).

При оценке риска развития ФП использовали регрессионную модель Кокса и ОШ, результаты представлены в табл. 3 и 4. Статистическая значимость клинических параметров в риске развития ФП была получена для двух из них: прием статинов и число шунтов при операции. ОШ составило 0,2 при 95% ДИ 0,08–0,5.

Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемых групп больных

Показатель	Группа 1, без статинов (n=82)	Группа 2, со статинами (n=124)	p
Возраст, лет (M ± SD)	57,7±8,3	56,9±7,7	0,472 t
Пол, % (муж. / жен.)	87 — муж. 13 — жен.	85 — муж 15 — жен	0,893 v
Вес, кг (M ± SD)	82,6±12,4	82,7±11,1	0,921 t
Курение, %	32	37	0,223 v
Перенесенный ИМ, %	63	55	0,225 v
СД, %	9,6	9	0,911 v
ХОБЛ, %	2	4	0,516 v
ОНМК/МИ, %	0	2	0,772 v
ХПН, %	29	25	0,674 v
ЧКВ до операции, %	3	5,6	0,691 v
EuroSCORE II	1,87 (0,94; 2,15)	1,87 (0,94; 2,15)	0,901 v
<i>Лабораторно-инструментальные данные</i>			
ФВ, %	60 (52; 64)	60 (56; 64)	0,472 v
КДР, см, Ме (Q1; Q3)	5,3 (5; 5,7)	5,25 (4,9; 5,55)	0,293 v
КДО, мл, Ме (Q1; Q3)	135 (122; 156)	134 (115; 154)	0,397 v
D-ЛП, см, Ме (Q1; Q3)	4,1 (3,9; 4,4)	4,1 (3,9; 4,4)	0,665 v
<i>Медикаментозное лечение до операции</i>			
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, %	99	97	0,883 v
БАБ, %	99	98	0,964 v
<i>Интраоперационные данные</i>			
ИК, %	80	89	0,154 v
Плегия, %	19	23	0,542 v
Время ИК, мин, Ме (Q1; Q3)	111,5 (80; 135)	105 (78; 136)	0,951 v
Число шунтов, Ме (Q1; Q3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,59 v
Шунтирование ПКА, %	55	57	0,776 v
Тромбоз шунта, %	1	0,8	0,962 v
<i>Послеоперационные данные</i>			
Отключение тонической поддержки, сут	3 (2; 3)	2,5 (2; 3)	0,096 v
ФП после операции, %	26	6,5	0,020 v
Сутки возникновения ФП	2 (2; 3), n=21	3 (3; 3,5), n=8	0,164 v
Число лейкоцитов на 1-е сут, n×10 ⁹ /мл, Ме (Q1; Q3)	10 (7,6; 13)	9,5 (7,3; 12)	0,290 v
Число лейкоцитов на 4-е сут, n×10 ⁹ /мл, Ме (Q1; Q3)	11 (9; 13)	9 (7,6; 10,2)	0,000001 v
Число лейкоцитов в день развития ФП, n×10 ⁹ /мл, Ме (Q1; Q3)	12 (10;14), n=21	14 (10; 14,5), n=8	0,511 v
Койко-день, Ме (Q1; Q3)	9 (7; 11)	9 (7; 10,5)	0,462 v

Примечание. t — параметрический t-критерий Стьюдента, v — непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Обсуждение

Несмотря на многочисленные исследования в области патофизиологии развития ФП после операций на сердце, однозначный ответ на вопрос о причинах ее развития отсутствует. Сложность выделения основного механизма связана с многофакторностью формирования ФП. Сюда можно отнести такие предоперационные факторы, как пожилой возраст, сопутствующая патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и т.д.), расширение левого предсердия и т.д. Кроме того, важными

являются интра- и послеоперационные факторы: кардиоплегия, хирургическое повреждение миокарда, оксидативный стресс, электролитный дисбаланс и т.д.

Мы исследовали роль статинов в первичной профилактике возникновения ФП после операции изолированного АКШ. Лейкоциты крови как маркеры воспаления были специально выбраны для нашего исследования в связи с их высокой прогностической ценностью в отношении развития ФП [14]. В некоторых работах отмечено, что содержание нейтрофилов — еще более специфичный независимый прогностический фактор развития после-

Таблица 3. Клиническая характеристика регрессионной модели Кокса для оценки риска развития фибрилляции предсердий у больных после АКШ ($\chi^2=28,3$; $p=0,0082$)

Параметр	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Экспонента бета (Risk index Exp, B)	Критерий Вальда	p
Прием статинов	-1,600	0,434	0,201	13,625	0,0002
Число шунтов	0,741	0,297	2,099	6,231	0,0125
БАБ	-1,388	1,346	0,249	1,06	0,302
КДО	0,007	0,007	1,007	0,976	0,323
СД	-0,99	1,050	0,371	0,888	0,345
ХПН	-0,414	0,464	0,660	0,79	0,372

Примечание. СД — сахарный диабет, КДО — конечный диастолический объем, БАБ — β -адреноблокаторы, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Таблица 4. Анализ таблицы сопряженности 2×2 с вычислением отношения шансов

Исследуемые явления	Принимали статины	Не принимали статины	Всего
Возникновение ФП после операции	8	21	29
Отсутствие ФП после операции	116	61	177
Всего	124	82	206

Примечание. ФП — фибрилляция предсердий.

операционной ФП [14–16]. Во время кардиopleгии и искусственного кровообращения в результате ишемии и дальнейшей реперфузии нейтрофилы привлекаются в миокард вследствие диффузной недостаточности эндотелиальной клетки и секретируют широкий спектр биомаркеров воспаления. Полученные в нашем исследовании данные убедительно демонстрируют наличие связи между содержанием лейкоцитов в крови и риском развития послеоперационной ФП: у пациентов с более высоким числом лейкоцитов частота возникновения ФП была значимо выше. В нашем исследовании к 4-м сут после операции были обнаружены статистически значимые отличия между группами в уровне лейкоцитов: 11 (9; 13) против 9 (7,6; 10,2) тыс./мкл ($p=0,000001$). Это подтверждается и тем, что число лейкоцитов в крови максимально увеличивалось в период развития аритмии.

Прием статинов перед АКШ и в послеоперационном периоде значимо уменьшил частоту развития послеоперационной ФП. В группе больных, не принимавших статины, она составила 26% против 6,5% у больных, которые принимали статины.

Воздействие статинов на процесс воспаления обусловлено их плеiotропными эффектами кроме основного, гиполипидемического. Существенное снижение активности воспалительных маркеров под воздействием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы объясняется их действием в отношении нейтрофилов: усиление их апоптоза и уменьшение секреции ими цитокинов. Chello и соавт. на небольшой группе пациентов в слепом плацебоконтролируемом исследовании показали, что применение симвастатина в дозе 40 мг/сут в течение 7 сут перед операцией снижало послеоперационные пиковые уровни маркеров воспаления (интерлейкин 6 и 8) и приводило к уменьшению числа самих нейтрофилов [17].

Противовоспалительное действие, которое оказывают статины, предшествует по времени их гиполипидемическому эффекту. В нашем исследовании назначение статинов даже за 3 сут до операции уже приводило к выраженным результатам в отношении профилактики развития послеоперационной ФП.

Использование регрессионного анализа и вычисление отношения шансов показало статистически значи-

мое влияние приема статинов в нашем исследовании на дооперационном этапе. Из всех пред- и интраоперационных факторов лишь прием статинов и число шунтируемых артерий продемонстрировали статистическую значимость при анализе. Причем прием статинов заметно снижал риск развития аритмии (экспонента $B=0,2$), а увеличение числа шунтов повышало этот риск (экспонента $B=2,1$).

Противовоспалительные свойства статинов показаны в ряде исследований. Так, например, Kimura и соавт. в эксперименте установили, что флувастатин может подавлять активность лейкотриена B_4 и фактора активации тромбоцитов [18]. Противовоспалительный липиднезависимый эффект статинов был подтвержден и в эксперименте R. Scalia и соавт. Авторы использовали церива- и симвастатин. Их применение оказывало угнетающее воздействие на актинобулословленную полимеризацию мембран клеток и интегринадгезирующие молекулы CD11a, CD18 и VLA-4 [19].

U. Ikeda и соавт. изучали свойства флува- и симвастатина. Они обнаружили, что препараты существенно ингибировали ангиотензин 2-индуцированную секрецию интерлейкина 6 в культуре клеток гладкомышечной ткани человека, что сопровождалось снижением концентрации С-реактивного белка [20]. Аналогичные результаты были получены F. Marin в исследовании, включившем 234 пациента [21]. Необходимо отметить, что в отличие от нашего исследования Marin и соавт. в качестве маркера воспаления использовали уровни матриксной металлопротеиназы-1 (MMP-1) и ее тканевого ингибитора (TIMP-1). Статинотерапия была связана со снижением частоты развития ФП после АКШ (ОШ 0,52; 95 %, ДИ 0,28–0,96; $p=0,038$). Индекс TIMP-1 / MMP-1 (индекс ремоделирования внеклеточного матрикса) через 24 ч после АКШ был выше у пациентов без ФП ($p=0,043$). Статинотерапия сопровождалась повышением содержания TIMP-1 и индекса TIMP-1 / MMP-1 ($p=0,027$ и $p=0,036$, соответственно).

Заключение

Применение статинов до и после аортокоронарного шунтирования продемонстрировало их эффективное

профилактическое влияние на развитие фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде. Прием данной группы препаратов даже в течение непродолжительного периода времени значимо уменьшал частоту развития послеоперационной фибрилляции предсердий. Этот эффект достигается через противовоспалительные механизмы действия статинов, которые снижают степень выраженности системного воспаления.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №15-15-30040 «Патофизиологические механизмы метаболических нарушений у больных после операций на сердце».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mariscalco G., Klersy C., Zanobini M., Banach M., Ferrarese S., Borsani P., Cantore C., Biglioli P., Sala A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 742–748.
2. Mathew J.P., Fontes M.L., Tudor I.C., Ramsay J., Duke P., Mazer C.D., Barash P.G., Hsu P.H., Mangano D.T. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004; 291: 1720–1729.
3. Archbold R.A., Curzen N.P. Off pump coronary artery bypass graft surgery. The incidence of postoperative atrial fibrillation. *Heart.* 2003; 89: 1134–1137.
4. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии.* 2012; 9 (2): 5–13.
5. Бокерия Л.А., Зеленикин М.А., Голухова Е.З., Батов С.М. Нарушения ритма сердца и проводимости в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей раннего возраста. *Анналы аритмологии.* 2012; 9 (1): 24–32.
6. Меликулов А.Х., Маглакелидзе Д.А. Возможные механизмы и стратегии профилактики фибрилляции предсердий после операций на открытом сердце. *Анналы аритмологии.* 2012; 9 (1): 13–19.
7. Jarett C., Kwame A. Postoperative Atrial Fibrillation: Role of Inflammatory Biomarkers and Use of Colchicine for Its Prevention. *Pharmacotherapy.* 2014; 34 (11): 1167–1173.
8. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы. *Анналы аритмологии.* 2014; 11 (1): 5–9. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.1.1.
9. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Эффективность статинов в профилактике фибрилляции предсердий после кардиохирургических операций. *Анналы аритмологии.* 2014; 11 (1): 14–23. DOI: 10.15275/annaritmol.2014.1.2.
10. Hung C.Y., Hsieh Y.C., Huang J.L., Lin C.H., Wu T.J. Statin Therapy for Primary Prevention of Atrial Fibrillation: Guided by CHADS2/CHA2DS2VASc Score. *Korean Circ. J.* 2014; 44 (4): 205–209.
11. Zheng H., Xue S., Hu Z.L., Shan J.G., Yang W.G. The use of statins to prevent postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta analysis of 12 studies. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014; 64 (3): 285–292.
12. Samadikhah J., Golzari S., Saberमारouf B., Karimzadeh I. Efficacy of Combination Therapy of Statin and Vitamin C in Comparison with Statin in the Prevention of Post CABG Atrial Fibrillation. *Adv. Pharm. Bull.* 2014; 4 (1): 97–100.
13. Jacob K.A., Nathoe H.M., Dieleman J.M., van Osch D., Kluijn J., van Dijk D. Inflammation in new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2014; 44 (4): 402–428. DOI: 10.1111/eci.12237.
14. Gibson P.H., Cuthbertson B.H., Rae D., El-Shafei H., Gibson G., Croal B.L., Jeffrey R.R., Buchan K.G., Hillis G.S. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new onset atrial fibrillation after coronary artery by pass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2010; 105: 186–191.
15. Kuhn E.W., Liakopoulos O.J., Stange S., Deppe A.C., Slottosch I., Choi Y.H., Wahlers T. Preoperative statin therapy in cardiac surgery: a meta-analysis of 90 000 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 45 (1): 17–26. DOI: 10.1093/ejcts/ezt181.
16. Lamm G., Auer J., Weber T., Berent R., Ng C., Eber B. Postoperative white blood cell count predicts atrial fibrillation after cardiac surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2006; 20: 51–56.
17. Chello M., Anselmi A., Spadaccio C., Patti G., Goffredo C., Di Sciascio G., Covino E. Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: 1374–1380.
18. Kimura M., Kurose I., Russell J., Granger D.N. Effects of fluvastatin on leukocyte — endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17 (8): 1521–1526. DOI: 10.1161/01.ATV.17.8.1521.
19. Scalia R., Gooszen M.E., Jones S.P. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E deficient mice. *Circulation.* 2001; 103 (21): 2598–2603. DOI: 10.1161/01.CIR.103.21.2598.
20. Ikeda U., Shimada K. Statin and monocytes. *Lancet.* 1999; 353 (9169): 2070. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)77885-5.
21. Marin F., Pascual D.A., Roldán V., Arribas J.M., Ahumada M., Tornel P.L. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 55–60. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.07.124.

278

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бокерия Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 121552, Москва, Рублёвское ш., д. 135, тел.: +7 (495) 414-77-91, e-mail: soleo2003@gmail.com

Ахобеков Альберт Амалиевич, аспирант отделения хирургического лечения интерактивной патологии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 121552, Москва, Рублёвское ш., д. 135, тел.: +7 (495) 414-78-23, e-mail: alber-t7@mail.ru

Шварц Владимир Александрович, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 121552, Москва, Рублёвское ш., д. 135, тел.: +7 (495) 414-78-94, e-mail: shvartz.va@ya.ru

Кудзоева Залина Фидаровна, младший научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 121552, Москва, Рублёвское ш., д. 135, тел.: +7 (495) 414-78-23, e-mail: zaika210@mail.ru

Одномоментное применение хирургической радиочастотной абляции и атриопластики левого предсердия при коррекциях митрального порока сердца

Цель исследования: оценить восстановление синусового ритма и предикторы его срыва после одномоментного применения хирургической радиочастотной абляции и атриопластики левого предсердия при коррекциях митрального порока сердца. **Методы:** проведено проспективное лонгитудинальное когортное исследование с историческим контролем. В основную группу вошли больные, перенесшие одномоментную коррекцию митрального клапана, хирургическую радиочастотную абляцию и атриопластику левого предсердия ($n=47$); в группу сравнения включили пациентов, перенесших только протезирование митрального клапана ($n=76$). Хирургическую радиочастотную абляцию проводили по схеме Maze-IV. Если по данным ЭхоКГ переднезадние размеры левого предсердия превышали у женщин 4,7, а у мужчин 5,2 см, то выполняли процедуру атриопластики. **Результаты:** в исследовании участвовали 123 пациента, которые были разделены на 2 группы по типу выполненных операций. У больных в основной группе (возраст $61,0 \pm 9,1$ года, из них 55% мужчин) восстановление синусового ритма в раннем послеоперационном периоде отмечено у 32 (68%) больных, но к моменту выписки цифра снизилась до 19 (40%), однако при контроле через 6 мес вновь повысилась до 37 (78%), а через 36 мес уже у 40 (85%) пациентов был зафиксирован синусовый ритм. В то же время у пациентов группы сравнения (возраст $59,0 \pm 11,0$ лет, из них 61% мужчин) в раннем послеоперационном периоде у 31 (40%) больного зарегистрировали восстановленный синусовый ритм, через 6 мес — у 11 (14%), а через 36 мес он сохранился только у 28 (37%) пациентов. Установлены предикторы рецидива фибрилляции предсердий: давность порока не более 4 лет ($p=0,017$) и давность фибрилляции предсердий не более 3 лет ($p=0,029$). **Заключение:** одномоментная коррекция митрального порока сердца, хирургическая радиочастотная абляция и атриопластика левого предсердия восстанавливают и удерживают синусовый ритм у большего числа пациентов даже с учетом предикторов рецидива фибрилляции предсердий.

279

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, атриопластика, абляция.

Для цитирования: Джошибаев С.Д., Болатбеков Б.А. Одномоментное применение хирургической радиочастотной абляции и атриопластики левого предсердия при коррекциях митрального порока сердца. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 279–285. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1323)

S.D. Joshibayev¹, B.A. Bolatbekov^{1,2}

¹ Research Clinical Center of Cardiac Surgery and Transplantation, Kazakhstan, Taraz city

² International Kazakh-Turkish University, Kazakhstan, Turkestan city

One-Stage Application of Mitral Valve Correction, Surgical Radiofrequency Ablation and Left Atrial Atrioplasty

Objective: Our aim was to evaluate sinus rhythm restoration and its failure predictors after one-stage application of surgical radiofrequency ablation, left atrial reduction and mitral valve correction. **Methods:** This is a prospective longitudinal cohort study with historical controls. Patients were divided into 2 groups according to the performed type of operation — the main group included patients undergone one-stage mitral valve correction, surgical radiofrequency ablation and left atrial atrioplasty ($n=47$); and the control group consisted of patients undergone only mitral valve correction ($n=76$). Surgical radiofrequency ablation was performed under the scheme Maze-IV. Left atrial atrioplasty procedure was performed according to echocardiography data: if in women LA antero-posterior dimensions were more than 4.7 cm and in men more than 5.2 cm. **Results:** The study included 123 patients. In the main group (age of the patients 61.0 ± 9.1 years, 55% male) sinus rhythm restoration was observed in 32 (68%) patients during the early postoperative period, but at the time of discharge it reduced to 19 (40%), but in 6 months it increased up to 37 (78%), and in 36 months sinus rhythm already was detected in 40 (85%) patients. At the same time, during the early postoperative period in the control group (patients aged 59.0 ± 11.0 years, 61% male) only 31 (40%) of patients had sinus rhythm, in 6 months it was detected in 11 (14%) cases, and in 36 months sinus rhythm — only in 28 (37%) patients. Predictors of atrial fibrillation recurrence were revealed: valve disease continuance <4 years ($p=0.017$) and atrial fibrillation history <3 years ($p=0.029$). **Conclusion:** One-stage performing of mitral valve correction, surgical radiofrequency ablation and left atrial atrioplasty restores and maintains more regular sinus rhythm, even in presence of atrial fibrillation recurrence predictors.

Key words: atrial fibrillation, atrioplasty, ablation.

(For citation): Joshibayev S.D., Bolatbekov B.A. One-Stage Application of Mitral Valve Correction, Surgical Radiofrequency Ablation and Left Atrial Atrioplasty. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 279–285. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1323)

Обоснование

При митральных пороках сердца фибрилляция предсердий (ФП) ухудшает естественное течение болезни: при появлении нерегулярных ритмов уже при минимальных физических нагрузках возникает одышка, беспокоят сердцебиения, ухудшается общее самочувствие. Ввиду этого при коррекции митрального порока сердца желательнее провести одномоментное хирургическое лечение ФП. Одним из основоположников хирургического лечения ФП является J. Cox, который определил основные постулаты методики «Лабиринт» с результативностью около 90% [1]. Однако множество осложнений (кровотечение, травматичность, удлинение времени операции и др.), возникающих при применении методики «Лабиринт», отстранили от нее большинство кардиохирургов, и принцип выполнения разрезов с помощью скальпеля был заменен на физические методы, такие как лазер, холод, радиочастота и микроволны. Тем не менее результативность физических методов составила всего 75–80% и не смогла достичь таковой оригинального метода [2]. Кроме того, в литературе существуют данные о положительной результативности применения абляционной методики, поэтому научные разработки в направлении улучшения результативности все еще продолжаются.

280

Целью нашего исследования было оценить возможности восстановления синусового ритма после одномоментного применения хирургической радиочастотной абляции (РЧА) и абляционной методики левого предсердия при коррекции митрального порока сердца, а также определить предикторы срыва восстановленного синусового ритма.

Методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное лонгитудинальное когортное исследование для оценки результата вмешательства с историческим контролем.

Критерии соответствия

Критерием включения пациентов в исследование были митральные пороки сердца с показаниями к оперативному вмешательству вне зависимости от причины заболевания митрального клапана, осложненные ФП и увеличенным левым предсердием по данным ЭхоКГ [3], а также возраст старше 18 лет.

Критерии исключения: необходимость операции реваскуляризации миокарда и оперативной коррекции других клапанов сердца, а также миксомы сердца вследствие различных гемодинамических внутрисердечных нарушений, отличающихся от митрального порока сердца.

Условия проведения

Исследование проведено в стационаре Научно-клинического центра кардиохирургии и трансплантологии (Тараз, Казахстан).

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с марта 2011 по декабрь 2014 г. Промежуточными контрольными точками были ранний послеоперационный период, момент выписки, обследование через 3–6–12–36 мес.

Описание медицинского вмешательства

Доступ к сердцу осуществляли путем передней продольной стернотомии или передней миниторакотомии

по ходу третьего межреберья с пересечением хрящевой части IV ребра. Выполняли стандартное подключение к искусственному кровообращению (восходящая аорта + обе полые вены или только правое предсердие). Доступ к митральному клапану преимущественно осуществляли через межпредсердную перегородку, и реже — через левое предсердие (ЛП) за межпредсердным валиком.

РЧА проводили при помощи аппарата Medtronic Cardioblate-68000 (Medtronic BV, США) с монополярными орошаемыми физиологическим раствором электродами. РЧА левого предсердия выполняли по схеме мини-Maze-IV [3].

Если по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) переднезадние размеры левого предсердия (ЛП) превышали у женщин 4,7, а у мужчин — 5,2 см [4], то мы также проводили абляционную методику. В нашем исследовании были использованы следующие технологии уменьшения полости ЛП: герметизация ушка ЛП изнутри двухрядным швом, парааннулярная пликация стенки ЛП по контуру основания фиброзного кольца задней створки митрального клапана, пликация площадки между правыми и левыми легочными венами (т.е. задняя стенка ЛП — вертикально). Заканчивали операцию подшиванием миокардиальных электродов для электрокардиальной стимуляции.

Лекарственное ведение после процедуры радиочастотной абляции совместно с абляционной методикой при коррекции митрального порока сердца

В первые 24 ч после операции в случае отсутствия атриоventрикулярной блокады внутривенно назначали 600–900 мг амиодарона, на следующие сутки — по 400 мг/сут до выписки, затем по 200 мг в течение 6 мес под контролем неинвазивного артериального давления (определяли стандартным методом Короткова с использованием тонометра и фонендоскопа или стетоскопа) и частоты сердечных сокращений (проводили аускультацию на верхушке сердца фонендоскопом). Если у больного имела место непереносимость (низкое артериальное давление, ночные кошмары и др.) или существовали противопоказания к приему амиодарона (заболевания щитовидной железы), то с первых суток после операции назначали β-блокатор (время приема до 36 мес), начиная с 2,5 мг и постепенно поднимая дозу до 10 мг/сут под строгим контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Оценивали следующие параметры:

- восстановление и сохранение синусового ритма в раннем послеоперационном периоде на момент выписки, через 3–6–12–36 мес;
- насколько влияет тип операции на рецидив ФП, и существует ли взаимосвязь между процедурами абляционной методики и типом проведенной РЧА с восстановленным синусовым ритмом;
- эффективность процедур абляционной методики (размеры ЛП, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолический размер ЛЖ до операции, на момент выписки и через 12 мес).

Дополнительные исходы исследования

В обеих группах анализировали послеоперационные осложнения, такие как полные атриоventрикулярные блокады и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), послеоперационная летальность, а также предикторы рецидива ФП и медикаментозную тактику (только после одномоментного применения хирургической

РЧА, атриопластики левого предсердия при коррекциях митрального порока сердца).

Методы регистрации исходов

Электрокардиограмму пациентам выполняли на устройстве HeartScreen (Innomed Inc., Венгрия) в 12 отведениях. По результатам исследования определяли источник ритма сердца.

ЭхоКГ проводили с помощью аппарата iE33 xMATRIX системы Echocardiography System (Philips, США). Оценивали переднезадние размеры ЛП, фракцию выброса и конечно-диастолический размер ЛЖ. Период наблюдения — с раннего послеоперационного до 36 мес после вмешательства.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Научно-клинического центра кардиохирургии и трансплантологии (№ 3 от 05.02.2011 г.). До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие о процедуре лечения и возможных осложнениях.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводили, поскольку отбирали пациентов согласно критериям включения.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных произведена при помощи пакета программ STATISTICA Enterprise (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) и сравнивались с использованием непарного теста для независимых выборок (критерий Стьюдента). Категориальные переменные представлены как количественные (в %) и сравнивались с применением критерия χ^2 . Т-критерий Стьюдента также был использован в случае сравнения показателей одной группы до и после лечения. Для сравнения данных двух групп с несколькими видами лечения или разными временными сроками применяли дисперсионный анализ (ANOVA). Для выявления статистической значимости между группами при анализе восстановленных синусовых ритмов применяли U-критерий Манна–Уитни.

Статистическую значимость в одной группе в динамике определяли при помощи критерия Фридмана. Повторные дисперсионные измерения были использованы для сравнения размеров ЛП, фракции выброса и конечно-диастолического размера ЛЖ до операции, на момент выписки и через 12 мес после вмешательства. Для определения фактора, влияющего на переменные, выполняли линейный анализ с помощью построения графика с осями X и Y. На этих осях располагались зависимые и независимые переменные. Статистическая значимость определялась методом простого линейного регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В исследование были включены 123 пациента: у 93 (76%) причиной возникновения митрального порока сердца был ревматизм, у 9 (7%) — инфекционный эндокардит, у 21 (17%) — дегенеративные изменения клапана.

Пациенты были разделены на 2 группы по типу выполненных оперативных вмешательств: в основную группу вошли больные, перенесшие одномоментную коррекцию митрального клапана с применением хирургической РЧА и атриопластики левого предсердия ($n = 47$). Средний возраст этих пациентов составил $61,0 \pm 9,1$ (от 49 до 72) лет, из них 26 (55%) мужчин. Среди пациентов основной группы закрытую митральную комиссуротомию перенесли 5 (10%) человек, 2 (4%) имели сахарный диабет 2-го типа (инсулинозависимая форма). В эту группу вошли пациенты, оперированные в нашем Центре с марта 2011 г., т.к. именно в тот период Центр приобрел аппарат Medtronic Cardioblade-68000, и было начато применение хирургической РЧА на открытом сердце у больных с ФП. Больные, прооперированные до указанной даты ($n = 76$), учитывая вышупомянутые критерии включения и исключения, вошли в группу сравнения. Их средний возраст составил $59,0 \pm 11,0$ (от 47 до 71) лет, из них 46 (61%) мужчин. В данной группе митральную комиссуротомию перенесли 7 (9%) пациентов, у 5 (6%) пациентов был сахарный диабет 2-го типа.

Основные результаты исследования

По результатам хирургического лечения (табл. 1) нами установлено, что больным в обеих группах операция протезирования митрального клапана проводилась чаще, чем пластические коррекции, результаты статистически зна-

281

Таблица 1. Операционные характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметры		Основная группа	Группа сравнения	p
Протезирование митрального клапана	Общее число, n (%)	32 (68)	55 (72)	0,011
	Синусовый ритм на момент выписки, n (%)	27 (84)	11 (14)	0,03
	Синусовый ритм через 6 мес, n (%)	19 (59)	7 (9)	0,026
	Синусовый ритм через 12 мес, n (%)	26 (81)	11 (14)	0,012
	Синусовый ритм через 36 мес, n (%)	30 (94)	9 (12)	0,0001
	Значение p в динамике	0,006	0,047	—
Пластика митрального клапана	Общее число	15 (22)	21 (28)	0,034
	Синусовый ритм на момент выписки, n (%)	7 (46)	4 (19)	0,041
	Синусовый ритм через 6 мес, n (%)	5 (29)	9 (43)	0,018
	Синусовый ритм через 12 мес, n (%)	9 (60)	7 (33)	0,032
	Синусовый ритм через 36 мес, n (%)	11 (73)	7 (33)	0,022
	Значение p в динамике	0,147	0,351	—

Таблица 2. Характеристики пациентов основной группы после проведенных процедур атриопластики и хирургической радиочастотной абляции

Параметры	Общее число больных	Число больных с синусовым ритмом					p
		Ранний послеоперационный период	На момент выписки	Через 6 мес	Через 12 мес	Через 36 мес	
Процедура хирургической радиочастотной абляции, n (%)	47 (100)	32 (68)	19 (40)	37 (78)	38 (81)	40 (85)	0,002
Биатриальная, n (%)	29 (62)	25 (53)	15 (32)	27 (57)	28 (59)	29 (62)	0,015
Левопредсердная, n (%)	18 (38)	7 (15)	4 (8)	10 (21)	10 (22)	11 (23)	0,223
Одномоментно проведенные процедуры атриопластики	43 (91)	31 (66)	17 (36)	35 (74)	36 (76)	38 (81)	0,041
<i>Из них:</i>							
Пликация межпредсердной перегородки и герметизация ушка левого предсердия, n (%)	27 (57)	18 (38)	10 (21)	21 (45)	22 (47)	24 (51)	0,0001
Парааннулярная редукция левого предсердия и герметизация ушка левого предсердия, n (%)	10 (21)	8 (17)	5 (11)	9 (19)	9 (19)	9 (19)	0,003
Пликация межвенозной площадки, n (%)	6 (13)	5 (11)	2 (4)	5 (11)	5 (11)	5 (11)	0,011

282

чимы ($p = 0,011$ и $p = 0,034$). При определении характера восстановленного ритма мы обнаружили, что после пластики митрального клапана восстановление синусового ритма хуже, чем при протезировании ($p = 0,001$). Также в основной группе больных с синусовым ритмом оказалось больше, чем в группе сравнения (во всех случаях $p < 0,05$). Кроме того, достигнута статистическая значимость ($p = 0,006$) при оценке восстановления синусового ритма в динамике (на момент выписки, через 6–12–36 мес) у больных сравниваемых групп.

При оценке данных (табл. 2) выявлено, что при выполнении биатриальной абляции восстановление и удержание синусового ритма было лучше, чем только при левопредсердной абляции ($p = 0,015$ и $p = 0,223$). Также из табл. 2 видно улучшение результатов восстановления синусового ритма при дополнительном проведении атриопластики вне зависимости от вида применяемой процедуры ($p = 0,0001; 0,003; 0,011$).

При анализе статистической значимости размеров ЛП и фракции выброса ЛЖ (табл. 3) до и после операции все различия между группами оказались значимы ($p < 0,05$), но при анализе в каждой группе значимость сохранилась только для основной группы ($p = 0,032$ и $p = 0,011$ для группы сравнения, соответственно), что обусловлено применением процедуры атриопластики.

Также при сравнении установлено, что при переднезаднем размере ЛП более 6,1 см лишь у 19 (25%) больных восстанавливался синусовый ритм. Кроме того, при фракции выброса ЛЖ менее 48% в первые 48 ч рецидив ФП зарегистрирован у 45 (59%) больных.

При проведении корреляционного анализа в основной группе больных между сочетанной хирургической тактикой (одномоментное применение коррекции митрального клапана, хирургической РЧА и атриопластики ЛП) и числом больных с сорвавшимся синусовым ритмом установлено статистически значимое влияние порока сердца с давностью не более 4 лет ($r = +0,81; p = 0,021$) и ФП в анамнезе давностью не более 3 лет ($r = +1,34; p = 0,035$).

У пациентов основной группы восстановление синусового ритма в раннем послеоперационном периоде отмечено в 32 (68%) случаях, но к моменту выписки оно снизилось до 19 (40%), однако при контроле через 6 мес повысилось до 37 (78%), а через 36 мес составляло уже 40 (85%) случаев ($p = 0,002$). В то же время у пациентов группы сравнения в раннем послеоперационном периоде у 31 (40%) больного был восстановленный синусовый ритм, но через 6 мес определялся только у 11 (14%), а через 36 мес — лишь у 28 (37%) пациентов ($p = 0,013$).

Увеличение числа случаев восстановления синусового ритма через 36 мес в группе сравнения, возможно,

Таблица 3. Инструментальные характеристики пациентов

Параметры	Основная группа	Группа сравнения	p	
Переднезадний размер левого предсердия, см (M ± SD)	До операции	6,2±1,1	5,5±0,7	0,001
	На момент выписки	4,6±0,6	4,9±0,5	0,033
	Через 12 мес	4,4±0,5	5,1±1,1	<0,001
	p в динамике	0,032	0,121	—
Фракция выброса левого желудочка, % (M ± SD)	До операции	50±3,2	51±3,5	<0,001
	На момент выписки	57±4,5	55±4,0	<0,001
	Через 12 мес	61±3,3	50±2,7	0,024
	p в динамике	0,011	0,240	—

связано с уменьшением полости ЛП и дальнейшим его ремоделированием, однако данное утверждение требует проведения дальнейших исследований.

Дополнительные результаты исследования

Среди осложнений в основной группе временная кардиостимуляция была применена в 8 (17%) случаях, в группе сравнения — у 11 (14%) больных, у которых синусовый ритм восстановился самостоятельно в раннем послеоперационном периоде в течение от 2 до 5 сут после операции. За период наблюдения не выявлено ни одного случая полной атриовентрикулярной блокады с необходимостью установки постоянного электрокардиостимулятора. В группе сравнения 2 (3%) пациента перенесли ОНМК с гемипарезом, который сохранялся вплоть до выписки; в основной группе признаки ОНМК не зарегистрированы. Атриопластика ЛП приводила к эффективному уменьшению полости ЛП с последующим обратным ремоделированием других полостей сердца, снижала риск тромбообразования в послеоперационном периоде.

В качестве предикторов рецидива ФП были рассмотрены возраст, фактор наличия диабета и предшествующие операции на сердце, которые не оказали воздействия на восстановление или срыв синусового ритма ($p=0,213$). Наличие сопутствующей артериальной гипертензии у 17 (31%) больных в основной группе оказало статистически значимое влияние ($p=0,025$) на рецидив ФП и срыв синусового ритма, которые купировались после адекватного ведения и приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

При назначении β -блокаторов восстановление синусового ритма в основной группе в первые 6 мес отмечено у 39 (83%) пациентов, тогда как при приеме амиодарона восстановление синусового ритма к периоду 6 мес после вмешательства было зарегистрировано лишь в 15 (32%) случаях ($p=0,037$). Средний период приема амиодарона был равен $4,0 \pm 2,7$ мес, средний прием β -блокаторов — $24,0 \pm 6,9$ мес.

Летальность в основной группе составила 4% (2 больных). Причины смерти: острое нарушение ритма сердца по типу желудочковой парасистолии на фоне ношения временного электрокардиостимулятора и желудочковой экстрасистолии и острая сердечная недостаточность. В группе сравнения умерло 4 (5%) больных: 3 (4%) — от острой сердечной недостаточности и 1 (1%) — от кровотечения.

Обсуждение

Наши результаты показали, что одномоментное применение хирургической РЧА и атриопластики у пациентов, перенесших операцию митрального клапана, связано с более высоким восстановлением синусового ритма и более низкой частотой рецидивов ФП по сравнению с пациентами, перенесшими только коррекцию митрального клапана.

Одним из первых исследователей, выполнивших РЧА, был А. Patwardan. Он использовал микробиполярную коагуляцию при коррекциях митрального клапана с результатом восстановления синусового ритма около 80% [5]. N. Sie описал результаты 122 пациентов с последующим трехлетним наблюдением и отметил восстановление синусового ритма у 78% из них [6]. В. Chiappini после РЧА у 40 больных с 1,5-годовым наблюдением отметил восстановление синусового ритма у 88% [7]. Эти хорошие результаты были опровергнуты W.P. Beukema, который в

своем исследовании среди 285 пациентов с наблюдением 1, 3 и 5 лет выявил свободу от ФП лишь у 69, 58 и 55% больных, соответственно [8]. Ulrich O. von Opell и соавт., используя такой же аппарат, как и мы, опубликовали результаты своего исследования [9] с восстановлением синусового ритма до 75% случаев. Восстановление синусового ритма связано с использованием орошаемых охлажденных электродов, которые за счет охлаждения ткани ЛП создают более трансмуральное поражение с меньшим риском повреждения окружающих тканей (например, пищевода). Кроме того, на наш взгляд, это увеличение числа восстановленных синусовых ритмов связано с проведением процедур, уменьшающих полость и размеры ЛП (т.е. процедуры атриопластики), которые создают предпосылки для восстановления предсердной фазы сокращения. L.C. Maroto [3], W.P. Beukema [8], A.M. Gillinov и соавт. [10] и G.A. Abdul [11] в своих работах указывали размер ЛП в качестве основного предиктора рецидива ФП в раннем и позднем послеоперационном периоде. M.C. Chen [12] показал, что конверсия синусового ритма была значительно ниже у пациентов с предоперационным размером ЛП больше 56,8 мм или продолжительностью ФП более 66 мес. С. Kasemsarn [13] также выявил, что РЧА была эффективным вариантом лечения ФП при одновременной коррекции митрального клапана только в случае, если размер ЛА составлял менее 50 мм.

Биатриальная хирургическая РЧА более эффективна при восстановлении и сохранении синусового ритма. S.D. Barnett и соавт. [14] в метаанализе результатов лечения 5885 пациентов показали более лучшие результаты при биатриальной аблации, чем при только левопредсердной аблации. Тем не менее K. Khargui и соавт. [15] рассмотрели 48 ретроспективных исследований, включивших 3832 пациентов, и не обнаружили никакого существенного влияния биатриальной и только левопредсердной аблации на восстановление синусового ритма. Также J. Wang и соавт. [16] после проспективного рандомизированного исследования, продолжавшегося в течение 28 мес, не определили никаких различий при использовании левопредсердной + кавотрикуспидальной аблации сравнительно с биатриальным методом аблации. Улучшение после биатриальной аблации может быть связано с применением орошаемого электрода и сопутствующей атриопластики.

Одновременное применение хирургической РЧА и атриопластики при коррекциях митрального клапана не увеличивает необходимости в имплантации постоянного пейсмейкера. A. Gilinov [10], S. Prasad [17], S. Gaynor [18] в своих исследованиях указывают на наличие слабости синусового узла после хирургической РЧА с необходимостью имплантации постоянного кардиостимулятора в 6–23% случаев.

Наше исследование показало, что после протезирования митрального клапана восстановление синусового ритма составило 71%, а через 3 года оно было равно 81%, в то время как T.G. Mesana [19] описал результаты собственных исследований, где указал, что восстановление и сохранение синусового ритма было больше у пациентов после пластики митрального клапана.

В качестве предикторов рецидива ФП нами были определены размеры ЛП более 6,1 см, фракция выброса менее 48%, давность порока сердца не более 4 лет и давность ФП не более 3 лет. В то же время возраст и предыдущие операции на сердце не оказали статистического воздействия на восстановление и удержание синусового ритма. В литературе встречается немало исследо-

ваний, посвященных выявлению предикторов рецидива ФП после хирургической радиочастотной абляции. Так, L.C. Maroto [3] в своих исследованиях показал, что возраст, длительность ФП, фракция выброса ЛЖ и ранние послеоперационные нарушения ритма влияют на срыв синусового ритма, тем самым являясь предикторами рецидива ФП после операции хирургической РЧА. J. Seiler и соавт. [20] обнаружили, что жидкостная нагрузка на ЛП является фактором риска срыва синусового ритма. А.М. Gillinov в своих работах [10] выявил, что возраст и размер ЛП служат предикторами рецидива ФП, тогда как старший возраст и увеличенное ЛП при постоянных формах ФП вызывают глубокие структурные анатомо-гистологические и электрофизиологические необратимые изменения, что ставит под сомнение успех методики «Лабиринт». W.P. Beukema и соавт. [8] в качестве предикторов рецидива ФП также указали увеличенное ЛП, длительность и тип ФП, а, кроме того, они установили влияние размера Р-волны на ЭКГ. В своем исследовании мы не учитывали Р-волну по данным ЭКГ, т.к. показатели были оценочно низкими, а также скорость записи на пленках варьировала в разных значениях, что затрудняло проведение статистического анализа. В то же время R.C. Bakker и соавт. [21] определили влияние повышенных цифр креатинина на снижение возможностей сохранения синусового ритма; они связывали это с дисфункцией почек из-за гипертонии и диабета, но в исследовании фактор наличия диабета не оказал статистического влияния. Мультивариантный анализ, проведенный А.Ш. Ревивили с колл. [22], позволил определить в качестве предикторов срыва синусового ритма после РЧА длительность ФП более 6 лет, уменьшение фракции выброса левого желудочка, превалирующую недостаточность митрального клапана, а также артериальную гипертензию, которая в нашем исследовании была кофактором рецидива ФП в ранние сроки после операции, но в поздние сроки при назначении гипотензивных препаратов удавалось удерживать синусовый ритм.

Краткие практические рекомендации

Факторы риска не являются константами: при увеличенных размерах ЛП рекомендуются объем редуцирующие операции; при длительной давности порока митрального клапана и ФП показан длительный прием β -блокаторов, который увеличивает возможности восстановления и сохранения синусового ритма. Также рекомендуются контроль и адекватное ведение пациентов с артериальной гипертензией.

Ограничения исследования

В исследование были включены пациенты только с митральными пороками сердца, тогда как комбинированные пороки, такие как органические аортальные и трикуспидальные пороки сердца, а также комбинация с ишемической болезнью сердца, требуют более детального исследования. Кроме того, было бы интересно сравнить результаты с катетерной РЧА и биполярной техникой, но т.к. до настоящего времени они не используются в клинической практике, их возможности пока только обсуждаются.

Заключение

Одномоментное применение при коррекции митрального порока сердца хирургической радиочастотной абляции и атриопластики левого предсердия восстанавливает и удерживает синусовый ритм у большего числа больных даже с учетом предикторов рецидива фибрилляции предсердий.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Ревивили А.Ш., Оганов Р.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2010; 59: 53–77.
2. Cox J.L., Ad N. Stroke prevention as an indication for the Maze procedure in the treatment of atrial fibrillation. *Semin. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2000; 12: 56–62.
3. Maroto L.C., Manuel C., Jacobo A. Early recurrence is a predictor of late failure in surgical ablation of atrial fibrillation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 12 (5): 681–686.
4. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. Centers for Disease Control and Prevention. Atrial fibrillation fact sheet. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiography*. 2006; 7 (3): 79–108. URL: http://www.cdc.gov/DHDSP/library/pdfs/fs_atrial_fibrillation.pdf (Available: 30.09.2010).
5. Patwardhan A.M., Dave H.H., Tamhane A.A., Pandit S.P. Intraoperative radiofrequency micro bipolar coagulation to replace incisions of maze III procedure for correcting atrial fibrillation in patients with rheumatic valvular disease. *Eur. J. Cardiothor. Surg.* 1997; 12: 627–633.
6. Sie H.T., Beukema W.P., Anand R., Misier R. Radiofrequency modified maze in patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 122 (2): 249–256.
7. Chiappini B., Martin-Suarez S., Lo Forte A. Cox/Maze III operation versus radiofrequency ablation for the surgical treatment of atrial fibrillation: a comparative study. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 87–92.
8. Beukema W.P., Sie H.T., Misier A.R. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34 (4): 771–775.
9. Ulrich O. von Opper U.O., Masani N., O'Callaghan P., Wheeler R. Mitral valve surgery plus concomitant atrial fibrillation ablation is superior to mitral valve surgery alone with an intensive rhythm control strategy. *Eur. J. Cardiothor. Surg.* 2009; 35: 641–650.
10. Gillinov A.M., Bhavani S., Blackstone E.H. Surgery for permanent atrial fibrillation: impact of patient factors and lesion set. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82: 502–514.
11. Abdul G.A., Zahur H., Mohd L.W., Reyaz A.L. Early atrial fibrillation after valve replacement surgery for rheumatic heart diseases. *Saudi J. Health Sci.* 2013; 2 (1): 9–13.
12. Chen M.C., Chang J.P., Guo G.B., Chang H.W. Atrial size reduction as a predictor of the success of radiofrequency maze procedure for chronic atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12 (8): 867–874.
13. Kasemsarn C., Lerdsoomboon P., Sungkahaphong V., Chotivatanapong T. Left atrial reduction in modified maze procedure with concomitant mitral surgery. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2014; 22 (4): 421–429. Doi: 10.1177/0218492313492438.

14. Barnett S.D., Ad N. Surgical ablation as treatment for the elimination of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 1029–1035.
15. Khargui K., Hutten B.A., Lemke B., Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation: a systematic review. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 27: 258–265.
16. Wang J., Meng X., Li H. Prospective randomized comparison of left atrial or biatrial radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 35: 116–122.
17. Prasad S.M., Maniar H.S., Camillo C.J., Schuessler R.B. The Cox Maze III procedure for atrial fibrillation: long term efficacy in patients undergoing lone versus concomitant procedures. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 1822–1828.
18. Gaynor S.L., Schuessler R.B., Bailey M.S., Ishii Y. Surgical treatment of atrial fibrillation: Predictors of late recurrence. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129 (1): 104–111.
19. Mesana T.G., Kulik A., Ruel M., Hendry P., Masters R., Rubens F.D., Bedard P., Lam B.K. Combined atrial fibrillation ablation with mitral valve surgery. *J. Heart Valve Dis.* 2006; 15 (4): 515–520.
20. Seiler J., Steven D., Inada K. The effect of open irrigated radiofrequency ablation of atrial fibrillation on left atrial pressure and B-type Natriuretic Peptide. *Pacin. Clin. Electrophysiol.* 2013; 10 (11): 79–85.
21. Bakker R.A., Akin S., Rizopoulos D. Results of clinical application of the modified maze procedure as concomitant surgery. *Int. Cardiovasc. Thor. Surg.* 2013; 16: 151–157.
22. Ревишвили А.Ш., Нардая Ш.Г., Рзаев Ф.Г. Электрофизиологические и клинические предикторы эффективности радиочастотной аблации легочных вен и левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии.* 2014; 11 (1): 46–53.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Джошибаев Сейтхан Джошибаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-клинического центра кардиохирургии и трансплантологии

Адрес: 080000, Республика Казахстан, Тараз, ул. Абая, д. 196/1, **тел.:** +7 (7262) 54-28-00, **e-mail:** dseit@list.ru

Болатбеков Берик Алмабекович, врач-кардиохирург, старший научный сотрудник кардиохирургического отделения Научно-клинического центра кардиохирургии и трансплантологии, докторант международного казахско-турецкого университета

Адрес: 080000, Республика Казахстан, Тараз, ул. Абая, д. 196/1, **тел.:** +7 (7262) 54-28-00, **e-mail:** bekamaika@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России

Приведены результаты широкого анализа ситуации с распространением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как в глобальном контексте, так и в российских реалиях. Представлены оригинальные данные, свидетельствующие о снижении смертности от ССЗ и вклада болезней этой группы в общий показатель смертности в мире и в большей мере в развитых странах. Проанализированы системные причины продолжающейся в России эпидемии ССЗ. На основании объективных данных показано, что таковыми являются недостаточные затраты на лечение больных ССЗ и критически малое финансирование профилактических программ. Нерациональное субсидирование регионов с использованием этих средств (без учета потребности, определяемой уровнем смертности от ССЗ) лишь усугубляет проблему. Путем моделирования отмечена «средняя» эффективность российской системы здравоохранения по снижению смертности от ССЗ. Рассмотрены сценарии развития ситуации с ССЗ в России. В контексте инновационного сценария проанализированы преимущества технологического прогнозирования и, в частности, обобщены основные направления развития науки и технологий в сфере здравоохранения (по данным Прогноза научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 г.), способные решить ряд задач, связанных с прекращением эпидемии ССЗ в России.

286

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, приоритеты, государство, финансирование, технологическое прогнозирование.

(Для цитирования: Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 286–299. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1324)

Долгосрочные приоритеты развития здравоохранения в России

В соответствии с Концепцией долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года, стратегической целью государства является «достижение уровня экономического и социального развития, соответствующего статусу России как ведущей мировой державы XXI века» [1]. Это означает, что в перспективе ближайших 5–7 лет приоритетами развития здравоохранения в России были и остаются распространение стандартов здорового образа жизни,

внедрение социально ориентированных инновационных технологий, решение проблем кадрового обеспечения [1]. В долгосрочном периоде на первый план выдвинутся «улучшение качества социальной среды и здоровья нации, выход на стабильные демографические показатели и повышение продолжительности жизни; ускоренное развитие человеческого потенциала, выход на стандарты обеспечения услугами образования и здравоохранения, характерные для развитых стран» [1].

Очевидно, что реализация этих задач невозможна без модернизации здравоохранения, которое, как справедливо отмечается в Концепции, значительно отстает

R.T. Saygitov, A.A. Chulok

National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russian Federation

Cardiovascular Diseases in the Context of Russia's Long-Term Socio-Economic Development Priorities

The paper presents results of a comprehensive analysis of the cardiovascular diseases (CVD) situation, both in the global and Russian contexts. It introduces original data illustrating the declining mortality rate from CVD, and the diminishing contribution of these diseases to overall mortality rate — globally and, to a larger extent, in developed countries. The paper also analyses the reasons for continuing CVD epidemic in Russia. Based on factual evidence, it argues that those include insufficient expenditures on treating CVD patients, and critically inadequate funding of prevention programmes. Unsatisfactory use of these funds to subsidise Russian regions (without taking into account their actual needs determined by the CVD mortality rate) only makes the problem worse. Through modelling, «average» efficiency of the Russian health care system in reducing CVD mortality was revealed. The paper describes various scenarios for future development of the Russian CVD situation. In the context of innovation-based scenario, the advantages of technological foresight are analysed; specifically, the authors summarise major S&T development trends in the health sector (using data of the Russian S&T Foresight 2030), which could significantly contribute to stopping the CVD epidemic in Russia.

Key words: cardiovascular diseases, priorities, government, funding, technological foresight.

(For citation: Saygitov R.T., Chulok A.A. Cardiovascular Diseases in the Context of Russia's Long-Term Socio-Economic Development Priorities. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 286–299. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1324)

по своему уровню развития от такого развитых стран, причем это отставание существенно выше, чем в других секторах отечественной экономики [1]. В современных условиях краеугольным камнем развития является финансовая обеспеченность мероприятий системы. Ожидается, что к 2020 г. общие расходы на российское здравоохранение (государственные и частные) достигнут 6,7–7% в объеме валового внутреннего продукта (ВВП), а в расчете по паритету покупательной способности — 13–14% (сегодня это около 6% в сравнении с 9–12% в большинстве развитых стран мира!) [1].

Одновременно с увеличением объемов финансирования государство выдвигает жесткие требования по повышению эффективности расходования этих средств, что, как ожидается, должно привести к ряду позитивных эффектов: снижению к 2020 г. смертности от болезней системы кровообращения на 40%, от внешних причин — вдвое, младенческой и материнской смертности — до уровня развитых стран, заболеваемости социально значимыми болезнями — на 50% [1]. Кроме того, планируется увеличение объема амбулаторной и в первую очередь профилактической помощи на 30%, полное удовлетворение потребности населения в высокотехнологичной медицинской помощи, а пожилого населения страны, при необходимости, — в постоянном постороннем уходе; преодоление инфраструктурной отсталости служб здравоохранения; снятие существующих институциональных ограничений [1].

Насколько реалистичны эти ожидания? Доступен ли отечественному здравоохранению весь необходимый комплекс инструментов — институциональных, финансовых, научных, кадровых — для снижения, к примеру, смертности от болезней системы кровообращения в 1,4 раза [с 835,5 на 100 тыс. населения в 2008 (год опубликования Концепции) до ожидаемых ~500 на 100 тыс. населения в 2020 г.]? Существуют ли в мировой истории примеры столь существенного снижения смертности от этих причин в течение 12–15 лет? Каковы системные барьеры для внедрения лучшего мирового опыта в России?

Анализ, проведенный в данной статье, показывает, что ответы на многие вопросы связаны не только с выбранными долгосрочными приоритетами развития здравоохранения, но и с самими принципами и подходами к такому выбору. Для решения подобных комплексных задач, сопряженных с множественностью сценариев развития, неопределенностью внешней среды, большим числом участников инновационных процессов и высоким значением для безопасности страны, мировая практика предлагает использовать методологию форсайта (англ. *foresight* — видение будущего) [2]. Так, например, в Великобритании форсайт приоритетов развития здравоохранения и внедрение полученных результатов в практику успешно проводится на протяжении уже многих лет [3, 4]. Примером форсайта российских приоритетов развития, в т.ч. в сфере медицины и здравоохранения, является Прогноз научно-технологического развития Российской Федерации на период до 2030 г. [5], утвержденный Председателем Правительства Российской Федерации (№ ДМ-П8-5 от 3 января 2014 г.).

Сердечно-сосудистые заболевания — глобальные тренды

ССЗ на протяжении последнего полувека остаются существенной проблемой здравоохранения стран со средним и высоким уровнем экономического развития. Глобальная социальная и экономическая актуальность ССЗ в прошлом определялась как минимум тремя факторами:

- высокой смертностью населения развитых и развивающихся стран от ССЗ;
- сохранением весомого вклада ССЗ в показатель общей смертности;
- большим числом лет, прожитых населением в состоянии частичной или полной нетрудоспособности по причине ССЗ.

Однако следует признать, что за последние три десятилетия ситуация в развитых странах изменилась кардинально. Так, значительному числу стран мирового сообщества в период с 80-х гг. прошлого века по настоящее

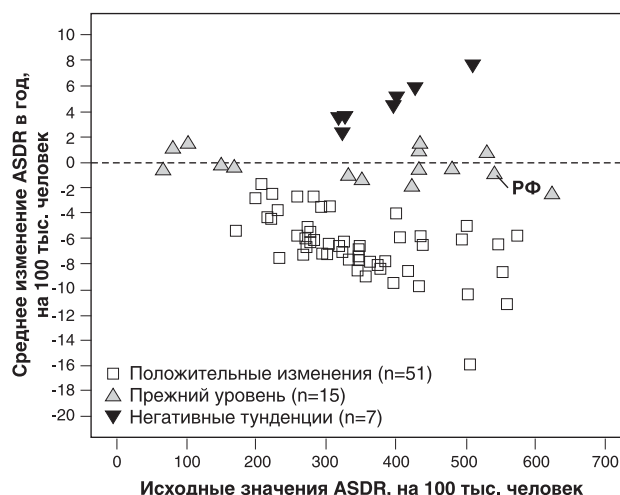


Рис. 1. Изменение (в период с 1980 по 2010 гг.) значений стандартизованного показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в странах-участницах ВОЗ.

Примечание. Здесь и на последующих рисунках представлены расчеты, выполненные авторами. Источник данных: WHO Mortality Database. URL: <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms> (доступ от 01.02.14). База данных содержит информацию об уровне смертности в 134 странах и территориальных образованиях (доступное для анализа временное окно — 1979–2010 гг.). Исходные данные о смертности по причине болезней системы кровообращения (min — 1979 г., max — 1998 г.) и их изменение в последующем (Me — 28 лет; min — 10 лет, max — 31 год) были доступны для 73 стран. Расчет среднегодового изменения значений ASDR (age-standardized death rate) выполнен путем деления разницы исходных и конечных значений показателя на величину временного интервала, для которого были представлены данные. Например, для Российской Федерации исходный уровень смертности от ССЗ был известен для 1980 г. (540,5 на 100 тыс. населения), конечный — для 2009 г. (515,4 на 100 тыс. населения). За этот период (29 лет) снижение ASDR составило 25,1 на 100 тыс. населения, или в среднем 0,87 на 100 тыс. населения в год (25,1/29). ASDR — показатель смертности, взвешенный с учетом возрастной структуры населения государства по отношению к условно стандартной популяции мира.

¹ Расчеты авторов. Подробнее см. разд. «Системные причины эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний».

² В качестве ориентира взят уровень стандартизованного с учетом возрастной структуры населения показателя смертности от ССЗ в 1980 г. (или в ближайший год) выше медианного значения для стран-участниц ВОЗ, включенных в анализ. Источник данных: WHO Mortality Database. URL: <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms> (дата обращения: 01.02.14).

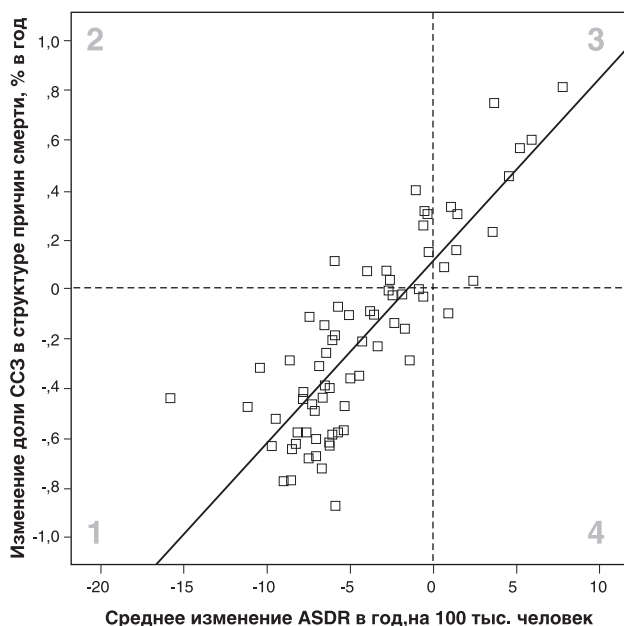


Рис. 2. Изменение доли сердечно-сосудистых заболеваний в структуре причин общей смертности населения стран-участниц ВОЗ ($n=73$).

288 *Примечание.* Долю ССЗ в структуре причин смерти населения определяли по формуле: $(ASDR_{ССЗ} / ASDR_{общая}) \times 100\%$. Принцип расчета среднего ежегодного изменения значений показателей приведен в Примечании к рис. 1. Объясненная дисперсия изменения доли ССЗ в связи с изменением смертности от этих причин (R^2) составила 0,704. Квадрант 1 — снижение смертности от ССЗ и доли случаев смерти от этих причин (51 страна — лучшие практики борьбы с эпидемией ССЗ), квадранты 2 и 4 — небольшое снижение смертности от ССЗ с сохранением или незначительными изменениями доли случаев смерти от этих причин (11 стран, включая Россию; вывод — эпидемия ССЗ сохраняется), квадрант 3 — увеличение смертности от ССЗ параллельно с увеличением доли случаев смерти от этих причин (11 стран; вывод — эпидемия нарастает).

время удалось добиться существенного снижения смертности от ССЗ (рис. 1). В числе лидеров — Израиль (-74%), Австралия и Англия (-68%), Ирландия и Япония (-67%) — лучшие практики системы здравоохранения, изучение и последовательное применение опыта которых крайне важны для мирового сообщества. В то же время высокая смертность от ССЗ (>350 на 100 тыс. населения²) сохраняется как минимум в 15 странах мира — участницах ВОЗ, 10 из которых — бывшие республики Советского Союза. Критические уровни смертности от ССЗ в этих странах (в т.ч. и в России) сохраняются или даже нарастают на протяжении уже нескольких десятилетий.

Снижение уровня смертности от ССЗ без изменения структуры причин общей смертности населения можно было бы признать лишь половиной успеха. Соразмерное снижение смертности от ССЗ, онкологических и инфекционных заболеваний, дорожно-транспортных происшествий, а также младенческой смертности явилось бы интегральным отражением роста благосостояния населения стран и/или эффективности современных форм

здравоохранения, а не итогом целенаправленной борьбы с эпидемией ССЗ. Однако можно констатировать общемировую тенденцию параллельного вместе со снижением смертности от ССЗ уменьшения доли заболеваний этой группы в структуре причин общей смертности (рис. 2).

Известно, что глобальное бремя ССЗ определяется не только смертностью и потерянными в связи с преждевременной смертью годами жизни. Ключевым индикатором глобального бремени ССЗ является также и число лет, прожитых в состоянии частичной или полной нетрудоспособности (Years Lost due to Disability, YLD³). По общемировым оценкам, в 2010 г. ССЗ определяли 2,8% общего бремени регистрируемых болезней, патологических состояний и травм [6]. Больше бремя определяли боль в пояснице (10,7%), тяжелые депрессивные расстройства (8,1%), хронические респираторные заболевания (6,3%), железодефицитная анемия (5,5%), а также психические и социально-значимые инфекционные болезни (ВИЧ-инфекции, туберкулез, вирусные гепатиты) [6]. В развитых странах [члены Европейского союза (ЕС), и Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР); всего 40 стран] доля бремени, определяемого ССЗ, в 2010 г. была еще более высокой, в среднем составив 4,1% (варьируя от 2,1% в Турции до 7,2% в Латвии). В России в том же году число лет, прожитых в состоянии нетрудоспособности по причине ССЗ, составило 4,8% от общего бремени болезней, патологических состояний и травм⁴.

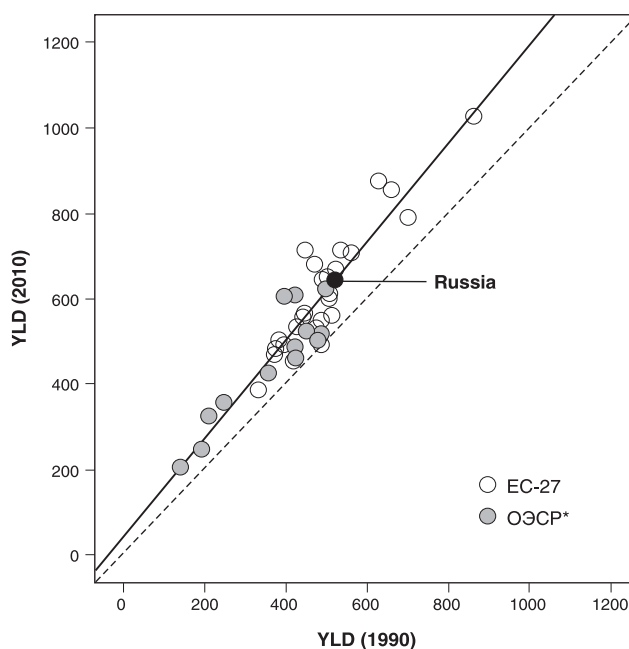


Рис. 3. Изменение числа лет, прожитых в состоянии нетрудоспособности по причине сердечно-сосудистых заболеваний (на 100 тыс. населения), на примере развитых стран.

Примечание. Бремя ССЗ в единицах YLD (годы, прожитые в состоянии нетрудоспособности, на 100 тыс. населения) оценено с использованием данных, доступных на <http://www.healthdata.org/gbd/data> (дата обращения: 27.05.2014). * — без учета стран-членов ЕС (всего 13 стран ОЭСР). Штрих-линия соответствует стабильным на протяжении исследуемого периода (с 1990 по 2010 гг.) значениям YLD.

³ YLD — показатель бремени болезней, выраженный в числе лет, прожитых в состоянии нетрудоспособности с поправкой на коэффициент нетрудоспособности [диапазон значений от 0 (полное здоровье) до 1 (смерть)], отражающий тяжесть инвалидизирующего состояния.

⁴ Здесь и далее: оценка бремени болезней в единицах YLD для развитых стран основана на результатах собственного исследования. Суммарные данные представлены в виде медианных значений. Источник данных: URL: <http://www.healthdata.org/gbd/data> (дата обращения: 27.05.2014).

Анализ динамики значений YLD показывает, что в период с 1990 по 2010 г. глобальное бремя болезней в единицах YLD (в расчете на 100 тыс. населения) увеличилось на 2,5%, бремя, связанное с ССЗ — на 17,7% [6]. В развитых странах негативная динамика значений показателя в период с 1990 по 2010 г. была еще более заметной. В частности, число лет, прожитых в состоянии частичной или полной нетрудоспособности, в среднем увеличилось на 7,7%, по причине ССЗ — на 25,1%. В России изменение значений этого показателя было соразмерным: общее бремя болезней увеличилось на 8%, связанное с ССЗ — на 23,9% (рис. 3).

Таким образом, можно констатировать, что наряду со снижением смертности от ССЗ и вклада болезней этой группы в общий показатель смертности в мире и в большей мере в развитых странах произошло существенное увеличение числа лет, проживаемых больными ССЗ в состоянии нетрудоспособности. Причиной этого видится увеличение эффективности лечения и его доступности, последнее — на фоне увеличения затрат на здравоохранение (главным образом на стационарное лечение больных ССЗ).

Достижение предельной эффективности здравоохранения — слабые сигналы

Наряду с общими тенденциями, описанными выше, в последнее десятилетие в развитых странах все отчетливее стали проявляться признаки замедления или даже прекращения тренда снижения смертности от ССЗ и, в частности, от ишемической болезни сердца (ИБС). В пользу этого свидетельствуют данные ряда национальных исследований [7–9]. Можно сделать предположение, что развитые страны непосредственно подошли к пределу эффективности известных в настоящее время (и инновационных в прошлом) и интегрированных в практическое здравоохранение институциональных и технологических решений (рис. 4).

Опыт показывает, что истощение эффективности одних идей, продуктов и технологий, компенсируется непрекращающимся внедрением новаций следующего поколения. Отражением этого инновационного⁵ континуума (непрерывной смены одних институциональных / технологических решений другими, их агрегирование при сохранении эффективности решений предыдущих поколений) на примере ССЗ является длительное, на протяжении десятилетий, снижение в развитых странах смертности от этих причин [7–9]. Вместе с тем замедление этого тренда, скорее всего, является признаком истощения инновационного ресурса существующих технологий для практического здравоохранения развитых стран. Если эта тенденция сохранится, можно не сомневаться, что в будущем с данной проблемой столкнется и отечественное здравоохранение.

Пока России, и это можно констатировать со всей очевидностью, недостает реализации уже известных институциональных и технологических решений, применение которых привело бы почти к трехкратному, по примеру развитых стран, снижению смертности от ССЗ.

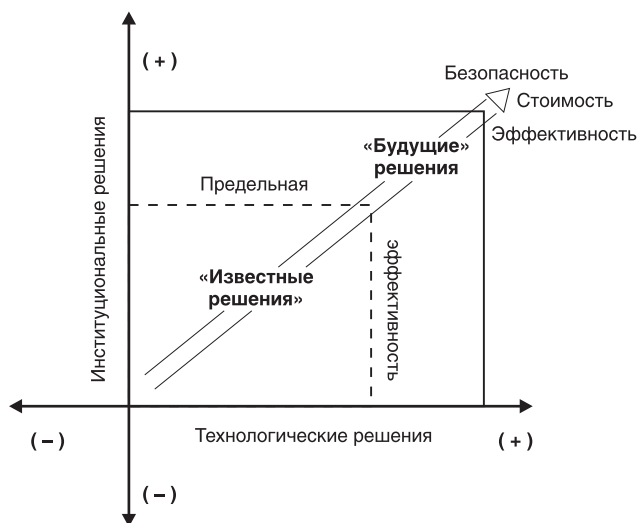


Рис. 4. Инновационный континуум в контексте предельной эффективности институциональных и технологических решений, реализуемых в здравоохранении.

Примечание. (-)/(+) — отрицательные / положительные эффекты, связанные с безопасностью, эффективностью и/или стоимостью внедрения институциональных и/или технологических решений (инновационных идей, продуктов и технологий/процедур).

Можно ли форсировать достижение этого результата, принимая во внимание, что развитым странам для сопоставимого снижения смертности от ССЗ потребовалось от 20 до 30 лет? Решение этой задачи определяется двумя факторами: а) развитием рынка инновационных медицинских технологий (как национального, так и глобального); б) функционированием национальной (государственной в кооперации с независимыми участниками) системы разработки, мониторинга и оценки медицинских технологий. Формирование и развитие такой системы станет залогом обоснованного внедрения наилучших доступных инновационных медицинских технологий, экономии государственных средств, выделяемых на здравоохранение, предупредит необоснованное удорожание медицинских услуг и таким образом сделает высокотехнологичную медицинскую помощь более доступной для широких слоев населения.

Каковы же критерии определения «плато эффективности» соответствующих технологий, и какие инструменты позволят выстроить слаженно работающую систему технологического прогнозирования на отраслевом уровне? Ряд значимых шагов в этом направлении уже сделан: формируется национальная система технологического прогнозирования (согласно Указу Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 596 «О долгосрочной государственной экономической политике», п. 2, д); создана Межведомственная комиссия по технологическому прогнозированию Президиума Совета при Президенте Российской Федерации по модернизации экономики и инновационному развитию России (протокол № 1 от 17 декабря 2013 г.); ряд министерств начинают обсуждать необходимость формирования системы технологического прогнози-

⁵ Существуют разные формулировки термина «инновационный». В настоящей статье, учитывая контекст целей и задач здравоохранения, мы исходим из того, что инновационными могут считаться новые или усовершенствованные идеи, медицинские продукты (услуги) или технологии (процедуры), внедрение которых может обеспечить рост эффективности системы. Оценка эффективности выносится по результатам коллективного экспертного суждения, основанного на доказательствах. С позиции частной компании инновационными могут считаться новые или усовершенствованные идеи, продукты (услуги) или технологии (процедуры), которые могут быть реализованы без привязки к их социальной роли.

вания и ее элементов на отраслевом уровне (например, формирование отраслевых критических технологий). Логичным завершением перечисленных выше шагов стало принятие в июне 2014 г. федерального закона № 172-ФЗ «О стратегическом планировании в Российской Федерации», в котором в т.ч. определены роль и содержание отраслевых документов стратегического планирования (ст. 19).

Сердечно-сосудистые заболевания как угроза для России

С 2008 г. заболеваемость ССЗ в России (как общая, так и впервые выявленные случаи) находится на максимальном уровне за все время ведения государственной статистики по болезням этой группы (рис. 5). С одной стороны, представленные данные можно рассматривать в качестве примера стабилизации ситуации по ССЗ, связав их с результатами государственных усилий по прекращению губительных тенденций, представляющих в долгосрочной перспективе угрозу национальной безопасности. Отражением этих усилий отчасти можно считать факт существенного увеличения в последние годы затрат на здравоохранение и, в частности, на лечение больных ССЗ [10]. Однако увеличение финансирования здравоохранения, как ни странно, не сопровождалось снижением распространенности в России высокого артериального давления (АД) [11], ожирения [11, 12], курения [13], объемов потребления алкоголя [14]. Вследствие этих причин гипотеза о стабилизации заболеваемости ССЗ в России пока не имеет объективных оснований. По всей видимости, мы являемся свидетелями достижения пиковых значений этого показателя на фоне популяционной нагрузки, обусловленной сохраняющимся уровнем распространенности ключевых факторов сердечно-сосудистого риска.

Уровень смертности от ССЗ и вклад заболеваний этой группы в общий показатель смертности в России за последние 30 лет практически не изменились (см. рис. 1, 2). Однако это только в среднем. Повременной анализ демонстрирует, что изменение смертности

от ИБС и инсульта в России было волнообразным с двумя выраженными пиками: в 1993–1995 и 2002–2005 гг. [15]. Несмотря на эту нелинейную динамику значений смертности от ССЗ, Минздравом РФ прогнозируется ее линейное снижение до уровня 622,4 случая на 100 тыс. населения в 2020 г., или на 18,4% в течение 8 лет, начиная с 2013 г. [16]. Для сравнения, еще в период с 1980–1981 по 1988–1989 г. (т.е. опять же, за 8 лет) странам Западной Европы ($n=9$), а также США, Канаде, Израилю, Австралии, Японии удалось добиться снижения смертности от ССЗ в среднем на 28,8% (минимально — на 19,3% — в Голландии; максимально — на 43,6% — в Японии)⁶. В связи с этим можно констатировать, что мы явно недооцениваем имеющиеся в нашем распоряжении организационные, финансовые и научные ресурсы. Более того, заявленные целевые значения более чем вдвое ниже того уровня снижения смертности от ССЗ, которое было обозначено в Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации до 2020 г. Как уже отмечалось выше, в соответствии с этим стратегическим документом планировалось добиться снижения смертности от болезней системы кровообращения на 40%, или (по оценкам на год принятия Концепции) до ~500 случаев на 100 тыс. населения [1]. Любопытен также и тот факт, что снижение смертности от ССЗ до уровня 622,4 случая на 100 тыс. населения к 2020 г. в версии госпрограммы «Развитие здравоохранения» от 2012 г. прогнозировалось только для оптимистичного сценария, подразумевавшего увеличение федерального финансирования здравоохранения вдвое. В версии госпрограммы от 15.04.2014 г. приведенные значения смертности от ССЗ были окончательно закреплены уже как целевые, хотя федеральные затраты на здравоохранение существенно не изменились. Эти расхождения в ожиданиях — еще один аргумент в пользу необходимости кардинальной модернизации отраслевой системы прогнозирования.

⁶ Рассчитано на основании данных WHO Mortality Database. URL: <http://apps.who.int/healthinfo/statistics/mortality/whodpms> (дата обращения: 01.02.14).

290



Рис. 5. Заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в России (данные за 1990–2012 гг.).

Примечание. Источник: Федеральная служба государственной статистики. URL: <http://www.gks.ru/>

**«Экономика» сердечно-сосудистых заболеваний:
сравнительный анализ**

Очевидно, что глобальное внимание к ССЗ определяется не только социальными факторами. Эпидемия ССЗ является причиной колоссальных затрат систем здравоохранения государств по всему миру. Значительны также и экономические потери, связанные с недопроизводством ВВП по причине преждевременной (в трудоспособном возрасте) смертности, заболеваемости и инвалидизации населения вследствие ССЗ. Согласно оценкам российских исследователей, затраты отечественного здравоохранения на больных ССЗ (отчисления на оплату амбулаторных посещений, вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций, медикаментозного обеспечения) в период с 2006 по 2009 г. увеличились со 121,3 до 229,5 млрд руб., или на 89% [10]. Расчет в постоянных ценах 2006 г.⁷ демонстрирует, однако, что рост затрат к 2009 г. был меньше и составил 37% (166,4 млрд руб. в ценах 2006 г.). Близкие оценки получены и при анализе изменений затрат на больных ССЗ в пересчете на евро (табл.). Для сравнения, затраты на больных ССЗ в странах ЕС (ЕС-27) в 2003–2009 гг. превышали 100 млрд евро, что в среднем составляло около 10% от общих затрат на здравоохранение (см. табл.). В России доля затрат на больных ССЗ была существенно больше, причем к 2009 г. она была выше, чем в любой из стран ЕС [10, 17, 18].

Экономические потери, связанные с преждевременной смертностью и временной / стойкой нетрудоспособностью по причине ССЗ, в странах ЕС в 2003–2009 гг. оценивали в 35–45 млрд евро (см. табл.). В России экономические потери от тех же причин за период с 2006 по 2009 г. выросли только в рублевом выражении и в текущих ценах с 714,7 до 846,5 млрд руб. [10]. При расчете в постоянных ценах 2006 г. можно отметить прямо противоположную тенденцию: снижение экономических потерь вследствие ССЗ до 613,7 млрд руб., или на

14%. Похожее по величине снижение было зафиксировано и при расчете величины экономических потерь в евро (см. табл.) [10].

В целом, в 2009 г. затраты здравоохранения на больных ССЗ и потери экономики по причине их нетрудоспособности определили суммарный убыток стран ЕС в размере более 150 млрд евро, или 1,29% в объеме ВВП⁸ (0,9% — прямые затраты), России — в размере более 1 трлн руб. (в текущих ценах), или 2,8% в объеме ВВП⁹ (0,6% — прямые затраты). Для сравнения, сопоставимые потери в объеме ВВП России (2,5%) происходят также и от недостаточного уровня конкуренции — ключевого драйвера экономического роста [19].

Необходимо добавить, что для России экономическое бремя, связанное с ССЗ, в ближайшей перспективе, вероятно, будет только увеличиваться. Это одна из особенностей экономики здравоохранения в странах с высоким (>12 тыс. долларов США) подушевым доходом [20]. При этом важно учитывать, что негативный экономический эффект ССЗ обусловлен не только текущими прямыми затратами и потерями ВВП, но и торможением ожидаемого роста экономики [20].

**Системные причины эпидемии
сердечно-сосудистых заболеваний**

291

Говоря о причинах эпидемии ССЗ в России, чаще всего отмечают высокую распространенность факторов риска, патогенетически связанных как с развитием ССЗ, так и с неблагоприятным их течением. Однако рассматривая ССЗ в контексте национального развития необходимо определить и проанализировать системные причины эпидемии заболеваний этой группы и, в частности, в контексте его финансирования. В связи с этим к проблемам отечественного здравоохранения могут быть отнесены:

⁷ При пересчете в постоянные цены 2006 г. использовали значения индекса потребительских цен (к декабрю предыдущего года), величина которого для 2009 г. (по отношению к 2006 г.) составила 1,3794. Источник данных: Федеральная служба государственной статистики. URL: <http://www.gks.ru>

⁸ Данные о величине ВВП стран ЕС в 2009 г. (11,8 трлн евро) получены на URL: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/>

⁹ Данные о величине российского ВВП в 2009 г. (38,8 трлн руб.) получены на URL: <http://www.gks.ru/>

Таблица. Затраты и экономические потери России и стран Европейского союза, связанные с большими сердечно-сосудистыми заболеваниями

Страны	2003 г.	2006 г.	2009 г.	Изменение, к уровню 2006 г.
<i>Суммарные затраты¹, млрд евро</i>				
Россия [10]	нд	3,6	5,2	+44%
ЕС [15, 16, 18]	104,6	109,7	106,2	-3%
<i>Объем в структуре затрат на здравоохранение</i>				
Россия [10]	нд	14,5%	21,3%	+6,8 п.п.
ЕС [15, 16, 18]	нд	10%*	10%*	0
<i>Суммарные экономические потери², млрд евро</i>				
Россия [10]	нд	21,0	19,2	-9%
ЕС [15, 16, 18]	35,2	40,9	45,8	+11%

Примечание. * — представлены медианные показатели для ряда значений, в скобках приведен разброс значений; ¹ — затратами считали бюджетные денежные средства, выделяемые на покрытие расходов, связанных с амбулаторными посещениями, вызовами скорой медицинской помощи, госпитализациями, медикаментозным обеспечением; ² — экономические потери — моделируемые оценки финансовых потерь, обусловленных преждевременной смертностью и временной / стойкой нетрудоспособностью по причине ССЗ, временем, затраченным близкими по уходу за больными; нд — нет данных; п.п. — процентные пункты.

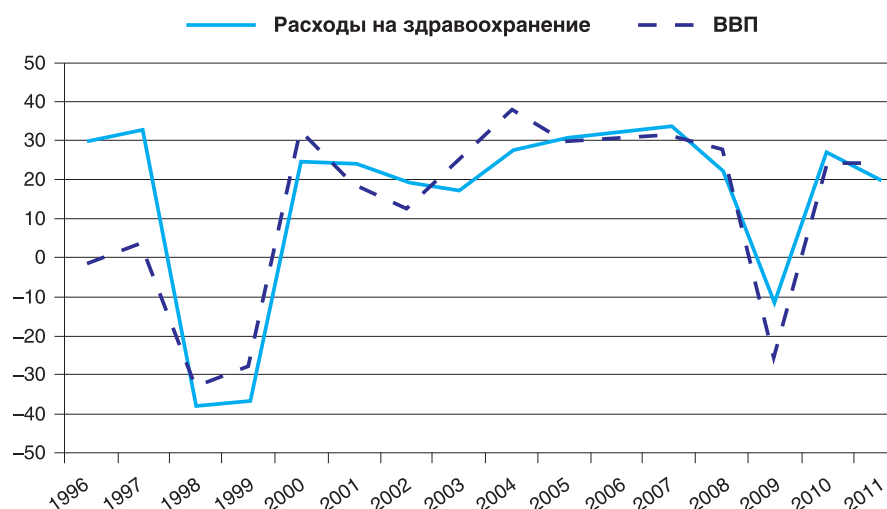


Рис. 6. Изменение расходов на здравоохранение и величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения России (1996–2011 гг.; представлено в текущих ценах в % к предыдущему году).

Примечание. Данные Всемирного банка. URL: <http://data.worldbank.org> (дата обращения: 11.02.2014).

292

- его недостаточное финансирование,
- нерациональное распределение выделяемых финансовых средств и/или
- их неэффективное расходование (как признак неэффективности системы).

Проблема 1. Недостаточное финансирование здравоохранения

Недостаточное финансирование здравоохранения (как государством, так и частными лицами), по некоторым данным, является ключевым предиктором смертности и потерь в качестве жизни, в т.ч. и по причине ССЗ [21, 22]. Даже без фактического подтверждения представляется очевидным, что увеличение затрат на здравоохранение должно привести к более широкому использованию населением медицинских технологий,

сберегающих и поддерживающих здоровье. В России суммарные затраты на здравоохранение монотонно увеличивались начиная с середины 90-х гг. прошлого века (исключением стали «провалы» в кризисные годы, 1998–1999 и 2009). В итоге за период с 1995 по 2012 г. они выросли в текущих ценах со 113 до 887 долларов США на душу населения¹⁰. Все это время рост затрат на здравоохранение следовал за ростом российской экономики, либо, как это было в период с 2000 по 2008 г., отставал с 1–2-летним лагом (от англ. *lag* – отставать; рис. 6). Подобная динамика этих финансовых

¹⁰ Здесь и далее: информация о финансировании здравоохранения и величине ВВП на душу населения получена из баз данных ВОЗ (URL: <http://apps.who.int/nha/database/DataExplorerRegime.aspx>) и Всемирного банка (URL: <http://data.worldbank.org>).

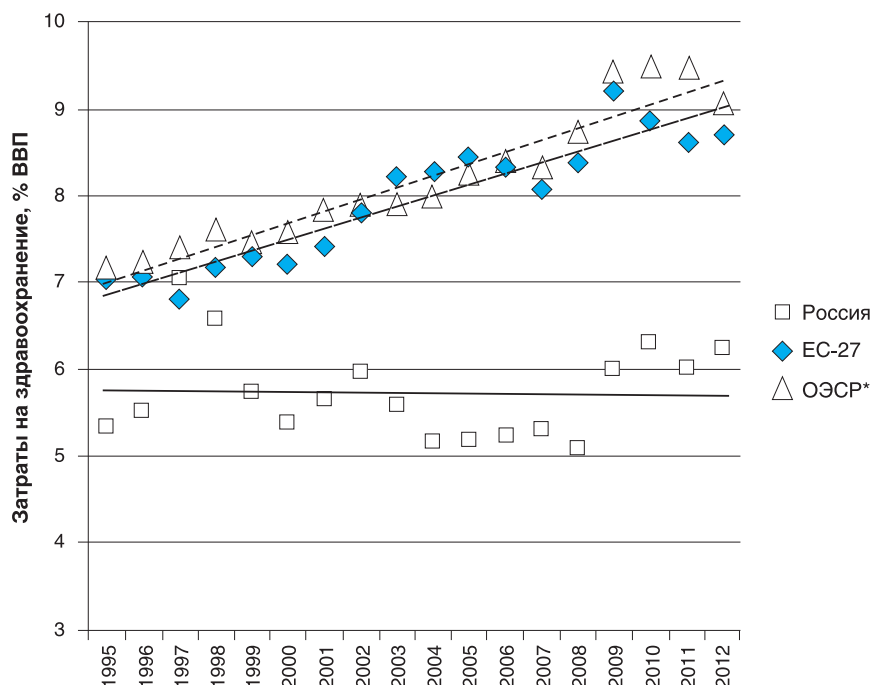


Рис. 7. Доля затрат на здравоохранение в объеме валового внутреннего продукта (ВВП) России, ЕС-27 и стран ОЭСР (1995–2012 гг.).

Примечание. * — без учета стран-членов ЕС (всего 13 стран ОЭСР). Долю затрат на здравоохранение рассчитывали как отношение соответствующих затрат к величине ВВП страны. Финансовые показатели представлены в расчете по паритету покупательной способности национальной валюты к доллару США на душу населения в соответствующий год. Для стран ЕС и ОЭСР ежегодные данные представлены в виде медианы.

показателей была продемонстрирована и на примере США [23].

Анализ временного ряда (1995–2012 гг.) показывает, что изменение затрат на здравоохранение в объеме ВВП России было волнообразным и вместе с тем относительно (при сравнении со странами ЕС-27 и ОЭСР¹¹) низким практически на всем протяжении оцениваемого периода. В странах ЕС и ОЭСР, напротив, затраты на здравоохранение росли темпами, опережающими рост ВВП, достигнув в последние годы максимальных значений — в среднем около 9% (рис. 7). Тем не менее России удалось сократить разрыв в затратах на здравоохранение с 4–5-кратного в 1995 до 2,0–2,5-кратного в 2012 г. [в расчете по паритету покупательной способности затраты в 2012 г. составили в России 1474, в ЕС-27 — 2548 (медиана), в странах ОЭСР — 3436 (медиана) международных долларов на душу населения]. Произошло это только благодаря более быстрому росту российской экономики: в период с 1995 по 2012 г. в расчете по паритету покупательной способности среднегодовой рост ВВП на душу населения России составил 23,3%, в странах ЕС и ОЭСР — около 11% (медиана).

Данные о затратах на больных ССЗ в России немногочисленны. Как уже было отмечено выше, считается, что прямые медицинские затраты отечественного здравоохранения на больных ССЗ в период с 2006 по 2009 г. выросли почти вдвое [10]. Однако эта оценка не учитывает по меньшей мере два важных фактора: продолжающееся увеличение числа больных ССЗ (см. рис. 3) и инфляцию рублевой денежной массы. Пересчет показал, что с учетом числа больных ССЗ (в формах статистического мониторинга — «болезни системы кровообращения»), зарегистрированных в России, рост прямых медицинских затрат на одного больного с 2006 по 2009 г. в рублевом выражении составил 77%, а в постоянных ценах 2006 г. — 28% (рис. 8). В долларовом выражении затраты выросли на 54% (со 155 до 238 долларов США на одного больного ССЗ), в евро — на 41% (со 117 до 166 евро, соответственно)¹². Результаты небольшого числа

зарубежных исследований, в которых были проанализированы затраты здравоохранения с поправкой на число больных ССЗ, показывают, что прямые медицинские затраты на одного больного в Китае в 2003 г. составляли 302,5 доллара США [24], в Сербии в 2009 г. — 304,5 евро [25], в Австралии в 2004 г. — 2233 доллара США [26].

Необходимо отметить, что из-за отсутствия официальных статистических данных о распространенности ССЗ в странах ЕС суммарные затраты на больных этой категории представляют в пересчете на душу населения. Согласно таким оценкам, прямые медицинские затраты на цели, связанные с ССЗ, в странах ЕС (члены ЕС до 2007 г., $n=25$) в 2003 г. составляли (медиана) 108 евро [18], в 2006 и 2009 гг. (данные для 27 стран ЕС) — 151 и 156 евро на душу населения, соответственно [15, 17]. В расчете по паритету покупательной способности прямые медицинские затраты стран ЕС в 2006 и 2009 гг. составляли (медианы) 148 и 162 международных доллара (рост 9,5%), в России в эти же годы — 52 и 68 международных доллара (рост 31%) на душу населения, соответственно. В 2009 г. из стран ЕС меньше России на цели, связанные с ССЗ, тратила только Румыния (60 международных доллара на душу населения), лидеры — Германия и Голландия (≥ 300 международных долларов на душу населения). Важно отметить, что рост затрат на больных ССЗ в странах ЕС, вероятно, происходил за счет увеличения финансирования из «внешних» источников. На это указывает увеличение доли расходов на здравоохранение в объеме ВВП (см. рис. 7) при стабильной доле затрат из этих средств на больных ССЗ (медиана в 2006 и 2009 гг. — 10%) [15, 17]. В России рост затрат на больных ССЗ, по всей видимости, обусловлен мобилизацией «внутренних» (отраслевых) ресурсов, о чем свидетельствует относительно стабильная доля расходов на здравоохранение в объеме ВВП при росте доли затрат на больных ССЗ с 14,5% в 2006 до 21,3% в 2009 г. [10].

Таким образом, затраты на здравоохранение в России в денежном выражении стабильно растут, следуя за ростом экономики страны. Ее относительно быстрое

¹¹ В тексте представлены данные для стран ОЭСР, не являющихся членами ЕС ($n=13$).

¹² Данные о курсе валют взяты на сайте URL: <http://www.forexprf.ru> (данные на 31 декабря соответствующего года).

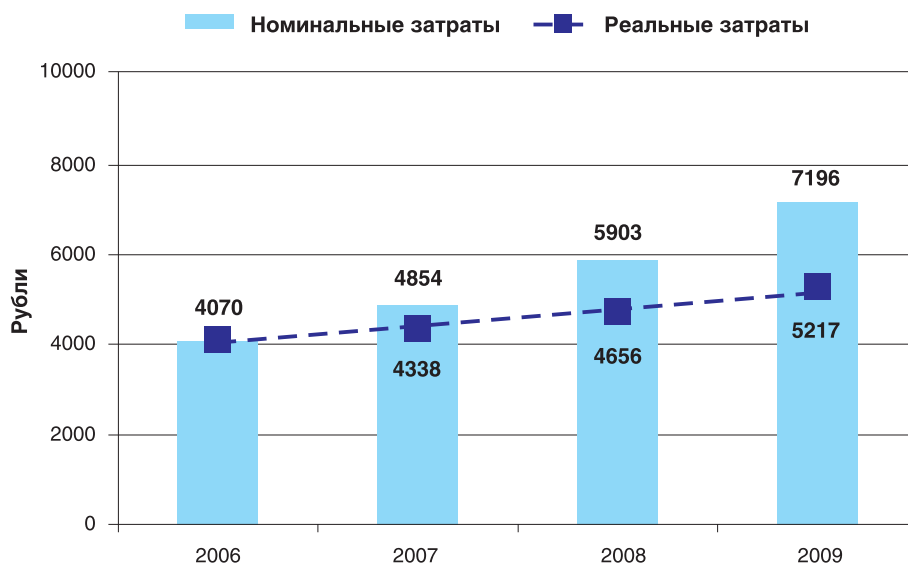


Рис. 8. Прямые медицинские затраты на больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в России (на одного больного в год).

Примечание. Штрих-линия — тренд для изменения прямых медицинских затрат в постоянных ценах 2006 г. (реальные затраты). Данные о затратах российского здравоохранения взяты из [10], данные о числе больных ССЗ в соответствующий год, а также значения индекса потребительских цен (к декабрю предыдущего года) — на сайте Федеральной службы государственной статистики (URL: <http://www.gks.ru>).

развитие позволяет последовательно сокращать разрыв в затратах на отечественное здравоохранение в сравнении с развитыми странами мира, который, однако, по-прежнему существует. Сопоставимый рост затрат отмечается и в отношении больных ССЗ, но, по имеющимся данным, в России этот рост может быть связан с перераспределением финансовых средств внутри сферы здравоохранения, тогда как в странах ЕС — их поступлением из «внешних» (к здравоохранению) источников (т.е. речь идет об «инерционном» и «прогрессивном» вариантах финансирования здравоохранения, соответственно).

Проблема 2. Нерациональное распределение денежных средств

С некоторыми допущениями можно считать, что бюджетные средства на здравоохранение распределяются по двум направлениям: на профилактику (первичную) и лечение больных, включая финансирование учреждений и научной деятельности, обеспечивающих реализацию соответствующих мероприятий (профилактических и/или лечебных). Вклад каждого из этих направлений в снижение смертности от ССЗ оценивался в целом ряде исследований (в большинстве случаев на примере ИБС) [27]. Анализ их результатов позволил сделать вывод, что профилактические меры, направленные на снижение распространенности факторов сердечно-сосудистого риска (курение, нездоровое питание, низкая физическая активность, высокое артериальное давление и др.), определяют снижение смертности на 44–73%, инновационные методы лечения (лекарственные, хирургические) — на 23–47% [27]. В связи с этим можно предположить, что имеющийся в настоящее время почти трехкратный разрыв в уровне смертности от ССЗ между Россией и развитыми странами мира определяется не только недостаточным финансированием отечественного здравоохранения, но и неправильным определением приоритетов при его распределении. Выше уже было показано, что на лечение больных ССЗ Россия расходует в 2,4 раза меньше, чем в среднем страны ЕС (и это при допущении, что общая заболеваемость ССЗ в России сопоставима с таковой в странах Европы).

Каковы же затраты отечественного здравоохранения на профилактику ССЗ? Далее приведены результаты анализа размера ассигнований, предусмотренных федеральным бюджетом на 2014 г. на профилактические мероприятия в госпрограмме «Развитие здравоохранения» [28].

Согласно бюджетным статьям, на финансирование подпрограммы «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни ...» выделено 20% от общего объема средств, запланированных для финансирования мероприятий госпрограммы «Развитие здравоохранения» (это на 25 млрд руб. меньше предусмотренного самой госпрограммой, в соответствии с которой на профилактические мероприятия планировалось выделить 26% всех запрашиваемых средств). Вместе с тем основные расходы подпрограммы (почти 45 из 71 млрд руб.) связаны с закупкой лекарственных препаратов, предназначенных для лечения больных злокачественными новообразованиями, гемофилией и другими болезнями (т.е. выделены на цели вторичной профилактики). Обеспечение деятельности учреждений, капитальное строительство, межбюджетные трансферты в области лекарственного обеспечения от-

нимают еще 15,6 млрд руб. И, наконец, непосредственно на первичную профилактику (предупреждение инфекционных заболеваний и формирование здорового образа жизни) выделено 10,7 млрд руб., или 3% от общего объема средств, выделенных в 2014 г. на реализацию всех мероприятий госпрограммы «Развитие здравоохранения». Из этих денег на формирование здорового образа жизни, включая сокращение потребления алкоголя и табака, выделяется 600,75 млн руб.¹³, или 0,8% от общего объема средств, выделенных на подпрограмму. Много это или мало? Обнаружено, что даже с учетом всех средств, выделяемых на подпрограмму «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни ...», размер финансирования профилактических мероприятий в России в 2014 г. составил 499 руб. на душу населения (15 долларов США, или 11 евро¹⁴), мероприятий на формирование здорового образа жизни (с учетом средств, выделенных на эти цели по госпрограмме «Развитие физической культуры и спорта» — 27,1 млн руб.) — 4,4 руб. на душу населения (0,14 долларов США, или 0,10 евро).

Опираясь на данные официальной статистики, можно констатировать, что средняя доля денежных средств, выделенных странами ЕС ($n = 24$) в 2010 (или ближайший год) и странами ОЭСР в 2011 г. (или ближайший год) на все профилактические программы, от общего объема ассигнований на здравоохранение была даже меньше, чем в России: (медиана) 2,4 и 2,5%, соответственно (min в Италии — 0,5%, max в Новой Зеландии — 6,4%) [29, 30]. Однако в денежном выражении затраты большинства стран ЕС и ОЭСР оказались существенно выше. В частности, медианные значения затрат (в расчете по паритету покупательной способности на душу населения) составили в странах ЕС 55 евро, в странах ОЭСР — 74 доллара. О размерах финансирования развитыми странами отдельных программ, направленных на формирование здорового образа жизни, включая сокращение потребления алкоголя и табака, известно на примере исследования E.W. de Bekker-Grob и соавт. [31]. Авторы показали, что на обозначенные выше цели в Нидерландах в 2003 г. в пересчете на душу населения было потрачено чуть более 12 евро (напомним, в России — 0,1 евро на душу населения в 2014 г.). Еще 56 евро на душу населения было израсходовано на медикаментозную профилактику ССЗ (статины, антигипертензивные препараты) [31]. Всего на профилактику ССЗ правительство Нидерландов потратило более 1 млрд евро (8% от всех затрат на профилактические мероприятия). Очевидно, что сопоставимое по объемам финансирование (десятилетие спустя!) в нашей стране выделяется на реализацию всех профилактических программ, включая лечебное обеспечение мероприятий по вторичной профилактике. Здесь, однако, нужно принять во внимание, что существуют методологические сложности в определении размера затрат на профилактические цели. В частности, более широкое понимание термина «профилактика», по некоторым оценкам, может привести к 3–5-кратному увеличению размера оцениваемых затрат в дополнение к тем, что имеют официальное подтверждение [31, 32].

Возвращаясь к российской действительности, хотелось бы отметить еще один аспект. Из 600,75 млн руб., выделенных Минздраву РФ на формирование здорового

¹³ В дополнение к этим средствам в 2014 г. на формирование здорового образа жизни, включая сокращение потребления алкоголя и табака, по госпрограмме «Развитие физической культуры и спорта» выделено еще 27,1 млн руб.

¹⁴ Пересчет в иностранную валюту произведен по курсу покупки Сбербанка России на 01.01.14 (в среднем 32,05 руб. за 1 доллар США и 44,45 руб. за 1 евро). Численность населения России на 01.01.2014 составляла 143 666 931 человек. Источник данных: URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2014.xls (дата обращения: 27.03.14).

образа жизни, 520 млн руб. в виде субсидий были перенаправлены в регионы, всего в 21 субъект. Необходимость целевого финансирования регионов не вызывает сомнения, однако вызывает вопросы тот факт, что 7 субсидированных регионов являются наиболее благополучными (входят в первую десятку из 83 регионов России) и только 1 (Орловская область) входит в десятку аутсайдеров по смертности от ССЗ¹⁵. Также не обнаружено связи факта выделения и объема субсидий с уровнем смертности в регионах населения трудоспособного возраста (25–64 года). По какой причине наиболее уязвимые регионы России остались без финансовой поддержки, остается неясным.

Таким образом, в России доля финансирования всех профилактических программ в структуре всех расходов на здравоохранение (что очерчивает приоритет этого направления) соответствует уровню развитых стран мира. Однако в денежном исчислении на душу населения затраты на все профилактические мероприятия в России в 3–5 раз ниже. Критически мало финансирование мероприятий первичной профилактики ССЗ, при том что распределение этих средств по регионам происходит без учета объективной необходимости.

Проблема 3. Неэффективное расходование выделяемых средств

На первый взгляд, высокая распространенность факторов риска, высокая заболеваемость и самая высокая в мире смертность от ССЗ не позволяют говорить об эффективности российского здравоохранения в принципе. Однако следует учесть, что отечественное здравоохранение недофинансировалось на протяжении всей современной истории нашего государства. Этот факт, предположительно, может иметь не только прямой, но и кумулятивный (т.е. накапливающийся со временем) эффект. Проведенные нами модельные расчеты показывают, что с поправкой на значения некоторых финансовых (исходные подушевые значения ВВП, размер затрат на здравоохранение, динамика ВВП), демографических (исходная численность населения) и социальных (исходный уровень смертности от ССЗ) показателей эффективность отечественного здравоохранения (определяемая как изменение смертности от ССЗ в период с 1995 по 2009 г. на единицу изменения затрат на здравоохранение) можно признать «средней» (рис. 9). Для сравнения, за 14 лет (с 1995 по 2009 г.) сопоставимое с Россией снижение смертности от ССЗ было достигнуто в Казахстане, однако при меньшем росте затрат на здравоохранение (в пересчете по паритету покупательной способности +24,7 доллара США на человека в год в сравнении с 62,2 в России). Более существенного снижения смертности от ССЗ при сопоставимом росте затрат на здравоохранение (на 55,2 и 66,1 доллара США на человека в год) добились Латвия и Эстония. Вывод, который в контексте представленной информации очевиден: имеется резерв для повышения эффективности российского здравоохранения, в т.ч. за счет разработки и внедрения инновационных институциональных и технологических решений с доказанной клинико-экономической эффективностью и безопасностью.

Обобщая все данные этого раздела, можно заключить, что системной причиной продолжающейся в России эпидемии ССЗ остаются недостаточные затраты на лечение больных ССЗ и критически малое финансирование профилактических программ. Нерациональное субсидирование регионов с использованием этих средств (без учета

потребности, определяемой уровнем смертности от ССЗ) лишь усугубляет проблему. С сожалением приходится констатировать отсутствие в настоящее время источников для опережающего (т.е. опережающего рост экономики страны) роста государственного финансирования профилактических мероприятий. Финансовые ожидания можно связать как минимум с двумя ключевыми факторами: увеличением благосостояния нации (выраженным в денежных единицах на душу населения) и сокращением расходов на военные цели [33]. Реализация первого фактора приведет, вероятно, к увеличению частных расходов на цели, связанные со здоровьем [34], второго (при наличии политической воли) — к перераспределению высокобюджетных средств на цели здравоохранения. Вместе с тем складывающаяся внешнеполитическая обстановка дает основание полагать, что в долгосрочной перспективе источником опережающего увеличения затрат на отечественное здравоохранение может стать только рост экономики страны и, соответственно, благосостояния ее граждан.

Необходимо добавить, что причиной недостаточной эффективности отечественного здравоохранения может быть не только ее хроническое недофинансирование, но также и ряд организационных, структурных и кадровых проблем [35]. Косвенно о вкладе этих факторов можно судить по результатам исследований, показавших, что снижение смертности от ССЗ, не объясненное лечением и

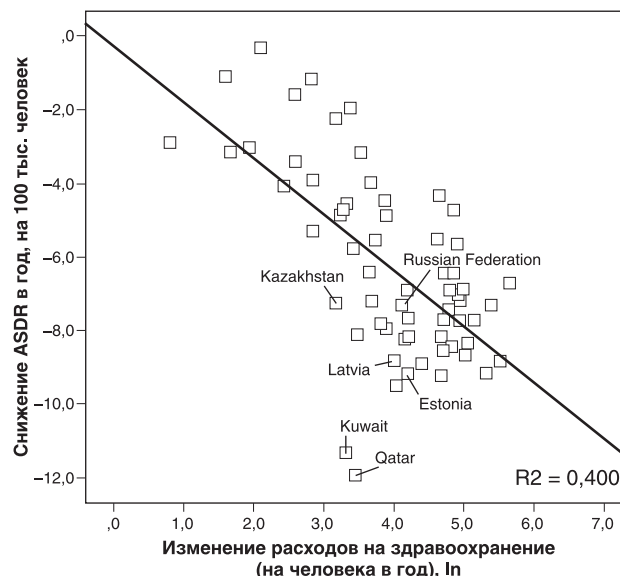


Рис. 9. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в странах ВОЗ ($n=65$) в связи с изменением расходов на здравоохранение в период с 1995 по 2009 г. (или ближайший год).

Примечание. Моделирование выполнено с помощью линейного регрессионного анализа. Величина снижения ASDR (ожидаемое снижение значений показателя) рассчитана с учетом реальных данных, скорректированных на исходные (в 1995 г.) значения смертности от ССЗ, ВВП и общих расходов на здравоохранение на душу населения, а также население стран, а также с поправкой на величину изменения ВВП на душу населения в период с 1995 по 2009 г. (или ближайший год). В качестве зависимой переменной использовали показатель «изменение ASDR в год», значения которого рассчитаны как разность ASDR в 2009 и 1995 г. Все финансовые показатели, включенные в регрессионную модель, были представлены на душу населения по паритету покупательной способности в долларах США. Источник данных: URL: <http://apps.who.int/nha/database/DataExplorerRegime.aspx> (последнее обновление — апрель 2014 г.).

¹⁵ Смертность от ССЗ за 2012 г. Источник данных: ГНИЦ профилактической медицины. URL: <http://www.gnicpm.ru>

профилактикой, варьирует от 3 до 24% (медиана 9%) [27]. Именно эту необъясненную дисперсию можно отнести к позитивным изменениям структуры системы здравоохранения, способов управления ею, а также повышению кадрового потенциала системы.

Сценарии развития эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний

При сохранении прежней ситуации с распространенностью в российской популяции факторов сердечно-сосудистого риска снижение смертности от ССЗ будет определяться только эффективностью лечения больных ССЗ. Как уже оговаривалось выше, успех в снижении смертности от ССЗ определяется этим фактором на 23–47% [27]. Вне всяких сомнений, реализация имеющихся сил и средств, а также внедрение в России лечебных технологий с доказанной эффективностью (как клинической, так и экономической) и доступ населения к ним приведут к сопоставимому с развитыми странами (и связанному с лечением) снижению смертности от ССЗ. Сугубо «национальных» анатомических, молекулярных или генетических барьеров для этого нет. Однако очевидно также и то, что это не приведет к снижению заболеваемости, а увеличение продолжительности жизни будет происходить только за счет ее увеличения у больных с контролируемым (с применением медицинских технологий) течением ССЗ. По этой причине можно ожидать, что расходы на отечественное здравоохранение (главным образом на стационарное лечение), равно как и потери ВВП вследствие временной / стойкой нетрудоспособности вследствие ССЗ, будут только расти.

Вторую волну эпидемии ССЗ по всему миру может вызвать изменение структуры факторов риска и, в частности, увеличение доли населения с ожирением и сахарным диабетом. Именно с этими факторами некоторые зарубежные исследователи связывают ожидаемый рост заболеваемости ССЗ [36]. Усилит негативные тенденции и увеличение продолжительности жизни больных с ССЗ [36]. С. D. Mathers и D. Loncar, анализируя общемировые тренды, прогнозируют существенное увеличение числа смертей от ССЗ только в рамках пессимистичного сценария развития ситуации. Базовый сценарий этих авторов предполагает небольшое увеличение числа смертей, а оптимистичный — стабильный на протяжении ближайших 15 лет уровень смертности от ССЗ [37].

Инновационный сценарий развития здравоохранения России

Бурное развитие так называемых технологий будущего подводит нас к сценарию развития эпидемии ССЗ в условиях взрывного увеличения объема новых знаний в таких сферах, как регенеративная медицина, композитные и наноматериалы, информационные технологии для обеспечения здоровья и т.д. Очевидно, что интерес к технологиям будущего непрерывно растет. Вместе с тем, как показал финансовый кризис 2009 г., рост потребительского и финансового интереса к таким технологиям, подогреваемый успехами биомедицинских исследований и бурной реакцией на них СМИ, имеет форму «мыльного пузыря» [38]. Все это происходит на фоне отчетливой глобальной тенденции — уменьшения числа фармацевтических разработок, внедрение которых могло бы вызвать благоприятные социальные последствия (снижение заболеваемости, смертности, повышение качества жизни) [39].

Приоритетная разработка в развитых странах капиталоемких и экономически выгодных медицинских технологий и продуктов в ущерб социально ориентированным является одним из следствий преимущественного финансирования медицинской науки в развитых странах частными компаниями [38, 39]. В связи с этим представляется разумным при определении приоритетов государственного финансирования разработок «будущих» инновационных решений исходить из их потенциальной значимости или ожидаемые медико-социальные проблемы (каковыми являются и, по всей видимости, останутся в ближайшие 20–25 лет ССЗ). Полномочия на исследования и разработку высокорисковых и вместе с тем экономически выгодных технологических решений (безотносительно к их социальной значимости) должны быть переданы частному бизнесу. Кроме того, государство должно обеспечить эти разработки результатами фундаментальных исследований, создать необходимые инфраструктурные и аппаратные условия для исследовательской деятельности. Документально эта позиция закреплена в утвержденной в декабре 2012 г. Правительством РФ Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. [40] и в ряде последующих ведомственных актов. Однако с сожалением приходится отмечать признаки «вырождения» этого документа: мероприятия Стратегии не отражены в госпрограммах (в т.ч. и в госпрограмме «Развитие здравоохранения») и, таким образом, не имеют целевого финансирования; нет информации о реализации государством крупных инфраструктурных проектов, необходимых для развития медицинской науки; в срок исполняются только организационные мероприятия, находящиеся в компетенции Минздрава (межведомственные контакты, аудит подведомственных учреждений, действия по совершенствованию нормативно-правовой базы).

Приоритеты долгосрочного научно-технологического развития России¹⁶

В долгосрочном Прогнозе научно-технологического развития России до 2030 г. раздел «медицина и здравоохранение» выделен в качестве 1 из 7 приоритетных направлений науки, технологий и техники. Данный раздел содержит 41 приоритетную область и 235 направлений научных исследований и разработок. Из их числа в контексте проблем, связанных с распространенностью ССЗ и смертностью от этих причин, нами выделен ряд направлений исследований и разработок, признанных экспертным сообществом наиболее перспективными для России. В их числе исследования и разработки профилактической направленности, нацеленные на создание новых экспериментальных моделей, воспроизводящих наиболее актуальные болезни человека (в т.ч. болезни сердечно-сосудистой системы). Экспертами была обозначена необходимость продолжения исследований по выявлению устойчивых сочетаний изменений структур ДНК, ассоциированных с болезнями или определяющих индивидуальную чувствительность к фармакологическим препаратам, а также определению генов-регуляторов, вовлеченных в механизмы развития болезней. Эти

¹⁶ Раздел подготовлен по материалам долгосрочного Прогноза научно-технологического развития России до 2030 г., разд. «Медицина и здравоохранение» (утв. Правительством РФ 3 января 2014 года, № ДМ-П8-5) [5].

разработки должны базироваться (что и было подчеркнуто экспертами) на результатах эпидемиологических исследований в области популяционной генетики, в которых бы учитывалось генетическое разнообразие этнических групп населения России. Важным дополнением знаний в этой области должны стать регистры больных с ССЗ. Причем учет больных ССЗ должен сопровождаться аккумулярованием необходимых биологических образцов (клетки, ткани) в банках биологических материалов. Следует сказать, что создание сети таких биобанков запланировано в соответствии с планом мероприятий по реализации Стратегии развития медицинской науки уже в 2015–2016 гг. [40].

Очевидно, что исследования по установлению ассоциативных и патогенетических связей биологических молекул с болезнями человека не должны быть ограничены анализом ДНК. Большое прикладное значение (и, в частности, для решения проблем диагностики) будут иметь разработки новых методов быстрого обнаружения, количественной оценки и определения функций макромолекулярных (белки, липиды, гликопротеиды, РНК) и низкомолекулярных (цитокнины, факторы роста, ионы, микроэлементы) маркеров.

Результаты исследований в этой области создадут основу для более точной оценки кратко- и долгосрочных рисков возникновения и развития ССЗ. Уже сегодня в клинической практике широко применяют некоторые результаты этих исследований: тесты для определения тропонинов (в т.ч. и для экспресс-диагностики), белка, связывающего жирные кислоты, мозгового натрийуретического пептида. Однако анализ рисков, связанных с болезнью, — не единственное практическое приложение разработок методов быстрого обнаружения и количественной оценки молекулярных маркеров. Такие разработки, нацеленные на профилирование молекулярных маркеров в биологических образцах, независимо от их происхождения позволят создать универсальную систему оперативного контроля эффективности и безопасности терапии.

Лечебные стратегии будущего должны поддерживать непрерывные отечественные исследования, направленные на создание не только новых лекарственных кандидатов, но и принципиально новых способов доставки лекарственных средств. Некоторые из таких разработок, по нашему мнению, уже в ближайшее десятилетие смогут кардинальным образом решить ряд актуальных проблем терапии больных ССЗ, в частности, проблему их низкой приверженности рекомендованному лечению.

Наибольшие ожидания потребителей медицинской помощи, равно как и части профессионального сообщества, связаны с клеточными технологиями. Об этом свидетельствуют и оценки экспертов, участвовавших в определении приоритетных направлений Прогноза. В частности, ими был обозначен ряд направлений исследований и разработок в области регенерации тканей и органов человека с применением аутологичных и донорских клеток, применения тканевых эквивалентов, стимулирующих регенерацию препаратов, продуктов культивирования клеток. Фундаментальной основой этих разработок станут технологии направленной дифференцировки стволовых клеток для получения функционально активных клеток необходимой специализации (в частности кардиомиоцитов). К сожалению, активность подобных исследований в России находится на минимальном уровне, что препятствует разворачиванию в нашей стране этого исследовательского фронта регенеративной медицины. Вместе с тем в России продолжают перспективные

исследования в области создания биоактивных веществ, стимуляторов регенерации тканей и органов (в т.ч. сердечно-сосудистой и нервной системы), а также разработки методов адресной доставки биотехнологических лекарственных препаратов. Продолжение этих исследований, по мнению экспертов, соответствует социально-экономическим приоритетам нашего государства.

Еще одним важным научным направлением является биоинженерия и создание «искусственных» органов человека, включая сердце. Несмотря на многочисленные заявления о создании и даже клиническом применении скаффолдов (синтетических или биологических каркасов внутренних органов), разработки в этой области остаются перспективными. Развитие технологий биоинженерии, получение новых тканевых эквивалентов, усовершенствование тканевого 3D-прототипирования способно радикально изменить парадигму донорства внутренних органов. Революционные изменения возможны и в сфере кардиохирургических вмешательств в связи с разработкой технологий получения фрагментов коронарных сосудов с использованием аутологичных клеток. Другой фронт перспективных разработок этой сферы — новые композитно-полимерные биодеградируемые и экологически безопасные материалы, а также поверхности и покрытия, включающие биологически активные молекулярные структуры. Использование этих разработок для создания биомеханически совместимых имплантов и ангиохирургических стентов потребует параллельного создания заделов, связанных с моделированием биоактивных конструкций, проверкой их биологической эффективности в экспериментальных условиях с применением минимально травматичных методов оперативного вмешательства.

Перечисленные выше перспективные направления исследований и разработок нацелены главным образом на повышение эффективности лечения больных путем восстановления анатомической целостности тканей и органов человека. Вместе с тем очевидно, что реабилитация больных ССЗ требует восстановления не только структуры поврежденной ткани, но и функциональной способности органа в целом. С наибольшей очевидностью последнее можно отнести к больным, перенесшим острое нарушение церебрального кровотока, либо страдающим от его хронической недостаточности. В связи с этим долгосрочный Прогноз предусматривает необходимость продолжения исследований структурно-функционального описания тканей, клеток и клеточных элементов, обеспечивающих когнитивную функцию. Исследование механизмов функционирования астроцитов и олигодендроцитов различных отделов и зон головного мозга в норме и при патологии создаст фундаментальный задел для разработки медикаментозного и инструментального восстановления утраченных мозговых функций. Учитывая наличие естественных препятствий (в частности, гематоэнцефалического барьера) для медикаментозной регуляции когнитивной функции человека, разработка средств доставки эффекторных молекул в различные компартменты мозговых клеток-мишеней также признана экспертами актуальным направлением для российской медицинской науки.

Источник финансирования

Статья подготовлена в рамках Программы фундаментальных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» (НИУ

ВШЭ) и с использованием средств субсидии на государственную поддержку ведущих университетов Российской Федерации в целях повышения их конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров, выделенной НИУ ВШЭ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года. Распоряжение Правительства РФ от 17.11.2008 № 1662-р. URL: <http://gov.garant.ru/SESSION/PILOT/main.htm> (дата обращения: 26.03.2015).
2. Соколов А.В., Чулок А.А. Долгосрочный прогноз научно-технологического развития России на период до 2030 года: ключевые особенности и первые результаты. *Форсайт*. 2012; 6 (1): 12–25.
3. Salazar A., Miles I. The impact assessment of telematics applications in health care in Europe. *Int. J. Health Care Technol. Management*. 2004; 5 (5/6): 359–377.
4. Cunningham P., Grant-Pearce C., Green L., Miles I., Uyarra E. In sickness, in health and in innovation: NHS DIRECT — a health sector innovation study. *Administration*. 2005; 53 (3): 42–65.
5. Прогноз научно-технологического развития России: 2030. Медицина и здравоохранение. Под ред. Л.М. Гохберга, Л.М. Огородовой. М.: НИУ «Высшая школа экономики». 2014. 48 с.
6. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2163–2196.
7. Ford E.S., Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2128–2132.
8. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Trends in age specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (39): 3017–3027.
9. O’Flaherty M., Allender S., Taylor R., Stevenson C., Peeters A., Capewell S. The decline in coronary heart disease mortality is slowing in young adults (Australia 1976–2006): a time trend analysis. *Int. J. Cardiol.* 2012; 158 (2): 193–198.
10. Kontsevaya A., Kalinina A., Oganov R. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation. *Health Regional Issues*. 2013; 2: 199–204.
11. Тимофеева Т.Н., Деев А.Д., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. Аналитическая справка об эпидемиологической ситуации по АГ в 2008 году и ее динамике с 2003 по 2008 гг. по трем проведенным мониторингам. URL: <http://www.e-hypertonia.ru> (дата обращения: 13.03.2015).
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2013. 176 с.
13. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS) в Российской Федерации в 2009 г. URL: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf (дата обращения: 26.04.2015).
14. Рошина Я.М. Динамика и структура потребления алкоголя в современной России. *Вестник Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ*. 2012; 2: 238–257.
15. Nichols M., Townsend N., Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A., Scarborough P., Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. URL: <http://www.escardio.org/about/Documents/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf> (дата обращения: 28.03.2015).
16. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». URL: <http://www.rg.ru/2014/04/24/zdravooxh-site-dok.html> (дата обращения: 14.03.2015).
17. Allender S., Scarborough P., Peto V., Rayner M., Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A. European cardiovascular disease statistics, 2008 edition. *Brit. Heart Foundation*. 2008; 4: 4–11. URL: http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf (дата обращения: 05.04.2015).
18. Leal J., Luengo-Fernández R., Gray A., Petersen S., Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (13): 1610–1619.
19. РАНХ и ГС при Президенте РФ. Последствия слабой конкуренции: количественные оценки и выводы для политики: экспертно-аналитический доклад. *Экономическая политика*. 2012; 6: 5–53.
20. Stuckler D. Population causes and consequences of leading chronic diseases: a comparative analysis of prevailing explanations. *Milbank Q.* 2008; 86 (2): 273–326.
21. Arah O.A., Westert G.P., Delnoij D.M., Klazinga N.S. Health system outcomes and determinants amenable to public health in industrialized countries: a pooled, cross sectional time series analysis. *BMC Publ. Health*. 2005; 2 (5): 81.
22. Liu Y., Dalal K., Stollenwerk B. The association between health system development and the burden of cardiovascular disease: An analysis of WHO country profiles. *PLoS One*. 2013; 8 (4): 61718.
23. Fuchs V.R. The gross domestic product and health care spending. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 107–109.
24. Yang L., Wu M., Cui B., Xu J. Economic burden of cardiovascular diseases in China. *Exp. Rev. Pharm. Outcomes Res.* 2008; 8 (4): 349–356.
25. Lakić D., Tasić L., Kos M. Economic burden of cardiovascular diseases in Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71 (2): 137–143.
26. National Heart Foundation, 2005. The shifting burden of cardiovascular disease in Australia. URL: http://www.heartfoundation.org.au/sitecollectiondocuments/hf-shifting_burden-cvd_acccecons-2005-may.Pdf (available: 28.03.2015).
27. Psota M., Capewell S., O’Flaherty M., Goncalvesova E. The causes of changes in coronary heart disease mortality rates using the IMPACT model: A systematic review. *Cardiology Letters*. 2013; 22 (6): 449–458.
28. Федеральный закон от 02.12.2013 (ред. от 28.06.2014) № 349-ФЗ от 02.12.2013 «О федеральном бюджете на 2014 год и на плановый период 2015 г. и 2016 г.». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172899/ (дата обращения: 22.03.2015).
29. OECD. Stat. Extracts. URL: <http://stats.oecd.org/OECD> (2012). Health at a Glance: Europe 2012. OECD Publishing. URL: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en> (available: 10.03.2015).
30. OECD. Stat Extracts. URL: <http://stats.oecd.org> (Available: 10.04.2015).
31. de Bekker-Grob E.W., Polder J.J., Mackenbach J.P., Meerding W.J. Towards a comprehensive estimate of national spending on prevention. *BMC Public Health*. 2007; 7: 252.

32. Miller G., Roehrig C., Hughes-Cromwick P., Lake C. Quantifying national spending on wellness and prevention. *Adv. Health Econ. Health Serv. Res.* 2008; 19: 1–24.
33. Brenner M.H. Impact of military expenditures on global health and life expectancy. *J. Biowar Defence.* 2013; 1 (1): 7.
34. Hartwig J. What drives health care expenditure? Baumol's model of 'unbalanced growth' revisited. *J. Health Econ.* 2008; 27 (3): 603–623.
35. Шевский В.И., Шейман И.М., Шишкин С.В. Модернизация российского здравоохранения: 2008–2020 гг. М.: *Издательский дом ВШЭ.* 2008. 22 с.
36. Pandya A., Gaziano T.A., Weinstein M.C., Cutler D. More Americans living longer with cardiovascular disease will increase costs while lowering quality of life. *Health Affairs.* 2013; 32 (10): 1706–1714.
37. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3 (11): 442.
38. Dorsey E.R., de Roulet J., Thompson J.P., Reminick J.I., Thai A., White-Stellato Z., Beck C.A., George B.P., Moses H. 3rd Funding of US biomedical research, 2003–2008. *JAMA.* 2010; 303 (2): 137–143.
39. Dorsey E.R., Thompson J.P., Carrasco M., de Roulet J., Vitticore P., Nicholson S., Johnston S.C., Holloway R.G., Moses H. 3rd. Financing of U.S. biomedical research and new drug approvals across therapeutic areas. *PLoS One.* 2009; 4 (9): 7015.
40. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 № 2580-р «Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года». URL: <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/6042> (дата обращения: 20.03.2015).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сайгитов Руслан Темирсултанович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела научно-технологического прогнозирования Института статистических исследований и экономики знаний НИУ ВШЭ
Адрес: 101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 9–11, **тел.:** +7 (495) 772-95-90 (доб. 12023), **e-mail:** saygitov@hse.ru

Чулук Александр Александрович, кандидат экономических наук, заместитель директора международного научно-образовательного Форсайт-центра Института статистических исследований и экономики знаний НИУ ВШЭ
Адрес: 101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 9–11, **тел.:** +7 (495) 772-95-90 (доб. 11575), **e-mail:** achulok@hse.ru

DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1325

И.Ю. Сигаев, Р.Р. Ярбеков, Н.А. Чигогидзе, Л.Г. Енокян, М.А. Керен, М.В. Старостин

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Российская Федерация

Результаты эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа

Цель исследования: сравнить результаты чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с использованием непокрытых стентов (НПС) и стентов с лекарственным покрытием (СЛП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. **Методы:** обследуемые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включили 58 пациентов после ЧКВ с СЛП, во 2-ю — 62 человека после ЧКВ с НПС. Средний период наблюдения составил $32,6 \pm 8,0$ мес. Оценивали трехлетнюю летальность, развитие инфаркта миокарда, рестеноз целевого стеноза. Также оценивали частоту развития «больших» сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, рестеноз целевого стеноза). **Результаты:** в исследовании приняли участие 120 больных ИБС с СД в возрасте 65–86 лет, направленные на ЧКВ со стентированием. Достоверных различий по частоте развития госпитальных осложнений и трехлетней летальности между группами не установлено. При сравнении частоты развития инфаркта миокарда за исследуемый период в группах с СЛП и НПС показатель составил 9 и 18%, соответственно ($p = 0,03$). У больных с СД в группе после ЧКВ с СЛП по сравнению с больными после ЧКВ с НПС было отмечено достоверное уменьшение частоты развития рестенозов целевого стеноза: 11 и 24,5%, соответственно ($p = 0,025$). При оценке частоты «больших» сердечно-сосудистых осложнений были получены достоверные различия между группами в пользу больных с СД после ЧКВ с СЛП ($p = 0,001$). **Заключение:** эндоваскулярное лечение хронической ИБС у пациентов с СД старше 65 лет является высокоэффективным и безопасным методом, несмотря на сложный характер поражения коронарного русла. Применение СЛП при ЧКВ у больных с СД пожилого возраста сопровождается уменьшением числа «больших» сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. инфаркта миокарда и рестеноза целевого стеноза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, стентирование коронарных артерий, больные пожилого возраста. (Для цитирования: Сигаев И.Ю., Ярбеков Р.Р., Чигогидзе Н.А., Енокян Л.Г., Керен М.А., Старостин М.В. Результаты эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 300–306. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1325)

300

Обоснование

В настоящее время широкое распространение получили хирургические методы лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Даже в случаях, когда продолжительность жизни при медикаментозном и хирургическом лечении одинакова, отмечается значительное

улучшение качества жизни у оперированных больных [1]. Проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием при хронических формах ИБС у пациентов пожилого возраста сопровождается хорошими клиническими результатами и в настоящее время является одним из самых эффективных методов хирургического лечения [2]. Как известно, использо-

I.Yu. Sigayev, R.R. Yarbekov, N.A. Chigogidze, L.G. Enokyan, M.A. Keren, M.V. Starostin

Bakulev Scientific Centre of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Results of Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Diabetic Patients

Objective: Our aim was to compare results of the percutaneous coronary intervention (PCI) with drug eluting stent (DES) and bare metal stent (BMS) in older patients with coronary heart disease (CHD) and diabetes mellitus (DM) type 2. **Methods:** Patients (>65 years) with DM type 2 were divided into two groups: the 1st group — 58 patients after PCI with DES, the 2nd group — 62 patients after PCI with BMS. The average follow-up period was 32.6 ± 8.0 months. The end-points of the study were death, non-fatal myocardial infarction and restenosis of the target stenosis. **Results:** Endovascular treatment of patients older than 65 years with DM is highly effective and safe despite the complexity of coronary lesions. There are no significant differences in the rate of early (hospital) complications in two groups. Also, we did not find differences in three-year mortality between the groups. But the incidence of myocardial infarction in the groups with DES and BMS was 9% and 18% respectively ($p = 0.039$). Major adverse cardiovascular events (death, myocardial infarction and restenosis of the target stenosis) frequency was also lower in the group with DES compared to BMS (36% and 61% respectively, $p = 0.001$). **Conclusion:** Endovascular treatment of patients older than 65 years with DM type 2 is a highly effective and safe method despite the complexity of coronary lesions. PCI with DES compared to BMS in older patients with DM is associated with improvement of medium-term results and decreases the number of cardiovascular events.

Key words: coronary heart disease, diabetes mellitus, percutaneous coronary intervention, older patients.

(For citation: Sigayev I.Yu., Yarbekov R.R., Chigogidze N.A., Enokyan L.G., Keren M.A., Starostin M.V. Results of Percutaneous Coronary Intervention in Older Diabetic Patients. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 300–306. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1325)

вание стента при ЧКВ обеспечивает высокую частоту непосредственного успеха и устраняет ряд серьезных осложнений, свойственных баллонной ангиопластике, как то: выраженные диссекции, острые или угрожающие окклюзии коронарных артерий. Однако основным недостатком и лимитирующим фактором рентгенэндоваскулярного лечения в отдаленные сроки после стентирования является процесс рестенозирования [3, 4]. В подавляющем большинстве случаев рестеноз развивается в сроки 6–9 мес после ангиопластики [3, 5]. Частая выявляемость сопутствующего сахарного диабета (СД) 2-го типа у больных ИБС пожилого возраста нередко осложняет и усугубляет течение ИБС, что делает их кандидатами на проведение реваскуляризации миокарда. Известно, что для больных ИБС с СД характерен крайне неблагоприятный тип поражения коронарных артерий, а именно многососудистое, диффузное, окклюзионное и дистальное поражение. Потребность во множественном стентировании коронарных артерий неизбежно растет в связи с увеличением числа больных, для которых аортокоронарное шунтирование (АКШ) связано с высоким риском развития осложнений. Однако сведения об эффективности множественного стентирования у больных пожилого возраста с сопутствующим СД 2-го типа ограничены, а результаты исследований неоднозначны.

Целью нашего исследования было произвести сравнительную оценку результатов ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием и голометаллических непокрытых стентов у больных ИБС пожилого и старческого возраста с сопутствующим СД 2-го типа.

Методы

Дизайн исследования

Проведено сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерий включения в исследование: больные ИБС с СД 2-го типа в возрасте ≥ 65 лет, направленные на первичное ЧКВ со стентированием.

Критерии исключения:

- больные с ИБС и СД 2-го типа легкого течения (на гипогликемической диете);
- больные с непереносимостью антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);
- больные с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*;
- больные после АКШ, которым стентирование проводилось в аутоартериальных или аутовенозных шунтах;
- больные, которым было выполнено стентирование ствола или при наличии гемодинамически значимого поражения ствола левой коронарной артерии;
- больные с двумя и более хроническими окклюзиями в основных коронарных артериях;
- больные с сопутствующими тяжелыми клапанными поражениями и тяжелой сердечной недостаточностью.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2005 по 2009 г.

Описание медицинского вмешательства

Проводили пункцию бедренной артерии и установку интродьюсера. Далее внутривенно вводили гепарин из расчета 100 ед/кг массы тела. По проводнику в восходящий отдел аорты проводили гайд-катетер и устанавливали его в устье левой или правой коронарной артерии. Для прохождения через стенозированный сегмент артерии использовали коронарные проводники. После прохождения проводником дистальнее места сужения на него нанизывали баллонный катетер, который под регулярным контролем вводимого контраста продвигали в зону стеноза. После выполнения преддилатации баллонный катетер меняли на катетер доставляющей системы со стентом на баллоне, стент располагали по центру суженного сегмента артерии. Диаметр стента подбирали таким образом, чтобы он превышал диаметр артерии на 10%; длину стента рассчитывали так, чтобы стент покрывал весь стенозированный сегмент сосуда от одного неизменного участка артерии до другого. Далее выполняли раздувание баллона под средним давлением от 12 до 16 атмосфер для обеспечения полного его раскрытия. После получения удовлетворительного ангиографического результата и при отсутствии осложнений баллонный катетер и коронарный проводник удаляли из коронарной артерии, затем производили контрольную коронарографию как минимум в двух проекциях. При достижении удовлетворительного результата и отсутствии осложнений гайд-катетер удаляли.

В большинстве случаев выполняли стентирование с преддилатацией стенозированного сегмента. При возможности проведения стента через суженный сегмент выполняли прямое стентирование.

После эндоваскулярного вмешательства интродьюсер извлекали и проводили локальный гемостаз путем пальцевого прижатия бедренной артерии, после чего накладывали давящую повязку на область пункции в течение 24 ч и переводили больных для динамического наблюдения в блок интенсивной терапии. Больному осуществлялся мониторинг артериального давления и ЭКГ. Пациентов после ЧКВ с неосложненным послеоперационным течением выписывали через 2–4 сут.

В соответствии со стандартами практики всем пациентам перед вмешательством давали нагрузочную дозу клопидогрела (300–600 мг за 6–24 ч перед операцией) или назначали прием клопидогрела за 3–5 сут до планового ЧКВ по 75 мг/сут в сочетании с ацетилсалициловой кислотой по 100–300 мг. Далее прием клопидогрела в дозе 75 мг в сочетании с ацетилсалициловой кислотой рекомендовали на срок не менее 1 года после ЧКВ с СЛП и не менее 3 мес — в случае имплантации НПС.

Методы регистрации исходов

Наблюдение за отдаленным послеоперационным течением проводилось путем фиксации изменений при повторном обследовании и с помощью общения с больными по телефону. При повторном обследовании больным выполняли ЭКГ, эхокардиографию покоя, стресс-эхокардиографию с физической нагрузкой (по показаниям) и коронарографию. При этом обращали внимание на жалобы больных и наличие симптомов, характеризующих течение коронарного атеросклероза; также фиксировали все сосудистые события и катастрофы, имевшие место в период наблюдения. Максимальный промежуток между двумя этапами исследования составил 48, минимальный — 9 мес. Средний срок наблюдения составил $32,6 \pm 8,0$ мес. Оценивали госпитальные и среднеотдаленные результаты ЧКВ. Конечными точками

исследования являлись смерть, развитие нефатального инфаркта миокарда, рестеноз целевого стеноза. Также на отдаленном этапе проводилась оценка частоты развития «больших» сердечно-сосудистых осложнений (БССО), связанных со стентированием и включавших в себя смерть, инфаркт миокарда и рестеноз целевого стеноза.

Этическая экспертиза

Дизайн исследования согласован и одобрен Этическим комитетом Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (протокол № 60 от 10.09.2013 г.).

Статистический анализ

Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Изучаемые количественные признаки представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Для признаков с нормальным

распределением при сравнении между группами использовали t-критерий Стьюдента. При распределении признаков, отличном от нормального, для сравнения двух групп применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При обработке данных исследования применяли анализ выживаемости по методам Каплана–Мейера и таблиц выживаемости, при сопоставлении актуарных кривых использовали тест Гехана–Вилкоксона и F-тест Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В исследование вошли 120 пациентов с ИБС с СД в возрасте ≥ 65 лет, находившиеся на стационарном лечении в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с целью проведения планового ЧКВ со стентированием с использованием

Таблица 1. Клинико-ангиографическая характеристика участников исследования

Показатели	СЛП (n=58)	НПС (n=62)	p
Средний возраст, годы	76,0±8,7	74,0±9,2	0,152
Мужчины	50 (86%)	49 (79%)	0,468
Факторы риска			
Артериальная гипертензия	50 (86%)	58 (93%)	0,492
Гиперхолестеринемия	46 (79%)	42 (68%)	0,048
Курение	35 (60%)	40 (64%)	0,692
Инсулинозависимый сахарный диабет 2-го типа	21 (36%)	21 (34%)	0,897
Наследственность	56 (96%)	55 (88%)	0,412
Данные анамнеза			
Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST	11 (19%)	8 (13%)	0,391
Стенокардия 3–4-го функционального класса	42 (72%)	43 (70%)	0,889
Безболевая ишемия	4 (7%)	1 (1,6%)	0,092
Хроническая сердечная недостаточность	8 (14%)	10 (16%)	0,881
Инфаркт миокарда в анамнезе	28 (48%)	38 (61%)	0,036
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе	15 (26%)	7 (11%)	0,029
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	12 (21%)	15 (24%)	0,802
Мультифокальный атеросклероз	15 (26%)	10 (16%)	0,062
Инсульт в анамнезе	8 (14%)	7 (11%)	0,853
Хронические заболевания легких	21 (36%)	16 (26%)	0,064
Хроническая почечная недостаточность	4 (7%)	5 (8%)	0,952
Атеросклеротическое поражение коронарных артерий			
Однососудистое поражение коронарных артерий	10 (17%)	8 (13%)	0,522
Многососудистое поражение коронарных артерий	55 (83%)	47 (87%)	0,553
Тип атеросклеротического поражения коронарных артерий			
Тип А	8 (14%)	10 (16%)	0,862
Тип В	28 (48%)	38 (61%)	0,035
Тип С	22 (38%)	14 (23%)	0,018
Характеристика поражения коронарных артерий			
Длина стеноза, мм	21,87±5,7	16,51±6,0	0,009
Средняя степень стеноза, %	83,1±1,1	87,2±2,1	0,073
Диаметр коронарных артерий, мм	2,68±0,8	2,38±0,9	0,096
Кальциноз	38 (65,5%)	32 (52%)	0,011

Примечание. СЛП — стенты с лекарственным покрытием, НПС — непокрытые стенты.

Таблица 2. Непосредственный ангиографический результат чрескожного коронарного вмешательства

Показатели	СЛП (n=58)	НПС (n=62)	p
Полная реваскуляризация	42 (72%)	45 (73%)	0,981
Частичная реваскуляризация	16 (28%)	17 (27%)	0,981
Среднее число стентов на пациента	2,5	2,4	0,885
Средний диаметр стента, мм	3,07±0,12	3,04±0,25	0,795
Средняя длина стента, мм	20,18±4,07	18,1±4,27	0,042
Использование ингибиторов Пб/Ша	15 (26%)	12 (19%)	0,443
Конечный диаметр коронарной артерии, мм	2,72±0,55	2,69±0,51	0,873
Конечный минимальный диаметр просвета артерии, мм:			
в области стента;	2,58±0,50	2,62±0,39	0,367
в области анализируемого сегмента	2,26±0,25	2,27±0,31	0,825
Степень остаточного стеноза в области анализируемого сегмента, %	18,85±6,3	18,39±8,1	0,717

Примечание. СЛП — стенты с лекарственным покрытием, НПС — непокрытые стенты.

покрытых и непокрытых металлических стентов. Возраст больных варьировал от 65 до 86 лет и в среднем составил 75,6±6,8 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 58 больных ИБС с СД, которым имплантировали стенты с лекарственным антипролиферативным покрытием (сиролимуспокрытые стенты, СЛП, Cypher, Johnson & Johnson), во 2-ю — 62 пациента с ИБС, которым ЧКВ было выполнено с имплантацией металлических непокрытых стентов (НПС).

Клинико-ангиографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Средний возраст в группе СЛП составил 76,0±8,7, в группе НПС — 74,0±9,2 лет (p=0,15). Больные группы СЛП чаще страдали гиперхолестеринемией, мультифокальным атеросклерозом, чаще имели в анамнезе перенесенную операцию АКШ. Кроме того, у них чаще встречался наиболее неблагоприятный тип атеросклеротического поражения коронарных артерий — тип С, а также большая средняя длина стеноза и кальциноз коронарного русла. В свою очередь, больные группы НПС чаще имели перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, у них преобладал тип В поражения коронарных артерий. Средняя длина стеноза и кальциноз коронарного русла оказались более выраженными в группе СЛП (см. табл. 1).

Основные результаты исследования

Ближайшие результаты

В группе СЛП полная реваскуляризация миокарда достигнута у 42 (72%) человек. Проведение неполной реваскуляризации миокарда у 16 (28%) пациентов, было обусловлено невозможностью ее достижения (диффузное и/или дистальное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, хронические окклюзии). В среднем одному пациенту было имплантировано 2,5 стента. Средняя длина стента в данной группе была достоверно больше, чем в группе НПС, что обусловлено большей средней длиной стеноза (табл. 2). Степень остаточного стеноза в

группе СЛП варьировала от 0 до 35% и в среднем составила 18,9%.

В группе НПС полная реваскуляризация миокарда достигнута у 45 (73%), неполная — у 17 (27%) пациентов. В среднем одному пациенту было имплантировано 2,4 стента. Степень остаточного стеноза в группе больных НПС варьировала от 2 до 19,2%, в среднем составив 18,39% (см. табл. 2).

В ближайшем послеоперационном периоде непосредственный клинический эффект наблюдался у большинства больных. Он выражался уменьшением функционального класса стенокардии, увеличением порога толерантности к физической нагрузке, отсутствием ишемии при провокационных тестах, улучшением сократительной способности миокарда левого желудочка.

Осложнения, развившиеся у исследуемых при ЧКВ со стентированием, представлены в табл. 3. Как видно из таблицы, достоверных различий в отношении развития летальных и нелетальных осложнений госпитального периода среди исследуемых больных выявлено не было.

Среднеотдаленные результаты чрескожного коронарного вмешательства

Трехлетние результаты ЧКВ удалось отследить у 55 больных в группе СЛП и у 57 — в группе НПС. За время наблюдения в общей группе больных умерло 20 (17,8%) пациентов, из них в группе ЧКВ с СЛП — 9 (16,4%), в группе НПС — 11 (19,3%) (p=0,432). Достоверных различий в летальности между группами не зарегистрировано (табл. 4).

За исследуемый период в группе больных СЛП инфаркт миокарда перенесли 5 (9%) пациентов, в группе НПС — 10 (18%; p=0,039).

В отдаленном периоде у 6 (11%) больных в группе ЧКВ с СЛП и 14 (24,5%) больных после ЧКВ с НПС, по данным контрольных коронарографии, имелись признаки рестеноза в области целевого стеноза (p=0,025).

Таблица 3. Осложнения госпитального этапа в группах со стентами с лекарственным покрытием (СЛП) и непокрытых (НПС) стентов

Показатели	СЛП (n=58)	НПС (n=62)	p
Инфаркт миокарда:			
Q-инфаркт миокарда;	1 (1,7%)	1 (1,6%)	0,919
не-Q-инфаркт миокарда	2 (3,4%)	2 (3,2%)	0,947
Тромбоз стента	1 (1,7%)	1 (1,6%)	0,919
Цереброваскулярные осложнения	1 (1,7%)	0	0
Летальность	1 (1,7%)	1 (1,6%)	0,919

Таблица 4. Частота возникновения среднеотдаленных осложнений после чрескожного коронарного вмешательства в зависимости от типа стента

Показатели	СЛП (n=55)	НПС (n=57)	p
Смертность	9 (16%)	11 (19%)	0,432
Инфаркт миокарда	5 (9%)	10 (18%)	0,039
Рестеноз области целевого стеноза	6 (11%)	14 (24,5%)	0,025
«Большие» сердечно-сосудистые осложнения, связанные со стентированием	20 (36%)	35 (61%)	0,001

Примечание. СЛП — стенты с лекарственным покрытием, НПС — непокрытые стенты.

К БССО, связанным со стентированием, были отнесены смерть, нефатальный инфаркт миокарда и рестеноз. В группе СЛП БССО были выявлены у 20 (36%) больных, в группе НПС — у 31 (61%). Кумулятивный уровень выживаемости (период жизни) без развития БССО за исследуемый период наблюдения в группе СЛП составил 64%, в группе НПС — 39% ($p=0,001$; рис.).

Обсуждение

Одним из эффективных методов лечения ИБС является прямая реваскуляризация миокарда. Сочетание факторов риска хирургического лечения, таких как тяжелые формы ИБС, многососудистые поражения и выраженный кальциноз коронарных артерий, множественная сопутствующая патология, требует снижения инвазивности хирургического лечения у больных старших возрастных групп. Выбор метода реваскуляризации миокарда ИБС у пациентов пожилого возраста является сложной проблемой, поскольку он должен обеспечивать оптимальный клинический результат с наименьшим риском для пациента, а также наиболее продолжительное сохранение достигнутого благоприятного эффекта [6, 7]. Проведение ЧКВ со стентированием в настоящее время является одним из наиболее эффективных методов лечения ИБС [2], однако высокая распространенность сопутствующей патологии и анатомически неблагоприятных типов поражений коронарных артерий у пожилых пациентов снижает эффективность эндоваскулярных вмешательств и ухудшает отдаленные клинические результаты. Одним из наиболее значимых факторов, препятствующим достижению полного объема реваскуляризации и увеличиваю-

щим риск рентгеноэндоваскулярного лечения, является тяжелое поражение коронарного русла с морфологически неблагоприятными сужениями (хронические окклюзии, кальцинированные стенозы, диффузные поражения и др.) [6, 7]. СД, в свою очередь, сопровождается тяжелым поражением коронарных артерий (многососудистое, многоуровневое, диффузное поражение, частые хронические окклюзии) [8, 9].

Оценивая результаты данного исследования, необходимо подчеркнуть следующие моменты. В ближайшем послеоперационном периоде непосредственный клинический эффект наблюдался у большинства больных. Улучшение функционального состояния миокарда при нагрузке и увеличение порога толерантности после ЧКВ свидетельствовало об улучшении коронарной перфузии у больных обеих групп. Достоверных различий по частоте произошедших госпитальных осложнений в зависимости от типа стента мы не наблюдали. Таким образом, на основании ближайших результатов можно сделать заключение о том, что эндоваскулярное лечение хронической ИБС у пациентов старше 65 лет с СД является высокоэффективным и безопасным, несмотря на сложный характер поражения коронарного русла. При оценке результатов отдаленного этапа достоверных различий в отношении трехлетней смертности между группами нами также не обнаружено. При сравнении частоты развития инфаркта миокарда за исследуемый период в группах с СЛП и НПС показатель составил 9 и 18%, соответственно ($p=0,039$). Основным преимуществом использования стентов с лекарственным покрытием является выраженное снижение частоты развития рестенозов после ЧКВ и связанных с этим сердечно-сосудистых осложнений (рецидив стенокардии, инфаркт миокарда) у больных

304

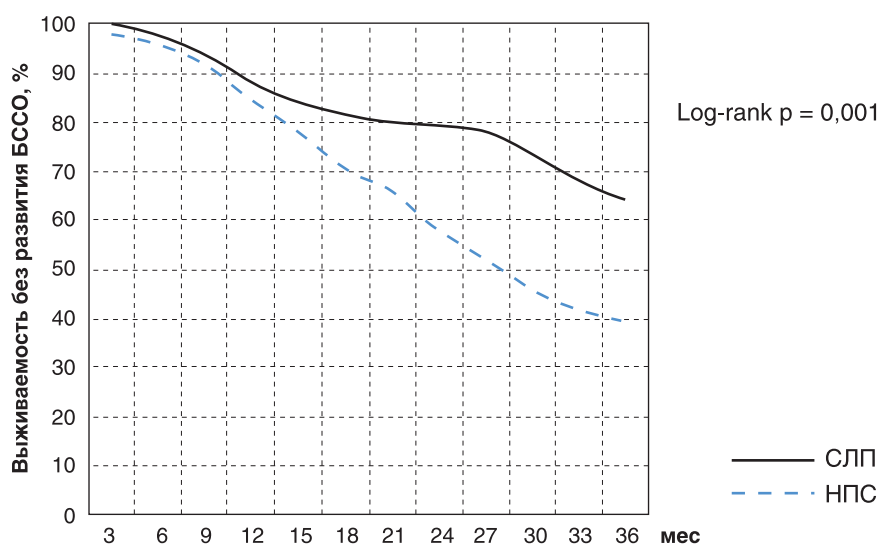


Рис. Выживаемость без развития «больших» сердечно-сосудистых осложнений (БССО) у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа после чрескожного коронарного вмешательства в зависимости от типа стента.

Примечание. СЛП — стенты с лекарственным покрытием, НПС — непокрытые стенты.

ИБС группы высокого риска, к которым относятся пожилые пациенты и больные СД. В нашем исследовании у больных, которым выполняли ЧКВ с СЛП (по сравнению с ЧКВ с НПС), было отмечено достоверное уменьшение частоты развития рестенозов целевого стеноза а именно, 11 и 24,5%, соответственно ($p=0,025$). При анализе БССО (смерть, инфаркт миокарда и рестеноз целевого стеноза) были получены статистически значимые различия между группами в пользу больных после ЧКВ с СЛП ($p=0,001$). Таким образом, у больных с СД пожилого возраста ЧКВ с имплантацией СЛП демонстрировало лучший результат как в аспекте клинической эффективности, так и с точки зрения снижения частоты отдаленных осложнений.

По мнению абсолютного большинства авторов, использование стентов с покрытием у больных с СД значительно сокращает число рестенозов и других ишемических осложнений после ЧКВ [8–10], и хотя точный механизм действия сиролимуса неизвестен, его способность прерывать процесс деполимеризации обеспечивает возможность разрушения инсулинрегулируемой неоинтимальной гиперплазии в области стента [11]. Неблагоприятное влияние сахарного диабета на результаты эндоваскулярного лечения при ИБС также было продемонстрировано в ряде рандомизированных исследований [3, 10, 11]. Внедрение в клиническую практику коронарных стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием позволило радикально улучшить отдаленные результаты эндоваскулярных процедур, что было доказано уже на начальном этапе их внедрения в клиническую практику [12–14]. Выраженность неоинтимальной гиперплазии, являющейся причиной формирования рестенозов внутри стента, в значительной степени уменьшается на фоне местного применения антипролиферативных препаратов. Результаты многоцентрового рандомизированного проспективного двойного слепого исследования RAVEL продемонстрировали практически полное отсутствие признаков неоинтимальной гиперплазии внутри стентов и значительное уменьшение частоты послеоперационных осложнений через 6 мес после имплантации стентов с лекарственным покрытием [15].

В самом крупном исследовании, оценивавшем эффективность использования стентов с покрытием и без такового у 262 700 пожилых пациентов (данные National Cardiovascular Data Registry) за период 2004–2006 гг., продемонстрировано снижение летальности, частоты инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации целевого стеноза за период наблюдения 30 мес. Не выявлено значимых различий в отношении развития инсульта и кровотечений за наблюдаемый период времени [16].

В другом крупном рандомизированном контролируемом исследовании, в котором оценивали результаты стентирования у 76 525 пациентов пожилого возраста, также

было показано преимущество стентов с покрытием. Установлено, что среди пациентов, которым имплантировали стенты с покрытием, наблюдалось значительное преимущество в виде снижения летальности, меньшей частоты инфаркта миокарда и потребности в повторной реваскуляризации за двухлетний период наблюдения [17–20]. Ограниченная доступность стентов с антипролиферативным покрытием, эффективных с точки зрения профилактики рестенозов, предполагает, что эти дорогостоящие стенты должны в первую очередь применяться в группе пациентов высокого риска. Эта концепция была подтверждена результатами проведенного рандомизированного исследования BASKET (The Basel Stent Cost-Effectiveness Trial) [21], показавшего, что с экономической точки зрения и с точки зрения отдаленного прогноза применение стентов с лекарственным покрытием не оправдано у всех пациентов, а, напротив, имеет смысл только у больных с повышенными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, применение стентов с лекарственным покрытием, безусловно, показано для больных пожилого возраста с сопутствующим СД 2-го типа.

Заключение

Эндоваскулярное лечение хронической ИБС у пациентов старше 65 лет с сахарным диабетом является высокоэффективным и безопасным методом терапии, несмотря на свойственный для этой группы больных сложный характер поражения коронарного русла. Применение стентов с лекарственным покрытием по сравнению с использованием голометаллических стентов способствует снижению трехлетней частоты инфарктов миокарда и развития рестенозов целевого стеноза у больных ИБС пожилого и старческого возраста с сопутствующим сахарным диабетом, перенесших ЧКВ. Кроме того, применение стентов с покрытием способствует достоверному снижению трехлетней частоты развития «больших» сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда и рестеноз целевого стеноза). Таким образом, у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием продемонстрировало лучший результат как в аспекте клинической эффективности, так и с точки зрения снижения частоты отдаленных осложнений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nakamura S., Colombo A., Gaglione S., Almagor Y., Goldberg S.L. Intracoronary ultrasound observations during stent implantation. *Circulation*. 1994; 89: 2026–2034.
2. Safian R.D., Freed M.S. The manual of interventional cardiology. 3rd edn. *Physicians Press*. 2001. 1029 p.
3. Hoffmann R., Mintz G.S. Coronary in-stent restenosis — predictors, treatment and prevention. *Eur. Heart. J.* 2000; 21: 1739–1749.
4. Mann J. Epidemiology and pathophysiology of coronary artery disease. *Practical interventional cardiology*. *Mosby*. 1997. P. 1–9.
5. Kern M. Basic coronary balloon angioplasty and stenting. *The Interventional Cardiac Catheterization Handbook*. NY: *Elsevier Inc*. 2004. P. 11–72.
6. Silber S., Albertsson P., Avilés F.F., Camici P.G., Colombo A., Hamm C., Jorgensen E., Marco J., Nordrehaug J.E., Ruzyllo W., Urban P., Stone G.W., Wijns W. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 804–847.
7. Smith S., Dove J.T., Jakobs A.K. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention (Revision of the 1993 PTC A Guidelines). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 2239 I–2239I XVI.

8. Smith S, Dove J.T., Jakobs A.K. ACC/AHA Guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) executive summary: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation*. 2001; 103: 3019–3041.
9. Shubair M., Prabhakaran P., Pavlova V., Velianou J.L., Sharma A.M., Natarajan M.K. The relationship of body mass index to outcomes after percutaneous coronary intervention. *J. Interv. Cardiol.* 2006; 19 (5): 388–395.
10. Abizaid A., Costa M.A., Blanchard D., Albertal M., Eltchaninoff H. Sirolimus–Eluting Stents Inhibit Neointimal Hyperplasia in Diabetic Patients. Insights from the RAVEL Trial. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 107–112.
11. Serruys P., Ong A.T., van Herwerden L.A., Sousa J.E., Jatene A., Bonnier J.J., Schönberger J.P., Buller N., Bonser R., Disco C., Backx B., Hugenholz P.G., Firth B.G., Unger F. Five year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. The final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 575–581.
12. Colombo A. 12-month clinical follow-up of the TAXUS II paclitaxel eluting stent study ACC–2003. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/451913> (available: 02.04.2015).
13. Grube E., Silber S, Hauptmann K. et al. TAXUS I: six- and twelvemonth results from a randomized, double-blind. Trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*. 2003; 107: 38–42.
14. Stables R. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 695–670.
15. Morice M., Serruys P.W., Sousa J.E., Fajadet J., Hayashi B.E., Perin M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Guagliumi G., Molnar F., Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1773–1780.
16. Douglas P.S, Brennan J.M., Anstrom K.J., Sedrakyan A., Eisenstein E.L., Haque G. Clinical Effectiveness of Coronary Stents in Elderly Persons Results From 262,700 Medicare Patients in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1629–1641.
17. Groeneveld P.W., Matta M.A., Greenhut A.P., Yang F. Drug eluting compared with bare metal coronary stents among elderly patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 2017–2024.
18. Stettler C., Wandel S., Allemann S., Kastrati A., Morice M.C., Schömig A., Pfisterer M.E., Stone G.W., Leon M.B., de Lezo J.S., Goy J.J., Park S.J., Sabaté M., Suttrop M.J., Kelbaek H., Spaulding C., Menichelli M., Vermeersch P., Dirksen M.T., Cervinka P., Petronio A.S., Nordmann A.J., Diem P., Meier B., Zwahlen M., Reichenbach S., Trelle S., Windecker S., Juni P. Outcomes associated with drug eluting and bare metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 370: 937–948.
19. Rao S., Shaw R.E., Brindis R.G., Klein L.W., Weintraub W.S., Krone R.J., Peterson E.D. Patterns and outcomes of drug eluting coronary stent use in clinical practice. *Am. Heart. J.* 2006; 152: 321–326.
20. Lagerqvist B., James S.K., Stenestrand U. Lindbäck J., Nilsson T., Wallentin L. Long term outcomes with drug eluting stents versus bare metal stents in Sweden. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1009–1019.
21. Kaiser C., Brunner-La Rocca H.P., Buser P.T., Bonetti P.O., Osswald S., Linka A., Bernheim A., Zutter A., Zellweger M., Grize L., Pfisterer M.E. Incremental cost effectiveness of drug eluting stents compared with a third generation bare-metal stent in a real world setting: randomized The Basel Stent Cost-Effectiveness Trial (BASKET). *Lancet*. 2005; 366: 921–929.

306

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сигаев Игорь Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, к. 7, тел.: +7 (499) 236-82-65, e-mail: sigaev1958@mail.ru

Ярбеков Рустам Раимкулович, кандидат медицинских наук, докторант отделения хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева

Адрес: Москва, Ленинский пр-т, д. 8, к. 7, тел.: +7 (499) 236-92-53, e-mail: yarbekov@mail.ru

Чигогидзе Николай Автандилович, кандидат медицинских наук, руководитель отделения рентгенохирургических, электрофизиологических методов исследования, лечения и апробации новейших технологий НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, к. 7, тел.: +7 (499) 236-92-53

Енокян Лусине Георгиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы ультразвуковых исследований сердечно-сосудистых и органных патологии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, к. 7, тел.: +7 (499) 236-92-53, e-mail: yenoqyanluci@rambler.ru

Керен Милена Абрековна, доктор медицинских наук, научный сотрудник отделения хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, к. 7, тел.: +7 (499) 236-92-53, e-mail: milenamailru@mail.ru

Старостин Максим Владимирович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, к. 7, тел.: +7 (499) 236-92-53, e-mail: m_starostin@mail.ru

DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1326

А.А. Баранов^{1,2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, И.А. Беляева¹, Е.П. Бомбардинова¹, И.Е. Смирнов¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиции педиатрии

В статье представлен анализ данных литературы последних лет, посвященной особенностям состояния здоровья и развития детей, родившихся с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Данные статистики свидетельствуют о лавинообразном увеличении частоты применения ВРТ как метода лечения бесплодия. В обзоре литературы отражены исходы перинатального периода у детей после ВРТ, частота врожденных пороков развития и генетических заболеваний в этой популяции, возможные отдаленные патологические состояния у детей, родившихся с помощью ВРТ. Подавляющее большинство исследователей связывают неблагоприятные влияния ВРТ на организм ребенка с недоношенностью и многоплодием (трансфер нескольких эмбрионов с последующей частичной редукцией). Указывается, что широкое внедрение ВРТ может способствовать вертикальной передаче факторов родительского бесплодия в популяции. Применение ВРТ в некоторых случаях сопряжено со спорными этическими и правовыми проблемами (суррогатное материнство, донорство ооцитов). Дальнейшее совершенствование технологий ВРТ (предимплантационная подготовка, медико-генетическая диагностика, сокращение частоты многоплодий) не является альтернативой для широкой медико-социальной профилактики нарушений в репродуктивной сфере у подростков и молодежи.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, генетическая диагностика, новорожденные, геномный импринтинг.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Смирнов И.Е. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиций педиатрии. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 307–314. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1326)

307

Статистические данные за последние 5 лет (2009–2014 гг.): динамика нарастания частоты использования вспомогательных репродуктивных технологий

В последние годы во всем мире частота использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) нарастает, что связано с увеличением частоты

встречаемости бесплодия. В развитых промышленных странах (США, страны Европы) удельная доля детей, родившихся с помощью ВРТ, достигает 1–2% [1]. С 1978 по 2010 г. при помощи ВРТ в мире родилось более 5 млн детей [1, 2]. По данным Регистра центров ВРТ Российской Федерации за 2012 г. [3], в нашей стране на 1 млн населения в этом году было выполнено 438,7 циклов ВРТ

А.А. Baranov^{1,2}, L.S. Namazova-Baranova^{1,2,3}, I.A. Belyaeva¹, E.P. Bombardirova¹, I.E. Smirnov¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Medical and Social Problems of Assisted Reproductive Technologies from the Perspective of Pediatrics

The article presents a literature review over the last few years devoted to the health status and development peculiarities of children born using assisted reproductive technologies (ART) procedures. The statistics shows an explosive increase in the frequency of ART application as a fertility treatment method. The presented data analysis reflects the perinatal outcomes after ART in children, the frequency of congenital malformations and genetic diseases in this population, possible long-term malconditions and pathologies in children born using ART. The overwhelming majority of investigators consider the adverse effect of ART on a child's body to be the result of prematurity and multiple pregnancy (transfer multiple embryos followed by partial reduction). It is stated that the widespread introduction of ART may contribute to the vertical transmission of parental infertility factors in the population. The application of ART procedures in some cases is associated with controversial ethical and legal issues (surrogacy, oocyte donation). Further improvements in ART procedures (preimplantation training, medical and genetic diagnosis, reducing the frequency of multiple pregnancy) cannot be stated as an alternative to the general medical and social prevention of reproductive disorders in adolescents and youth.

Key words: assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, genetic diagnostics, newborns, genomic imprinting.

(For citation: Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A., Bombardirova E.P., Smirnov I.E. Medical and social problems of assisted reproductive technologies from the standpoint of Pediatrics. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2015; 70 (3): 307–314. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1326)

(в 2011 г. — 398,3 цикла), что в 2 раза ниже средневропейских показателей. В 2012 г. доля родов после ВРТ в России составила 0,77% (доля новорожденных за счет многоплодия — 0,84%) от всех родившихся в 2012 г. [3].

Таким образом, для акушеров-гинекологов и педиатров дети, рожденные с применением ВРТ, становятся повседневной реальностью, что требует оценки состояния их здоровья и разработки алгоритмов дифференцированного наблюдения.

Данные метаанализа исследований, посвященных состоянию детей, рожденных с помощью ВРТ, неоднозначны, поскольку методология оценки факторов, влияющих на здоровье этих детей, различна. Большинство исследователей указывают, что технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ), интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), подготовки донорских ооцитов и сперматозоидов, криоконсервации эмбрионов постоянно совершенствуются и становятся все менее травматичными для эмбриона (гаметы, зиготы, бластоцисты) [4]. В то же время сохраняют свою значимость:

- причины родительского бесплодия как фактор риска развития эндокринных и нейросоматических (в т.ч. генетических) заболеваний плода, а также как фактор риска неполноценной имплантации эмбриона;
- многоэтапная медикаментозная (гормональная) подготовка женщины и гормональное сопровождение индуцированной беременности;
- процедура подготовки зародышевых клеток.

Известно, что избыточная масса тела и ожирение у женщины являются одной из причин бесплодия. Глобальная эпидемия ожирения сопровождается ростом показателей избыточного веса / ожирения у женщин репродуктивного возраста, что имеет негативное влияние на женское репродуктивное здоровье с точки зрения снижения оплодотворяемости, увеличения частоты выкидышей, а также осложнений у матери, плода и новорожденного.

Избыточная масса тела или ожирение у женщины в момент зачатия могут иметь значительные последствия для будущего ребенка, поскольку признаны взаимосвязи между событиями, происходящими в период антенатального и внутриутробного развития с инцидентами взрослых расстройств. Известно, что избыточный вес во время беременности увеличивает риск развития гестационного диабета и рождения младенца с большим для его гестационного возраста весом. Эти наблюдения имеют особое значение, учитывая, что вес при рождении коррелирует с весом в более поздний период жизни. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что масса тела матери в момент зачатия и увеличение веса во время беременности связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний у потомства в дальнейшей жизни.

Становится все более очевидным, что питание и вес матери в периконцептуальный период могут повлиять на качество ооцитов, развитие эмбриона и здоровье потомства.

Фолликул яичника обеспечивает питательные вещества для развивающегося ооцита. Так, глюкоза, присутствующая в полости фолликула, преобразуется в пируват, который затем транспортируется в ооцит, где подвергается окислению для обеспечения его аденозинтрифосфорной кислотой. Кроме того, ооциты содержат значительное количество эндогенных триглицеридов, которые служат источником энергии в метаболических процессах при созревании ооцитов.

Обнаружено, что фолликулярная среда яичников изменяется у женщин с ожирением: повышается содержание триглицеридов, глюкозы и инсулина, транспорт которых в ооцит может иметь фенотипические последствия. В экспериментах доказано, что воздействие среды с высоким содержанием жира на ооциты в процессе окончательного созревания уменьшает жизнеспособность эмбрионов после оплодотворения, изменяет экспрессию ключевых метаболических генов и метаболическую активность в полученных бластоцистах [5].

В исследовании С. Leary и соавт. [6] изучали темпы развития и метаболический профиль эмбрионов, полученных из ооцитов женщин с избыточной массой тела и ожирением, обратившихся за процедурой ЭКО / ИКСИ. Установлено, что ооциты от женщин с индексом массы тела (ИМТ), превышающим 25 кг/м², имеют меньшие размеры и, следовательно, менее вероятно завершают развитие после оплодотворения. Эти эмбрионы при развитии достигают стадии морулы быстрее, чем эмбрионы от женщин с ИМТ <25 кг/м², а полученные бластоцисты содержат меньше клеток, в частности, в трофобласте. Наличие меньшего числа клеток в трофобласте может оказать влияние на размер и инвазивные свойства трофобласта и последующей плаценты.

Кроме того, в бластоцистах, полученных из ооцитов женщин с ИМТ >25 кг/м², также уменьшалось потребление глюкозы, что привело к модификации метаболизма аминокислот и повышению содержания эндогенных триглицеридов. Показано, что эти различия не зависят от ИМТ мужчин-доноров.

Данные С. Leary и соавт. демонстрируют, что высокий ИМТ женщин в момент зачатия связан с особыми фенотипическими изменениями в зародыше в период предимплантационной подготовки, подчеркивая важность периконцептуального веса беременной в оптимизации оплодотворения и дальнейшего здоровья матери и потомства. Выявленные изменения в метаболической направленности человеческих эмбрионов, которые наиболее вероятно являются следствием овариальных условий, при которых созревает яйцеклетка, могут снизить шансы на зачатие для женщин с избыточным весом и обеспечивают доказательства того, что метаболический профиль эмбриона на ранней стадии формируется в неоптимальных условиях в момент зачатия. Наблюдаемые изменения могут указывать на долгосрочные последствия для здоровья потомства женщин с избыточным весом и ожирением, прошедших процедуру ЭКО / ИКСИ.

Наряду с причинами родительского бесплодия и его воздействия на здоровье будущего ребенка, рожденного с использованием ВРТ, также изучают факторы риска неполноценной имплантации эмбриона при процедурах ЭКО. Так, в исследовании Т.А. Охтырской и соавт. [7] представлены результаты исследования полиморфизма гена *PAI-1* в эндометрии в период «окна имплантации» при неудачных попытках ЭКО: установлена высокая частота гетеро- и гомозиготного носительства полиморфизма данного гена, а также высокое содержание белка, кодируемого этим геном, в поверхностном эпителии эндометрия, что является причиной нарушения адгезии и инвазии бластоцисты.

Интересы будущего ребенка иногда вступают в противоречие с интересами сохранения здоровья матери: так, некоторые технологии стимуляции овуляции создают меньшую нагрузку на эндокринную сферу женщины, но при этом ухудшаются морфологические характеристики ооцитов и эмбрионов [8].

Среди причин женского бесплодия наименее опасны для плода нарушения проходимости маточных труб и аномалии строения матки, значительно более опасны эндокринные и тяжелые соматические, а также наследственные заболевания будущей матери. По поводу факторов, вызывающих мужское бесплодие, мнения исследователей противоречивы: многие авторы указывают на повышенный риск передачи потомству мужского бесплодия при проведении процедуры ИКСИ. Этот риск связан со значительной частотой анеуплоидий в ядрах сперматозоидов при астено- и олигоастенозооспермии у мужчин — распространенных причинах мужского бесплодия [9]. Кроме того, установлено, что малая подвижность сперматозоидов обусловлена генетически, и существует определенный риск передачи гена дисплазии фиброзного слоя жгутика сперматозоида при использовании донорской клетки [10].

Исходы перинатального периода у детей, рожденных с использованием вспомогательных репродуктивных технологий

В педиатрии, и особенно в неонатологии, одним из важных аспектов оценки благополучия ребенка является анализ исходов перинатального периода. Как правило, беременности, наступившие вследствие использования ВРТ, сопряжены с повышенным в 1,5–2 раза (по сравнению с естественно наступившей беременностью) риском развития таких состояний, как предлежание плаценты, преждевременная ее отслойка, фетоплацентарная недостаточность и задержка внутриутробного роста (ЗВУР), а также преэклампсия [11, 12]. Все это создает условия для хронической внутриутробной гипоксии плода.

Отмечено, что частота недонашивания при беременности, наступившей путем ЭКО, выше не только при многоплодии, но и при одноплодной беременности [13].

Частота индуцирования родовой деятельности или оперативных родов при беременностях после ЭКО превышает популяционную частоту в 1,5–2 раза [14], поэтому у детей, рожденных такими женщинами, повышен риск перинатальных поражений нервной системы гипоксически-ишемического генеза с последствиями в виде ранней и поздней неонатальной смертности, перивентрикулярной лейкомаляции, подверженности инфекционным процессам. Особенно выражены все эти нарушения у маловесных недоношенных, рожденных от многоплодных беременностей (при множественном трансфере эмбрионов). Тяжелая сочетанная перинатальная патология у этих младенцев (как правило, сочетание поражения центральной нервной системы с ретинопатией и бронхолегочной дисплазией) определяет высокий риск их инвалидизации.

Риск недостаточной массы тела при рождении в результате одноплодной беременности, по данным метаанализа А. Pinborg и соавт., существенно выше при использовании ЭКО / ИКСИ, чем при спонтанно наступившей беременности (включая женщин с нарушениями здоровья); в то же время указывается на отсутствие достоверных различий по уровню перинатальной смертности в сравниваемых популяциях. Существуют отдельные неоднозначные указания, что на массу тела ребенка к моменту рождения влияет способ подготовки эмбриона к подсадке: отсутствие или наличие криобратки [15].

К неблагоприятным перинатальным исходам при беременности после ЭКО, помимо вышеуказанных состояний, можно отнести мертворожденность. Большинство авторов указывают, что при одноплодной беременности после ЭКО (как доношенной, так и недоношенной) показатели мертворождаемости и неонатальной смертности не отличаются от таковых в общих популяциях доношенных и недоношенных новорожденных. При многоплодной беременности после ЭКО показатели перинатальной и неонатальной смертности зависят от срока гестации к моменту родов и массы тела новорожденных. Хотя многоплодные беременности на фоне использования ВРТ сопряжены с повышенными рисками недонашивания относительно естественной беременности, данные о сравнении перинатальных исходов противоречивы: некоторые авторы указывают на меньший риск мертворождений и неонатальной смертности в группе детей, рожденных путем ЭКО, что, возможно, обусловлено преобладанием диэмбриональных подсадов в этих исследованиях [16]. В то же время другие исследователи говорят о многократном повышении показателя перинатальной смертности при преждевременных родах после ЭКО (15 против 2,8% при спонтанной недоношенной беременности, соответственно) [17].

У новорожденных в группе ЭКО отмечают повышенную частоту внутриутробной гипоксии и интранатальной асфиксии, синдрома дыхательных расстройств, патологической гипербилирубинемии. По некоторым данным, удельный вес этих состояний у ЭКО-детей в несколько раз выше, чем в общей популяции [17, 18]. Это увеличение частоты перинатальной патологии многие авторы связывают в первую очередь с многоплодием при полиэмбриональных подсадках (с последующей спонтанной или вызванной редукцией части эмбрионов). Многоплодие может наблюдаться и при переносе одной бластоцисты, поскольку на фоне интенсивной гормонотерапии возможно полное разделение пересаженного зародыша на 2 и более самостоятельных организма [19]. В последние годы в большинстве центров репродукции был достигнут консенсус по ограничению числа подсаживаемых эмбрионов, что способствовало снижению частоты перинатальной патологии после ЭКО [20]. В первую очередь моноэмбриональные подсадки снизили частоту многоплодной беременности после ЭКО, хотя частота многоплодных родов при ВРТ остается высокой и достигает 25–50% [21, 22].

Таким образом, большинство исследователей описывают повышенный риск осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов при многоплодных ЭКО-беременностях в сравнении с одноплодными; в неблагоприятные исходы частично включаются отдаленные последствия перинатальной патологии (в т.ч. детский церебральный паралич). В последние годы появились отдельные работы, указывающие на повышенный риск перинатальных осложнений при донорстве ооцитов и суррогатном материнстве [23].

Наряду с фактором недоношенности и многоплодия большое значение в определении перинатальных исходов и риска перинатальной патологии у детей после ЭКО имеют возраст матери, курение, феномен «исчезнувшего близнеца» при пересадке более одного эмбриона [21, 23, 24]. В последние годы определенное значение в развитии маточно-плацентарной недостаточности при беременности ЭКО придают также сниженной экспрессии плацентарных генов, ответственных за регуляцию клеточной дифференцировки [25].

По данным российских авторов, повышенная перинатальная смертность детей, родившихся после применения ЭКО, связана с многоплодием [26].

Риск врожденных пороков у детей, рожденных путем вспомогательных репродуктивных технологий

Один из наиболее важных вопросов, связанных с ВРТ, — это проблема повышенного риска формирования врожденных аномалий развития у детей, рожденных после ЭКО / ИКСИ. Подавляющее большинство исследователей (данные метаанализов) отмечают превышение доли «больших» пороков у детей ЭКО по сравнению с общей популяцией на 30–40% [27, 28]. Так, в обзоре J. Wen и соавт. [28], включившем анализ состояния здоровья более чем 100 тыс. детей, рожденных в Китае после ЭКО / ИКСИ, относительные риски врожденных аномалий (нервной системы, мочеполового тракта, пищеварительной системы, сердечно-сосудистых и скелетно-мышечных аномалий) составили от 1,43 (пороки глаз, уха, лица) до 2,01 (пороки нервной системы), причем риски при проведении процедуры ИКСИ были более высокими, чем при ЭКО и ПЭ.

310

В работе J. Fedder и соавт. [29], в которой анализировали сведения более чем о 27 тыс. детей, родившихся в Дании после использования ВРТ, указано на наличие врожденных пороков развития (ВПР) у 7% новорожденных, что в этой стране не имеет статистических различий с уровнем ВПР в общей популяции (по данным статистики большинства стран, частота ВПР в общей популяции новорожденных колеблется от 1 до 5%). По данным одного из ведущих по ВРТ в России учреждений — Центра планирования семьи и репродукции г. Москвы [26], среди 5386 детей, родившихся после ЭКО, пороки развития отмечены у 6,6% по сравнению с 5,27% в общей популяции новорожденных (относительный риск 1,25).

В популяционном исследовании, выполненном в США [30], определены наиболее частые пороки развития, встречающиеся у детей, рожденных после ЭКО: VACTERL (фенотип, включающий анальные и пищеводные атрезии, пороки сердца, позвоночника и почек) и окуло-ауриколовертебральный фенотип. Наиболее частыми пороками при ЭКО / ИКСИ признаны атрезия пищевода (с трахеопищеводным свищом или без него) и ануса.

В настоящее время активно изучают вклад различных факторов риска в происхождение врожденных пороков при ЭКО. Многие исследователи предполагают, что повышенный риск врожденных пороков связан не с самой процедурой ЭКО, а с факторами материнского бесплодия (эндокринные нарушения), сохраняющими свое влияние на плод после его переноса в матку, даже если речь идет о донорских ооцитах от здоровой женщины-донора [27, 31]. В то же время методика криоконсервации бластоцисты или эмбриона не является «безразличной» для плода: обсуждается возможная связь повышенного риска развития врожденных аномалий при витрификации эмбриона по сравнению с медицинским замораживанием. Возможно также существование связи между повышенным риском эмбриопатий и массивным применением при ЭКО-беременности гормональных и некоторых других препаратов, но убедительные сведения о такой связи отсутствуют. При изучении факторов риска врожденных пороков указывают на то, что разница в частоте аномалий в группах ЭКО- и

не-ЭКО-детей нивелируется, если учитывать частоту пороков в так называемой субфертильной популяции (родители, которые длительное время не могли иметь потомство, но затем беременность наступила естественным путем). В этой популяции частота пороков развития сравнима с таковой при ЭКО. Также высказывают предположение о том, что дизиготные близнецы при ЭКО имеют меньший риск наличия пороков развития, чем монозиготные. Имеются отдельные работы, в которых установлен несколько более высокий риск ВПР при проведении процедуры ИКСИ по сравнению с ЭКО и ПЭ [27]. В то же время другие авторы такую связь не подтверждают [28].

Опубликованы результаты сравнения двух больших групп ЭКО-детей, родившихся после использования двух различных методов получения сперматозоидов для ИКСИ: из эякулята спермы и с помощью пункции придатка яичка. Установлено, что по частоте недонашивания, недостаточной массы тела при рождении, а также по частоте аномалий развития эти группы достоверных различий не имели, но в то же время риск перинатальной смертности был несколько более высоким в группе детей, рожденных после взятия спермы из придатка яичка. Кроме того, имеются отдельные указания на большую частоту хромосомных аномалий в последней группе [32].

Генетические и эпигенетические нарушения у детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Особую тревогу вызывает у врачей возможная связь ВРТ с повышенным риском наследственной и онкологической патологии у детей. В последние годы установлена важность эпигенетических нарушений, в особенности геномного импринтинга, в развитии многих наследственных заболеваний [33, 34].

Геномный импринтинг — это эпигенетический феномен, связанный с регуляцией экспрессии материнских и отцовских аллелей в формирующемся новом организме и дифференцировкой их генокопий. Установлено, что нарушение процессов геномного импринтинга может приводить к отклонениям во внутриутробном росте плода и развитию впоследствии поведенческих нарушений. Некоторые синдромальные формы генетической патологии сейчас принято относить к болезням импринтинга: синдром Беквита–Видемана, синдром Прадера–Вилли.

Механизм геномного импринтинга изучали в своем исследовании S. Kitsui и соавт. [34]. Они установили, что критическая область хромосом 15q11.2–q14 содержит гены, подверженные геномному импринтингу. Множество повторяющихся элементов способствует интерстициальным дупликациям, образованию дополнительных маркерных хромосом и делеций, вызывающих синдромы аутистического спектра и Прадера–Вилли.

Предполагают, что импринтинговые нарушения могут быть ассоциированы и с онкологическими заболеваниями: как известно, для синдрома Беквита–Видемана характерна повышенная склонность к онкологическим болезням [35].

Впервые сведения о повышенной частоте болезней импринтинга у детей, родившихся с помощью ВРТ, появились более 10 лет назад, однако последующие многоцентровые аналитические работы не выявили достоверных различий по частоте этих заболеваний среди

потомства, полученного в результате ЭКО, и популяционной встречаемостью [36].

Тем не менее в последние годы появились зарубежные и отечественные публикации, свидетельствующие о повышенном риске развития синдрома Беквита–Видемана у детей, рожденных после ЭКО [37–39]. Авторы полагают, что повышенный риск развития этого синдрома при ЭКО связан с нарушениями геномного импринтинга уже в гаметах, а не при проведении манипуляций ВРТ. Описаны случаи рождения детей с синдромом Беквита–Видемана после применения программы ЭКО / ИКСИ и в Российской Федерации [40]. Большинство исследователей отмечают, что нарушения метилирования ДНК, ответственные за экспрессию генов в процессе импринтинга, при синдроме Беквита–Видемана чаще происходят в процессе гаметогенеза (85% — спорадические случаи), что затрудняет предимплантационную генетическую диагностику [41, 42].

Отдаленное физическое и нервно-психическое развитие; соматическое здоровье детей, рожденных с помощью экстракорпорального оплодотворения

Сведения о влиянии ЭКО на параметры и темпы физического развития детей противоречивы. Это связано с затруднениями дифференцированной оценки зависимости от конституционально-генетических факторов, от фактора недоношенности. Отдельными исследователями установлено увеличение показателей роста у недоношенных детей после ЭКО при сравнении с недоношенными детьми контрольной группы, что связывают с предимплантационной подготовкой на специальных средах [43, 44]. Достоверные результаты исследований об особенностях фертильности субъектов, рожденных с помощью ВРТ, пока отсутствуют в связи с малым историческим периодом широкого распространения ВРТ (около 25 лет). Большинство исследователей при обследовании подростков, зачатых с помощью ВРТ, обнаружили у них уровни гормонов и сроки полового созревания, не отличающиеся от средних в популяции [45, 46], хотя существуют отдельные работы, указывающие на повышенный риск крипторхизма у мальчиков, рожденных после ИКСИ.

Сведения о соматическом здоровье детей, рожденных после ЭКО, также противоречивы. Большинство авторов не обнаруживают значимых различий в уровне заболеваемости этих детей по отношению к общей популяции или указывают, что повышенная обращаемость к врачам связана с психологическими особенностями родителей этих пациентов [46, 47]. В то же время некоторые авторы указывают на повышенную частоту артериальной гипертензии, нарушений жирового и углеводного обмена у детей, рожденных после ЭКО [48–50], поэтому эти дети нуждаются в составлении индивидуального плана диспансеризации и оздоровительных мероприятий. Е.Н. Yeung и С. Druschel [50] связывают большую часть метаболических нарушений у детей, родившихся после ЭКО, с недоношенностью.

В предыдущее десятилетие многие исследователи указывали на повышенный риск отсроченной неврологической патологии (в т.ч. детского церебрального паралича) у детей, родившихся с помощью ЭКО, причем даже у доношенных от одноплодной беременности [1], однако в последние годы метаанализ накопившейся информации позволил констатировать отсутствие до-

стоверных различий по неврологической патологии в группах детей, родившихся после ЭКО и от спонтанных беременностей [51].

В большинстве исследований указывается также на отсутствие различий по частоте интеллектуальных, поведенческих и эмоциональных расстройств, а также нарушений социализации в сравниваемых группах детей и подростков [52–54]. Данные о сравнительной частоте психотических расстройств, в т.ч. аутизма, в зависимости от указания на ЭКО в анамнезе пациента также противоречивы. Большинство авторов делают вывод об отсутствии значимых рисков развития аутизма у детей, родившихся с помощью ВРТ, в сравнении с контрольной группой при некотором повышении уровня задержки психомоторного развития за счет недоношенности. Однако имеются отдельные исследования, в которых продемонстрирован значительный (более 10%) удельный вес ЭКО-детей среди пациентов, страдающих расстройствами аутистического спектра [55]. Таким образом, очевидно, что эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Медико-биологические, медико-социальные и этико-правовые аспекты использования вспомогательных репродуктивных технологий. Перспективы и «угрозы» расширенного применения, альтернативы вспомогательным репродуктивным технологиям

311

Мнения специалистов различного профиля о состоянии здоровья и «качестве» потомства, полученного с помощью ВРТ, существенно расходятся. Специалисты-репродуктологи прилагают все усилия для совершенствования указанных технологий, их широкого внедрения, ссылаются на заключения отдельных педиатров об отсутствии значимых различий ЭКО-детей от детей, зачатых естественным путем [56]. Указываются перспективные направления совершенствования ВРТ: расширение возможностей предимплантационной генетической диагностики [57], альтернативное (без индукции супер-овуляции) получение ооцитов, направленная селекция эмбрионов, витрификация (криоконсервация) половых клеток [56]. На глобальный вопрос о прогнозе здоровья и развитии детей, рожденных после использования ВРТ, по результатам многоцентровых исследований, дается суммарный ответ, что за последние 20 лет перинатальные исходы для этих детей существенно улучшились благодаря сокращению частоты многоплодия при ВРТ [58], что, соответственно, снижает риск отдаленных нарушений у детей.

Однако многие педиатры настроены не так оптимистично, поскольку состояние здоровья детей, родившихся после использования ВРТ, определяется не только и не столько успехами медицинских нанотехнологий, сколько другими медико-биологическими и медико-социальными факторами — соматическим и репродуктивным здоровьем населения, использованием оптимального возрастного периода, уменьшением возможной лекарственной нагрузки на внутриутробного ребенка [59]. Все это настоятельно требует разработки специальных программ наблюдения детей, подростков и взрослых, родившихся после применения ВРТ, но при этом возникают трудноразрешимые этико-правовые противоречия (сохранение врачебной тайны).

Успехи тонких медицинских технологий, включая предимплантационную генетическую диагностику,

также выводят на передний план сложные эτικο-правовые аспекты (права эмбриона и плода). Даже при условии технически возможного полного скрининга генома эмбриона трудно прогнозировать дальнейшее формирование генотипа, последствия геномных событий; некоторые полиморфизмы не имеют четких определений; выбор полноценного эмбриона во многом ограничен [60].

Одна из наиболее спорных в этическом плане программ ВРТ — программа суррогатного материнства. В нашей стране в 2012 г. в 66 центрах ВРТ с участием суррогатных матерей наступило 372 беременности, что составило 39,9% от переноса эмбрионов, из которых 79,3% завершилось родами [3], причем по понятным эτικο-правовым причинам состояние здоровья этих детей в России никто не изучал; отсутствуют также отдельные публикации на эту тему и в зарубежной литературе. Между тем вынашивание женщиной генетически чужеродного организма — это проблема не только этическая, но и медицинская: между суррогатной матерью и внутриутробным плодом формируются тесные биологические связи. Вынужденное со стороны суррогатной матери («коммерческое») материнство — это психофизиологическая травма для женщины, не говоря уже о риске для самой женщины (выкидыши, внематочная беременность, другие осложнения), в совокупности достигающем 10% [3].

В связи с этим следует отметить, что законодательство многих стран запрещает донацию ооцитов

(в т.ч. суррогатное материнство); в то же время в РФ существует приказ МЗ РФ № 107-н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях их применения». Этим приказом в нашей стране разрешено суррогатное материнство, как правило, коммерческое.

В последние годы появились отдельные сообщения об успешном применении процедуры замещения митохондриальной ДНК в процессе ВРТ, если у супругов высок риск передачи наследственной митохондриальной патологии («ребенок трех родителей»).

Таким образом, дальнейшее развитие ВРТ, безусловно, необходимо, но со значительными эτικο-правовыми ограничениями, с законодательным определением прав эмбриона и исключением многоплодных подсадов. Альтернатива лечения бесплодия методом ВРТ — обеспечение психосоматического и эндокринно-репродуктивного здоровья подрастающих поколений, что полностью соответствует традиционной профилактической направленности отечественной педиатрии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

312

ЛИТЕРАТУРА

1. Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 5: 15–25.
2. Sandin S., Nygren K.G., Iliadou A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA*. 2013; 310 (1): 75–84.
3. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2012 год. *Проблемы репродукции*. 2014; 5: 13–15.
4. Носкова Ю.О. Мультипротекторная витрификация ооцитов. Создание и использование криобанка ооцитов доноров: опыт клиники «Мама». *Проблемы репродукции*. 2014; 17 (6): 46–50.
5. Van Hoesck V., Sturmey R.G., Bermejo-Alvarez P., Rizos D., Gutierrez-Adan A., Leese H.J., Bols P.E., Leroy J.L. Elevated non-esterified fatty acid concentrations during bovine oocyte maturation compromise early embryo physiology. *PLoS one*. 2011; 6: 23183.
6. Leary C., Leese H.J., Sturmey R.G. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Human Reproduction*. 2015; 30 (1): 122–132.
7. Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуршалина А.В. Роль PAI-1 в повторных неудачах ВРТ. *Проблемы репродукции*. 2011; 17 (4): 45–49.
8. Аншина М.Б., Шамугия Н.Л., Смирнова А.А. Сравнительная оценка эффективности и безопасности триггеров овуляции в программах ВРТ. *Проблемы репродукции*. 2011; 17 (5): 70–74.
9. Феськова А.М., Жилкова Е.С., Безпечная И.М., Блажко Е.В., Феськов В.А. Исследование анеуплоидий хромосом X, Y, 18,21 в ядрах сперматозоидов у мужчин с астено- и олигоастенозооспермией. *Проблемы репродукции*. 2012; 18 (1): 77–78.
10. Хаят С.Ш. Ультраструктурные и генетические основы двигательной активности жгутика сперматозоида. *Андрология и генитальная хирургия*. 2012; 1: 59–61.
11. Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103 (3): 551–563.
12. Kallen B., Finnstrom O., Nygren K.G. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil. Steril.* 2005; 84 (3): 605–610.
13. Healy D.L., Breheny S., Halliday J. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (1): 265–274.
14. Romundstad L.B., Romundstad P.R., Sunde A. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilization: a population based cohort study. *Lancet*. 2008; 372: 737–743.
15. Pinborg A., Wennerholm U.B., Romundstad L.B., Loft A., Aittomaki K., Soderstrom-Anttila V., Nygren K.G., Hazekamp J., Bergh C. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum. Reproduction Update*. 2013; 19 (2): 87–104.
16. Lu Y., Wang N. Long term follow up of children conceived through assisted reproductive technology. *J. Zhejiang Univ. Sci B*. 2013; 14 (5): 359–371.
17. Копылова И.В., Витязева И.И. Здоровье и эндокринный статус детей, рожденных с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий. *Проблемы эндокринологии*. 2012; 1: 54–60.
18. Мансимова В.О. Состояние здоровья и качество жизни недоношенных детей грудного возраста, родившихся после экстракорпорального оплодотворения. Автореф. дис... канд. мед. наук. М. 2011. 24 с.

19. Клещенко Е.И., Жданова И.А., Лукиша А.И. Состояние здоровья детей при многоплодной беременности после ЭКО. Материалы первого международного конгресса по перинатальной медицине и VI ежегодного конгресса РАСПМ. М. 2011. 94 с.
20. Finnstrom O., Kallen B., Lindam A. Maternal and child outcome after in vitro fertilization — a review of 25 years population based data from Sweden. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90 (5): 494–500.
21. Sazonova A., Kallen B., Thurin-Kjellberg A. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (5): 1343–1350.
22. de Mouzon J., Goossens V., Bhattacharya S. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. European IVF monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum. Reprod.* 2010; 25 (8): 1851–1862.
23. Сахарова Г.М., Антонова Н.С. Табакокурение и репродуктивная функция. *Русский медицинский журнал.* 2013; 1: 12–21.
24. Киселев А.М., Коновалов О.Е. Репродуктивное здоровье женщин позднего фертильного возраста как медико-социальная проблема. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2011; 2: 42.
25. Zhang Y., Cui Y., Zhou Z. Altered global gene expressions of human placenta subjected to assisted reproductive technology treatments. *Placenta.* 2010; 31 (4): 251–258.
26. Савельева Г.М., Курцер М.А., Карачунская Е.М. Здоровье детей, рожденных после ЭКО. *Акушерство и гинекология.* 2010; 5: 49–54.
27. Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (19): 1803–1813.
28. Wen J., Jiang J., Ding C. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and in tracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2012; 97 (6): 1331–1337.
29. Fedder J., Loft A., Parner E.T. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study. *Hum. Reprod.* 2013; 28 (1): 230–240.
30. Reefhuis J., Honein M.A., Schieve L.A. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. The National Birth Defects Prevention Study. *Hum. Reprod.* 2009; 24: 360–366.
31. Rimm A.A., Katayama A.C., Diaz M. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011; 28 (8): 699–705.
32. Belva F., De Schrijver F., Tournaye H., Liebaers I., Devroey P., Haentjens P., Bonduelle M. Neonatal outcome of 724 children born after ICSI using non-ejaculated sperm. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (7): 1752–1758.
33. Wu C., Morris J.R. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science.* 2010; 5532: 1103–1105.
34. Kitsui S., Xaidaru A., Giannikou K. De novo interstitial duplication of the 15q11.2–q14 PWS/AS region of maternal origin. *Am. J. Med. Genet.* 2010; 152 (8): 1925–1932.
35. Tomizawa S., Sasaki H. Genomic imprinting and its relevance to congenital disease, infertility, molar pregnancy and induced pluripotent stem cell. *J. Hum. Genet.* 2012; 57 (2): 84–91.
36. Henningsen A.K., Pinborg A., Lidegaard Q. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling cohort study. *Fertil. Steril.* 2011; 95 (3): 959–963.
37. Vermeiden J.P., Bernardus R.E. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or in tracytoplasmic sperm injection? *Fertil. Steril.* 2013; 99 (3): 642–651.
38. Uyar A., Seli E. The impact of assisted reproductive technologies on genomic imprinting and imprinting disorders. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2014; 26 (3): 210–221.
39. Savage T., Peek J., Hofman P.L., Cutfield W.S. Childhood outcomes of assisted reproductive technology. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (9): 2392–2400.
40. Назаренко Т.А., Зыряева Н.А. Рождение ребенка с синдромом Видемана–Беквита у пациентки после применения программы ЭКО/ИКСИ (клинический случай). *Проблемы репродукции.* 2014; 3: 58–61.
41. Strawn E.Y., Bick D., Swanson A. Is it the patient or the IVF? Beckwith–Wiedemann syndrome in both spontaneous and assisted reproductive conceptions. *Fertil. Steril.* 2010; 94 (2): 754.
42. Colls P. Validation of array comparative genome hybridization for diagnosis of translocations in preimplantation on human embryos. *Reprod. Biomed.* 2012; 24 (6): 621–629.
43. Makhoul I.R., Tamir A., Bader D. In vitro fertilization and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birth weight infants. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal Ed.* 2009; 94 (5): 355–359.
44. Dumoulin J.C., Land J.A., Van Montfort A.P. Effect of in vitro culture of human embryos on birthweight of newborns. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (3): 605–612.
45. Belva F., Bonduelle M., Painter R.C. Serum inhibin B concentrations in pubertal boys conceived by ICSI: first results. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (11): 2811–2814.
46. Belva F., Roelants M., Painter R. Pubertal development in ICSI children. *Hum. Reprod.* 2012; 27 (4): 1156–1161.
47. Beydoun H.A., Sicignano N., Beydoun M.A. A cross sectional evaluation of the first cohort of young adults conceived by in vitro fertilization in the United States. *Fertil. Steril.* 2010; 94 (6): 2043–2049.
48. Scherrer U., Rimoldi S.F., Rexhaj E. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation.* 2012; 125 (15): 1890–1896.
49. Hart R., Norman R.J. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II. Mental health and development outcomes. *Hum. Reprod. Update.* 2013; 19 (3): 244–250.
50. Yeung E.H., Druschel C. Cardiometabolic health of children conceived by assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril.* 2013; 99 (2): 318–326.
51. Wagenaar K., van Weissenbruch M.M., van Leeuwen F.E. Self reported behavioral and socioemotional functioning of 11 to 18 year old adolescents conceived by in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 2: 611–616.
52. Wagenaar K., van Weissenbruch M.M., van Leeuwen F.E. Behavior and socioemotional functioning in 9–18 year old children born after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2009; 92 (6): 1907–1914.
53. Xing L.F., Qu F., Qian Y.L. The social adaptation of children born after ICSI compared with IVF-conceived children: a study from China. *J. Obstet. Gynaecol.* 2011; 31 (8): 751–753.
54. Wilson C.L., Fisher J.R., Hammarberg K., Amor D.J., Halliday J.L. Looking downstream: a review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (5): 1209–1219.
55. Hvidtjorn D., Grove J., Schendel D. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population based follow up study. *J. Epidemiol. Community Health.* 2011; 65 (6): 497–502.

56. Репортаж XXIV Междунар. конф. Российской ассоциации репродукции человека. *Проблемы репродукции*. 2014; 5: 6.
57. Информационное письмо от Международного Общества по ПГД. Отчет XIII Международной конференции по ПГД. *Проблемы репродукции*. 2014; 5: 73.
58. Henningsen A.A., Gissler M., Skjaerven R., Bergh C., Tiitinen A., Romundstad L.B., Wennerholm U.B., Lidegaard O., Andersen A.N., Forman J.L., Pinborg A. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum. Reprod.* 2015; 30 (3): 710–716.
59. Мансимова В.О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (2): 27–31.
60. Китаев М. Не количество, а качество: стратегия выбора. *Проблемы репродукции*. 2014; 3: 62–66.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Баранов Александр Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83, e-mail: baranov@nczd.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей, заведующая кафедрой факультетской педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (495) 967-14-14, e-mail: namazova@nczd.ru

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением для недоношенных детей НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-15-19, e-mail: belyaeva@nczd.ru

Бомбардирова Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения для недоношенных детей НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-15-19

Смирнов Иван Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лабораторного отдела НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83, e-mail: smirnov@nczd.ru

DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1327

А.В. Ляпунов, С.И. Колесников, М.А. Хаснатинов, Э.Л. Манзарова,
И.В. Петрова, В.В. Долгих, Г.А. Данчинова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

Иммунитет к вирусам гриппа у детей и подростков в межэпидемический период

Цель исследования: оценить состояние иммунитета к вирусам гриппа среди детского и подросткового населения путем идентификации антител в сыворотках крови, собранных в межэпидемический период. **Методы:** способность вирусов связывать и агглютинировать эритроциты использована в реакции гемагглютинации, для которой подготовленные куриные эритроциты вносили в лунки с последовательными двукратными разведениями сыворотки. В предельном разведении наблюдалась агглютинация, применяемая для расчета титра. Для определения концентрации противовирусных антител использовали реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) с гриппозными диагностикумами. Концентрацию антител определяли по последнему разведению сыворотки, еще тормозящему гемагглютинацию. Также микрометод РТГА с диагностическими сыворотками использовали для идентификации типов вируса. Здесь критерием типовой принадлежности являлась четкая РТГА с одной из типовых сывороток при отсутствии реакции к другим типам. **Результаты:** исследованы 254 сыворотки крови клинически здоровых детей и подростков. 245 детей имели иммунитет к вирусам гриппа А, 199 — к вирусам гриппа А и В и только 4 ребенка 1–4 лет и двенадцатилетний мальчик не имели антител. С увеличением возраста отмечено увеличение числа детей со специфическим иммунитетом: H_3N_2 и H_3N_2 — от 81 до 116 (на 43%); H_1N_1 — от 38 до 80 (на 110%). У детей до 4 лет титр H_1N_1 pdm09 составлял 1:210, H_3N_2 — 1:270, у подростков эти показатели оказались ниже в 1,6 и 2,4 раза, соответственно (1:130 и 1:120). Антитела к H_2N_2 и H_5N_1 не обнаружены. **Заключение:** обследование детского и подросткового населения в межэпидемический по гриппу сезон показало, что 98,4% имеет иммунитет к вирусам гриппа А (H_3N_2 , H_1N_1 , H_0N_1) и В. Более половины детей (57,1%) иммунны к субтипу H_1N_1 pdm09. Напряженность иммунитета к патогенам последних лет (H_3N_2 ; H_1N_1 pdm09) у маленьких детей выше, чем у подростков.

Ключевые слова: грипп, дети, подростки, иммунитет, антитела.

(Для цитирования: Ляпунов А.В., Колесников С.И., Хаснатинов М.А., Манзарова Э.Л., Петрова И.В., Долгих В.В., Данчинова Г.А. Иммунитет к вирусам гриппа у детей и подростков в межэпидемический период. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 315–319. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1327)

315

Обоснование

С вирусами гриппа связаны ежегодные подъемы заболеваемости, частые эпидемии и периодические пандемии [1]. Среди инфекционных болезней на долю гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРИ) приходится до 90%. От свойств циркулирующих штаммов, а также от состояния коллективного иммунитета людей зависит продолжительность, распростра-

нение, течение, тяжесть эпидемий и, как следствие, объем, методы и меры диагностики, профилактики и лечения населения, а также финансовые затраты бюджетов разных уровней. Истории известен ряд пандемий, в результате которых в течение короткого отрезка времени погибали миллионы людей.

Заболеваниям гриппом и ОРИ подвержены люди всех возрастов, но особенно тяжелое течение и серьезные последствия наблюдаются у детей и людей, страдающих

A.V. Lyapunov, S.I. Kolesnikov, M.A. Khasnatinov, E.L. Manzarova,
I.V. Petrova, V.V. Dolgikh, G.A. Danchinova

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Child and Adolescent Interepidemic Immunity to Influenza Viruses

Objective: Our aim was to evaluate the child and adolescent population immunity to influenza A viruses (IAV) and influenza B virus (IBV). **Methods:** The concentration and specificity of antiviral antibodies was evaluated by hemagglutination inhibition assay (HAI) that was performed using commercial HAI diagnostic kits. **Results:** The serum samples of 254 clinically healthy children and adolescents were examined in this study. 245 participants had the antibodies to IAV, 199 — to IAV and IBV, and only 4 children aged between 1 and 4 years and a 12-year-old boy had no immunity to IAV or IBV. The number of children with specific immunity increased in elder groups by 43% (from 81 to 116) for N_0N_1 and H_3N_2 subtypes and by 110% (from 38 to 80) for H_1N_1 subtype of IAV. In children younger than 4 years the titer of specific antibodies against the H_1N_1 pdm09 was 1:210 and against the H_3N_2 — 1:270, whereas in adolescents of 10–14 years these figures were by 1.6 and 2.4 times lower (1:130 and 1:120) respectively. Antibodies to the subtypes H_2N_2 and H_5N_1 were not detected. **Conclusion:** The results indicate that 98.4% of child and adolescent population in interepidemic influenza season are immune to the various IAV (H_3N_2 , H_1N_1 , H_0N_1) as well as to the IBV. More than half of children and adolescents (57.4%) are immune to H_1N_1 pdm09 subtype of IAV. The strength of immune response to the recent pathogens (H_3N_2 u H_1N_1 pdm09) is higher in infants than in teenagers.

Key words: flu, children, adolescents, immunity, antibodies.

(For citation: Lyapunov A.V., Kolesnikov S.I., Khasnatinov M.A., Manzarova E.L., Petrova I.V., Dolgikh V.V., Danchinova G.A. Children and Adolescent Interepidemic Immunity to Influenza Viruses. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 315–319. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1327)

хроническими заболеваниями [2]. Кроме этого, после перенесенных инфекционных болезней у детей нередко возникают различные осложнения, что в дальнейшем сказывается на ухудшении здоровья. А.А. Баранов и соавт. в своей обзорной статье называют залогом стабильного развития общества и государства сохранение и укрепление здоровья подростков [3].

Согласно данным литературы, в настоящее время в человеческой популяции циркулирует 2 субтипа вируса гриппа А (ВГА) — H_1N_1 и H_3N_2 , а также вирусы гриппа В (ВГВ) 2 линий (Виктория и Ямагата). После пандемии 2009–2011 гг., вызванной так называемым свиным гриппом, отмечено доминирование субтипа H_1N_1 [4], однако уже в 2012 г. в основном выявлялись штаммы ВГА H_3N_2 [5].

Цель исследования состояла в оценке состояния иммунитета к ВГА и ВГВ среди детского и подросткового населения путем обнаружения антител к вирусам гриппа в сыворотках крови, собранных в межэпидемический период у детей и подростков Сибири (Иркутская обл.).

316

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное ретроспективное исследование клинически здоровых детей и подростков от рождения до 14 лет на наличие антител к вирусам гриппа в сыворотке крови. Образцы крови пациентов и подробные сведения на них собраны в межэпидемический (июнь–сентябрь) по гриппу сезон 2011 г. и зарегистрированы в пополняемых электронных базах данных [6, 7].

Критерии соответствия

В исследование были включены практически здоровые дети и подростки г. Иркутска и Иркутской обл., обратившиеся в Центр диагностики и профилактики клещевых инфекций по факту присасывания иксодовых клещей в июне–сентябре, что совпадает с периодом почти полного отсутствия заболевания ОРИ. На момент обращения и взятия крови у всех пациентов отсутствовали признаки заболевания ОРИ.

Условия проведения

Прием пациентов осуществлялся на базе Клиники Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ, Иркутск). Лабораторные исследования проводились в лаборатории трансмиссивных инфекций НЦ ПЗСРЧ.

Продолжительность исследования

Сбор образцов для исследования осуществлялся на протяжении 4 мес (июнь–сентябрь).

Методы регистрации исходов

При оценке иммунитета к гриппу были исследованы серологические подтипы ВГА с формулами H_1N_1 , H_2N_2 , H_3N_2 , в разные годы вызывавшие пандемии и

эпидемии в мире. Также были использованы и генетически близкие к H_1N_1 субтипы H_0N_1 и H_1N_1 pdm09. Штамм А/Киев/3304/84 субтипа H_0N_1 относят к группе вирусов, схожих с вирусом «испанки», вызвавшей пандемию в 1918 г. и в течение нескольких лет, по разным оценкам, унесшей жизни 20–100 млн человек. Субтип H_1N_1 pdm09, известный как «свиной грипп», стал причиной пандемий 2009–2011 гг. в разных странах, в т.ч. и в России. Кроме того, была проведена оценка уровня иммунного ответа у детей и подростков к ВГА субтипа H_5N_1 , называемого птичим гриппом, который в начале XXI в. рассматривали в качестве кандидата в пандемичные штаммы, поскольку с ним были связаны наиболее тяжелые случаи инфицирования и смертность людей в Юго-Восточной Азии [8]. Параллельно изучено состояние иммунитета к ВГВ.

Для оценки коллективного иммунитета и определения наличия антител к ВГА и ВГВ использовали методы, рекомендуемые экспертами Всемирной организации здравоохранения [9]: реакцию гемагглютинации и реакцию торможения гемагглютинации. Сыворотки крови проверяли на спонтанную агглютинацию эритроцитов и бактериальную или грибковую контаминацию. В реакции гемагглютинации использовали микрометод с применением 0,5% суспензии эритроцитов петуха в фосфатно-солевом буфере (рН = 7,2). Реакцию торможения гемагглютинации ставили с диагностикумами гриппозными (сухими) производства НИИ гриппа (Санкт-Петербург, Россия) согласно инструкции производителя. В исследовании использовали антигены ВГА: H_0N_1 (А/Киев/3304/84), H_1N_1 (А/Брисбен/59/07), H_1N_1 pdm09 (А/Калифорния/07/09), H_2N_2 (А/Ленинград/549/80), H_3N_2 (А/Висконсин/15/09), H_5N_1 (А/NIBRG-14), а также ВГВ (В/Санкт-Петербург/40/09). Все антигены были антигенно актуальны, выращены в аллантаоисной полости куриных эмбрионов, инактивированы, авидны к антителам, но резистентны к неспецифическим ингибиторам гемагглютинации сывороток людей. Учет реакции проводили визуально, сыворотки с титром торможения гемагглютинации 1:40 и выше считали иммунными.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в рамках научно-исследовательских работ и с информированного согласия законных представителей пациентов. Оно было одобрено комитетом по биомедицинской этике Восточно-Сибирского научного центра г. Иркутска (протокол № 33 от 29.05.2008 г.).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для анализа результатов исследования иммунитета к ВГА и ВГВ среди населения детского и подросткового возраста Иркутской обл. применяли стандартные статистические методы, используемые при эпидемиологическом анализе (определение разницы достоверности между выборочными долями у детей разного возраста с антителами к вирусам гриппа, расчет среднего геометрического титра) [10]. Данные представлены в виде сред-

них арифметических значений (M) и соответствующих им стандартных ошибок среднего (m).

Результаты

Участники исследования

Для решения поставленной цели из детей, проживающих в Иркутске и Иркутской обл., было сформировано 3 возрастные группы: 0–4 (n =81, средний возраст 3,0±0,1 года), 5–9 (n =122, средний возраст 6,7±0,1 года) и 10–14 лет (n =51, средний возраст 11,7±0,2 года). Всего в исследовании приняли участие 111 (44%) девочек и 143 (56%) мальчика.

Основные результаты исследования

В результате исследования установили, что большая часть населения детского и подросткового возраста имеет иммунитет к одному или нескольким субтипам ВГА (n =245, 96%) и ВГВ (n =199, 78%; табл. 1).

К достижению 5–9-летнего возраста все дети имели антитела к вирусам гриппа. При детализации полученных результатов по субтипам ВГА установлено, что у большинства детей и подростков имеются антитела к «сезонным» ВГА: H₁N₁ (n =153, 60%) и H₃N₂ (n =174, 69%; табл. 2).

Обсуждение

Полученные результаты у детей Иркутской обл. можно экстраполировать на население всей Российской Федерации, т.к. в настоящий момент в России циркулируют вирусы именно этих субтипов, и иммунизация происходит как естественным образом, так и при вакцинации детей противогриппозными вакцинами, содержащими штаммы к этим вирусам. Обнаружена четкая закономерность: процент иммунной прослойки повышается с увеличением возраста детей. Для субтипа H₁N₁pdm09 это повышение составило 1,2 раза; для субтипов H₀N₁ и H₃N₂ — почти 1,5, а для H₁N₁ — более 2. Аналогичная картина проде-

монстрирована и для ВГВ, только с меньшим повышением иммунной прослойки: в 1,1 раза к 10–14 годам жизни (см. табл. 1). Ввиду небольшого объема исследуемых выборок различия не достигали статистической значимости (p >0,05). Этот вирус обнаружен у 74–82% детей, что свидетельствует о его большом значении в эпидемическом процессе гриппоподобных заболеваний.

Из табл. 2 видно, что более 1/3 обследованных имели антитела к ВГА субтипа H₀N₁, к которому относят вирусы, сходные с так называемой испанкой. ВГА, подобные штамму А/Киев/3304/84, циркулировали в России преимущественно в 80–90-е гг. XX в. Столь высокий процент положительных находок у детей, родившихся после 1997 г., а тем более — после 2002 г. (дети в возрасте до 9 лет), на наш взгляд, связан с наличием перекреста между штаммами субтипов H₀N₁ и H₁N₁, которые, согласно меморандуму Всемирной организации здравоохранения от 1979 г., объединены в субтип H₁N₁ [9]. Ранее было показано, что 90% пожилых людей (старше 70 лет) имеют иммунитет к ВГА типа «испанка» [11].

При изучении содержания антител к субтипам H₁N₁pdm09 и H₃N₂ у населения детского и подросткового возраста установлена обратная зависимость напряженности иммунитета от возраста: у маленьких детей до 4 лет титр антител был в 1,6 раза для первого и в 2 и более раза для второго субтипа выше, чем у детей и подростков 10–14 лет (рис.). Для остальных вариантов ВГА и ВГВ различий в напряженности иммунитета к гриппу между возрастными группами не отмечено.

Примечательно, что в исследованных группах детей и подростков не обнаружены антитела к опасным ВГА субтипов H₂N₂ и H₅N₁. Субтип H₂N₂ появился в 1957 г., был назван «азиатский грипп». Он вызвал пандемию в 1957–1958 гг. и смерть не менее 1 млн человек [10], но в последующие годы не встречался среди субтипов ВГА, изолируемых у больных гриппом людей. Результаты цикла наших исследований подтверждают исчезновение вышеназванного вируса из человеческой популяции: только в сыворотках крови 20% людей, родившихся до этой пандемии, были идентифицированы антитела к ВГА H₂N₂ [11], а у людей более молодого возраста, в т.ч. у детей до

Таблица 1. Результаты определения иммунитета к гриппу у детей и подростков Иркутской обл. (2011)

Возраст, лет	n	Грипп А (абс. / %)	Грипп В (абс. / %)
0–4	81	73 / 90	60 / 74
5–9	122	122 / 100	97 / 80
10–14	51	50 / 98	42 / 82
Всего	254	245 / 96	199 / 78

Таблица 2. Результаты исследования сывороток крови детей и подростков на наличие антител к различным штаммам вируса гриппа А (2011)

Возраст, лет	n	Вирусы гриппа А (абс. / %)			
		H ₀ N ₁	H ₁ N ₁	H ₁ N ₁ pdm09	H ₃ N ₂
0–4	81	24 / 30	31 / 38	39 / 48	41 / 51
5–9	122	45 / 37	81 / 66	73 / 60	96 / 79
10–14	51	22 / 43	41 / 80	33 / 65	37 / 73
Всего / в среднем	254	91 / 36	153 / 60	175 / 57	174 / 69

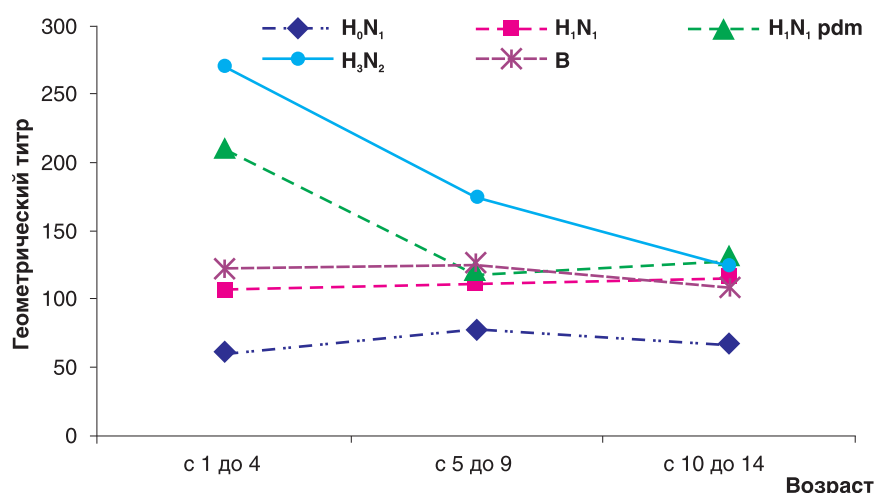


Рис. Результаты изучения напряженности иммунитета к вирусам гриппа у детей и подростков в межэпидемический сезон.

14 лет, таких антител не обнаружено. Это обстоятельство позволяет предположить, что вирус H₂N₂ не играет существенной роли в современном эпидемическом процессе. Антитела к высокопатогенному субтипу H₅N₁ были обнаружены нами лишь у 1 пожилой женщины в 2011 г., в то время как за 2010–2013 гг. исследовано 7,8 тыс. образцов крови.

роеткового возраста, и прогнозируя дальнейшее развитие природных очагов гриппа (в т.ч. птиц), можно эффективно противодействовать вирусным угрозам.

Полученные результаты можно экстраполировать на другие регионы и следует учитывать при проведении ежегодной вакцинации населения и приближающихся эпидемиях.

318

Заключение

При обследовании детей и подростков, проведенном в межэпидемический по гриппу сезон, установлено, что большинство детского и подросткового населения региона имеют иммунитет к различным ВГА (H₃N₂, H₁N₁, H₀N₁) и ВГВ. При этом напряженность иммунитета к основным патогенам последних лет (H₃N₂ и H₁N₁ pdm09) у маленьких детей выше, чем у подростков. Более половины обследуемых иммунны к субтипу H₁N₁ pdm09, ни у одного ребенка не обнаружены антитела к опасным ВГА (H₂N₂ и H₅N₁).

Результаты серологических исследований свидетельствуют о том, что вирусы гриппа, которые в настоящее время активны и циркулируют среди людей, не должны вызвать эпидемию среди детского и подросткового населения. Зная современное состояние эпидемиологии гриппа, состояние коллективного иммунитета у людей различных возрастных групп, особенно детского и под-

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовом обеспечении Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека в рамках госбюджетной темы без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность Е.В. Арбатской и Т.В. Туник, оказавшим техническую помощь в проведении лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Bouvier N.M., Palese P. The Biology Of Influenza Viruses. *Vaccine*. 2008; 26 (Suppl. 4): 49–53.
- Чеботарева Т.А., Малиновская В.В., Мазанкова Л.Н., Каряева С.К., Паршина О.В., Гусева Т.С., Лазарев В.В., Калоева З.Д. Часто болеющие дети: иммунологическая концепция профилактики гриппа и других ОРВИ. *Педиатр*. 2010; 1 (2): 106–110.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г. Сохранение и укрепление здоровья подростков — залог стабильного развития общества и государства (состояние проблемы). *Вестник РАМН*. 2014; 5–6: 65–70.
- Prokoreva E.A., Sayfutdinova S.G., Glushchenko A.V., Kurskaya O.G., Zaykovskaya A.V., Durymanov A.G., Ilyicheva T.N., Shestopalova L.V., Shestopalov A.M. Comparative Analysis of Biological Properties of Influenza A(H1N1) pdm09 Virus Strains isolated in the Pandemic of 2009 and the Post Pandemic Period in the Asian Part of Russia. *J. Virol. Microbiol.* 2013; 2013: 890660.
- Курская О.Г., Соболев И.А., Дурыманов А.Г., Дронова С.А., Шестопалов А.М., Ильичёва Т.Н. Анализ эпидемической ситуации по гриппу в 2011–2012 гг. в Западной Сибири. *Вестник НГУ*. 2013; 11 (1): 118–123.
- Данчинова Г.А., Ляпунов А.В., Петрова И.В., Глушенкова Т.В., Чапоргина Е.А., Арбатская Е.В., Рыкова Е.В., Савелькаева М.В., Миронова Л.В., Долгих В.В. Информационно-справочная система «Пациенты, подвергшиеся укусу клеща, и

- результаты лабораторных исследований их сывороток крови» (ИСС «Антитела»). *Электронный бюллетень*. 2009; 1: 414.
7. Ляпунов А.В., Данчинова Г.А., Арбатская Е.В., Чапоргина Е.А., Туник Т.В., Хаснатинов М.А., Петрова И.В. Информационно-аналитическая система «Мониторинг вирусов гриппа А и В в межэпидемический сезон» (ИАС «Грипп-Антитела»). *Электронный бюллетень*. 2013; 2: 1.
 8. Гольдштейн А.В., Семёнов Б.Ф. Проблема «птичьего гриппа» и пандемии гриппа в человеческой популяции (по материалам ВОЗ). *Ремедиум*. 2005; 3: 40–43.
 9. Reconsideration of influenza A virus nomenclature: a WHO memorandum. *Bull. World Health Organ.* 1979; 57: 227–233.
 10. Brugh M., Jr. A simple method for recording and analyzing serological data. *Avian Dis.* 1978; 22 (2): 362–365.
 11. Чапоргина Е.А., Ляпунов А.В., Арбатская Е.В., Хаснатинов М.А., Петрова И.В., Данчинова Г.А., Миронова Т.В., Яковчиц Н.В. Сероэпидемиологическое обследование жителей г. Иркутска на наличие антител к вирусу гриппа. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2011; 1 (1): 173–176.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ляпунов Александр Валерьевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 33-39-71, e-mail: liapunov.asp@mail.ru

Колесников Сергей Иванович, доктор медицинских наук, академик РАН, советник РАН, заслуженный деятель науки РФ

Адрес: 109240, Москва, ул. Солянка, д. 14, тел.: +7 (495) 69-85-816, e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com

Хаснатинов Максим Анатольевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 33-39-71, e-mail: khasnatinov@yandex.ru

Манзарова Элина Лопсоновна, младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 33-39-71, e-mail: manzarova89@yandex.ru

Петрова Ирина Викторовна, врач высшей категории, руководитель отделения аллергологии Клиники НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 33-34-45, e-mail: irina_petrova_62@list.ru

Долгих Владимир Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: dolgikh64@gmail.com

Данчинова Галина Анатольевна, доктор биологических наук, руководитель лаборатории трансмиссивных инфекций НЦ ПЗСРЧ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 33-39 71, e-mail: dan-chin@yandex.ru

DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1328

А.В. Аюшеева¹, С.А. Лепехова^{1,2,3}, О.А. Гольдберг¹, Е.А. Ильичёва¹, Т.М. Андаева⁴,
Л.Б. Корякина^{1,4}, И.С. Курганский³, Л.В. Зарицкая¹

¹ Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии, Иркутск, Российская Федерация

² Иркутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Российская Федерация

³ Иркутский государственный медицинский университет, Российская Федерация

⁴ Иркутская областная клиническая больница, Российская Федерация

Паратиреоидэктомия у крыс с использованием микрохирургической техники и медицинского клея Сульфакрилат

Одной из сложностей в оценке эффективности этиотропного лечения послеоперационного гипопаратиреоза является отсутствие его стандартизированной общепринятой модели. **Цель исследования:** разработать способ моделирования гипопаратиреоза, включающий паратиреоидэктомию с использованием микрохирургической техники с визуальным контролем объема удаляемой ткани, при минимальной травматизации щитовидной железы и применением нового клея у крыс с последующей оценкой эффективности предложенных приемов. **Методы:** контролируемое нерандомизированное исследование выполнено на крысах-самках линии Wistar десятимесячного возраста. В группе 1 (n = 14) выполняли разрушение околицитовидных желез при помощи электрокоагуляции, в группе 2 (n = 12) — паратиреоидэктомию разработанным способом. Через 3 и 14 сут после операции исследовали содержание ионизированного кальция, паратиреоидного гормона в сыворотке крови, подсчитывали число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, показатели иммунологических тестов первого уровня в венозной крови, гистологические изменения тканей в области операции. При статистическом анализе использовали непараметрические тесты Манна–Уитни, Вилкоксона. **Результаты:** отличительными приемами разработанного способа явились отбор животных по полу и возрасту, формирование косынообразного кожного лоскута при доступе, использование операционного микроскопа и микрохирургической техники, экстирпация околицитовидных желез путем резекции ткани щитовидной железы с закрытием раневого дефекта клеем. Через 14 сут в группе 2 по сравнению с группой 1 зафиксировано снижение концентрации ионизированного кальция (p = 0,016), паратиреоидного гормона (p = 0,094), уменьшение общего числа лейкоцитов (p = 0,004), фагоцитарного индекса (p = 0,003), ответа в спонтанном (p = 0,004) и индуцированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (p = 0,003). В области операции в группе 2 определялась щитовидная железа с сохраненными фолликулами, формировалась «тонкая» соединительнотканная капсула, полость с небольшим количеством клея, при этом в группе 1 определялись очаги некроза с перифокальным воспалением. **Заключение:** сочетание нескольких приемов позволило смоделировать метаболические нарушения при гипопаратиреозе со стойкой гипокальциемией, отсутствием летальности в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: паратиреоидэктомия, гипопаратиреоз, медицинский клей, воспаление.

(Для цитирования: Аюшеева А.В., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Ильичёва Е.А., Андаева Т.М., Корякина Л.Б., Курганский И.С., Зарицкая Л.В. Паратиреоидэктомия у крыс с использованием микрохирургической техники и медицинского клея Сульфакрилат. Вестник РАМН. 2015; 70 (3): 320-327. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1328)

A.V. Ayusheeva¹, S.A. Lepekhova^{1,2,3}, O.A. Goldberg¹, E.A. Il'icheva¹, T.M. Andayeva⁴,
L.B. Koryakina^{1,4}, I.S. Kurganskiy³, L.V. Zaritskaya¹

¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation

³ Irkutsk State Medical University, Russian Federation

⁴ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russian Federation

Parathyroidectomy in Rats Using Microsurgery and Medical Adhesive Sulfacrylate

Background: One of the main difficulties in assessing the effectiveness of etiologic treatment of hypoparathyroidism is absence of its standardized model. **Objective:** The aim of the study was to develop a method of hypoparathyroidism modeling. **Methods:** Controlled nonrandomized study was performed on female Wistar rats aged 10 month. Group 1 (n = 14) was performed with destruction of parathyroid glands with electrocoagulation; group 2 (n = 12) — parathyroidectomy by the developed method. In 3 and 14 days after the surgery the levels of ionized calcium, parathyroid hormone, number of white blood cells, blood leukocyte formula, indicators of immunological tests, histological examination of organs in the area of operations were performed. Statistical analysis was performed using the nonparametric Mann–Whitney–Wilcoxon test. **Results:** Selection of animals by sex and age criteria, angular skin incision, use of the operating microscope, microsurgical techniques, extirpation of parathyroid glands via resection of thyroid gland with the closure of the wound defect glue appeared to be the distinctive features of the developed method. In 14 days the group 2 showed decrease in ionized calcium (p = 0.016), PTH (p = 0.094), leucocytes (p = 0.004), PI (p = 0.003), spontaneous NBT test (p = 0.004), induced NBT test (p = 0.003) compared with group 1. Histological examination in the group 2 revealed no changes in thyroid gland, thin connective tissue capsule, cavity with a small amount of glue, however, there were determined foci of necrosis with perifocal inflammation in the group 1. **Conclusion:** Combination of several techniques allowed to simulate metabolic disorders with persistent hypocalcemia as well as lack of mortality in early postoperative period.

Key words: parathyroidectomy, hypoparathyroidism, medical adhesive, inflammation.

(For citation: Ayusheeva A.V., Lepekhova S.A., Goldberg O.A., Il'icheva E.A., Andayeva T.M., Koryakina L.B., Kurganskiy I.S., Zaritskaya L.V. Parathyroidectomy in Rats Using Microsurgery and Medical Adhesive Sulfacrylate. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (3): 320-327. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1328)

Обоснование

Одной из актуальных проблем эндокринологии остается отсутствие этиологического лечения гипопаратиреоза, самым частым видом которого является послеоперационный гипопаратиреоз. Наиболее перспективными в настоящее время представляются работы в области трансплантационных методик и заместительной терапии паратиреоидным гормоном [1, 2]. Одна из сложностей в оценке эффективности этиотропного лечения — отсутствие стандартизированной общепринятой модели гипопаратиреоза.

В руководстве по экспериментальной хирургии описан способ моделирования паратиреоидэктомии у собак [3]. Доступ начинают через срединный разрез на шее от щитовидного хряща книзу, не доходя 2 см до яремной вырезки грудины. Продольные мышцы шеи разбегают тупым путем и обнажают трахею. По бокам от трахеи пальпаторно находят щитовидную железу, которую выпрепаровывают из ложа и устанавливают локализацию околощитовидных желез. Кровеносные сосуды каждой околощитовидной железы перевязывают. Околощитовидные железы вылушивают из-под капсулы щитовидной железы с помощью пинцета. Если ткань щитовидной железы на месте удаления околощитовидной железы кровоточит, то через ее паренхиму накладывают отдельный шов, которым стягивают капсулу. Существуют работы, где в некоторых случаях ввиду вариативности расположения околощитовидных желез у беспородных собак отмечают необходимость проведения субтотальной тиреоидэктомии, поскольку технически не всегда удается удалить ткань околощитовидной железы без резекции органа [4]. К недостаткам можно отнести невозможность стандартизации получаемых результатов вследствие использования нелинейных животных (например, разные породы собак имеют разный вес, рост, иммунитет, сроки заживления и пр.).

С целью стандартизации в эксперименте используют линейных животных, чаще крыс, морских свинок. Удаление околощитовидных желез с применением классической хирургической техники у мелких лабораторных животных невозможно ввиду особенностей анатомии, низкой массы тела. Для данных животных широко используется способ разрушения ткани околощитовидных желез методом электрокоагуляции [5, 6]. Выполняют его следующим образом: после обезболивания и фиксации экспериментального животного делают воротничкообразный разрез в области шеи, выделяют щитовидную железу и в ее толще по обе стороны находят околощитовидные железы, которые выжигают термокаутером, после чего рану ушивают. При этом летальность животных после данной операции в течение первых суток составляет 10–20%, стойкую гипокальцемию обнаруживают у 75% животных [7].

Для контроля гемостаза после хирургического вмешательства в целях снижения термической и/или электрической травмы при применении электрокоагуляции распространение получили новые гемостатики, среди которых выделена группа клеев для медицинского назначения. Так, известен клей Сульфакрилат (Россия), который использовался при хирургических вмешательствах на паренхиматозных органах брюшной полости (печени, селезенке), при холецистэктомии [8].

Целью нашего исследования была разработка способа моделирования гипопаратиреоза, включающая паратиреоидэктомию с применением микрохирургической техники с визуальным контролем объема удаляемой

ткани, при минимальной травматизации щитовидной железы и использованием нового медицинского клея у крыс с оценкой эффективности предложенных приемов.

Методы

Дизайн исследования

Проведено нерандомизированное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерий включения в исследование — крысы-самки в возрасте 10 мес. Отбор животных по половому и возрастному критерию был обоснован авторами в ранее проведенном исследовании топографической анатомии щитовидной и околощитовидной железы крыс [9], в котором была доказана необходимость использования именно крыс-самок в возрасте 10 мес: в возрасте 10 мес околощитовидные железы крыс-самок имеют более выраженную капсулу и возвышаются над поверхностью щитовидной железы, что облегчает выполнение паратиреоидэктомии. Критерий исключения — крысы-самцы, крысы-самки в возрасте до 10 мес.

Условия проведения

Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, что соответствует нормативам ГОСТа «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» (виварий I категории, вет. удостоверение 238 № 000360 от 30 апреля 2013 г., служба ветеринарии Иркутской обл.) по утвержденным стандартным операционным процедурам [10]. Все оперативные вмешательства проводили в стерильных условиях под общим обезболиванием.

Продолжительность исследования

Животных выводили из эксперимента путем декапитации через 3 и 14 сут.

Описание медицинского вмешательства

После подготовки операционного поля выполняли доступ к щитовидной, околощитовидным железам. За-

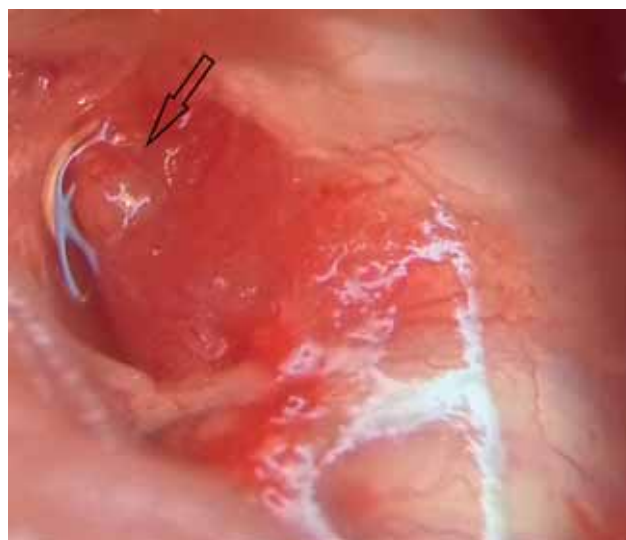


Рис. 1. Мобилизованные правая доля щитовидной железы и правая околощитовидная железа. Операционный микроскоп Olympus, ув. 12,5.

Примечание. Стрелкой указана правая околощитовидная железа.

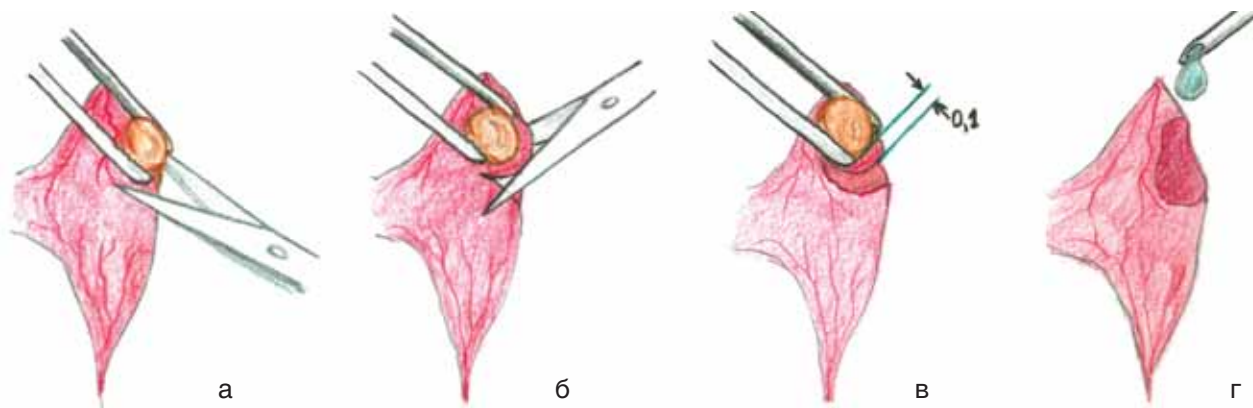


Рис. 2. Этапы паратиреоидэктомии по предложенному способу.

Примечание. а — мобилизация околощитовидной железы; б — околощитовидная железа приподнята за капсулу пинцетом, рассечение тканей щитовидной железы с дорсолатерального края; в — иссечение околощитовидной железы из тканей щитовидной железы в пределах 0,1 мм; г — нанесение клея Сульфакрилат на поверхность дефекта щитовидной железы.

322

тем случайным образом животных распределяли на 2 группы в зависимости от способа оперативного вмешательства (электрокоагуляция или паратиреоидэктомия путем резекции ткани щитовидной железы с использованием операционного микроскопа, микрохирургической техники и медицинского клея Сульфакрилат). В обеих группах рану после выполнения вмешательства послойно ушивали.

Паратиреоидэктомию по оригинальному способу выполняли следующим образом: после обезболивания и фиксации на столике А.И. Сеченова в положении на спине на вентральной поверхности шеи ножницами выстригали шерсть, затем кожу обрабатывали раствором антисептика. С использованием ножниц производили косынообразный разрез кожи, угол которого обращен к левой боковой поверхности шеи; отпрепарованный кожный лоскут отводили на зажиме вправо. Попеременно тупым и острым путем с применением ножниц и пинцета мобилизовали слюнные железы в бессосудистой зоне. Тупым путем разделяли грудино-подъязычные мышцы по срединной линии и отводили на держалках в верхних и нижних третях в противоположные стороны. Визуализировали гортань и трахею. Подводили операционный микроскоп, устанавливали увеличение в 12,5 раза. При помощи микрохирургических инструментов (пинцет, ножницы) мобилизовали боковые поверхности обеих долей щитовидной железы от щитогрудинных мышц и сосудисто-нервных пучков шеи, визуализировали околощитовидные железы с обеих сторон по дорсолатеральным поверхностям верхних третей боковых долей щитовидной железы (рис. 1). Пинцетом за фиброзную капсулу подтягивали вверх околощитовидную железу (рис. 2а), ножницами отсекали ее (рис. 2б) без нарушения целостности капсулы, резецируя при этом щитовидную железу вглубь на расстояние 0,1 мм от капсулы околощитовидной железы (рис. 2в). После этого наносили на поверхность дефекта ткани щитовидной железы 0,01 мл клея Сульфакрилат (рис. 2г), который равномерно тонкой пленкой распределяли по поверхности дефекта (рис. 3).

Исходы исследования

Результаты исследования позволят разработать способ моделирования гипопаратиреоза с устойчивой гипокальциемией, высокой воспроизводимостью, минимальной воспалительной реакцией, сохранением щитовидной железы.

Методы регистрации исходов

Взятие крови для лабораторных исследований у всех крыс проводили в утренние часы натощак. Содержание ионизированного кальция определяли с применением электродного метода (анализатор электролитов Easy Lite, США), паратиреоидного гормона (ПТГ) — с использованием радиоиммунологического метода (счетчик γ -излучения Wizard 2470, IRMA РТН Immunotech, Чехия). Подсчитывали число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу крови по общепринятым методикам [11].

У животных исследовали лейкоцитарный профиль, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарный индекс, ФИ; фагоцитарное число, ФЧ; спонтанный тест восстановления нитросинего тетразолия, НСТ_{сп.}; индуцированный тест восстановления нитросинего тетразолия, НСТ_{инд.}).

После выведения животных из эксперимента производили взятие органокомплекса в зоне операции (трахея, пищевод, гортань, щитовидная железа, прилегающие мышцы), препараты окрашивали гематоксилином и эозином; оценку гистологического исследования выполняли методом световой микроскопии.



Рис. 3. Правая доля щитовидной железы, покрытая пленкой клея Сульфакрилат, после удаления правой околощитовидной железы. Операционный микроскоп Olimpus, ув. 12,5.

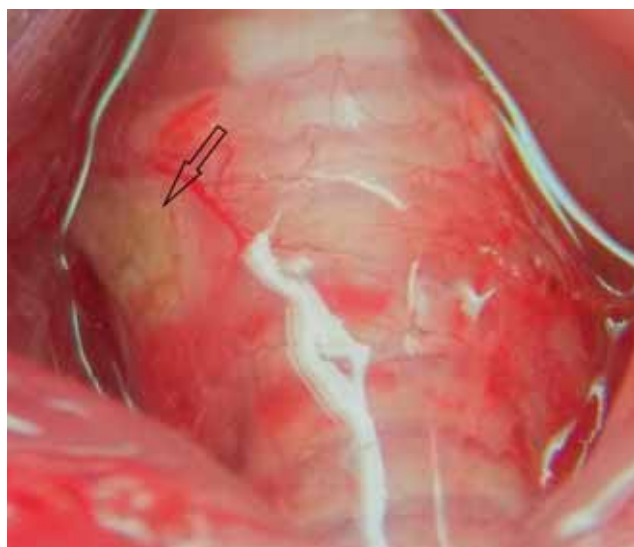


Рис. 4. Коагуляционный некроз в области правой околощитовидной железы после выполнения электрокоагуляции (стрелка). Операционный микроскоп Olimpus, ув. 12,5.

Этическая экспертиза

Опыты на животных проводили в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755 и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных»), согласно протоколу научно-исследовательской работы № 063, одобренному Комитетом по биомедицинской этике Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии (протокол № 9 от 09.11.2012 г.).

Статистический анализ

Число крыс-самок в группе составило не менее 6 на каждый срок выведения животного из исследования (минимальное число, необходимое для расчета *p*) [12]. Статистический анализ проводили при помощи непараметрических тестов в связи с распределением показателей, отличным от нормального, и малым размером выборки. Использовали стандартный пакет программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты лабораторных исследований представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентиля (25; 75). Для определения достоверности различий между группами применяли *U*-критерий Манна–Уитни (p_U) и критерий Вилкоксона (p_W). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

Исследование выполнено на основании экспериментов с использованием 32 белых крыс-самок линии Wistar десятимесячного возраста с массой тела 250–300 г. Всего в исследование включены 26 крыс-самок линии Wistar. Животные случайным образом были распределены на группы: в группе 1 ($n = 14$) разрушение околощитовидных желез проводили при помощи электрокоагуляции (рис. 4), в группе 2 ($n = 12$) выполняли паратиреоидэктомию путем резекции ткани щитовидной железы с использованием операционного микроскопа (Olimpus,

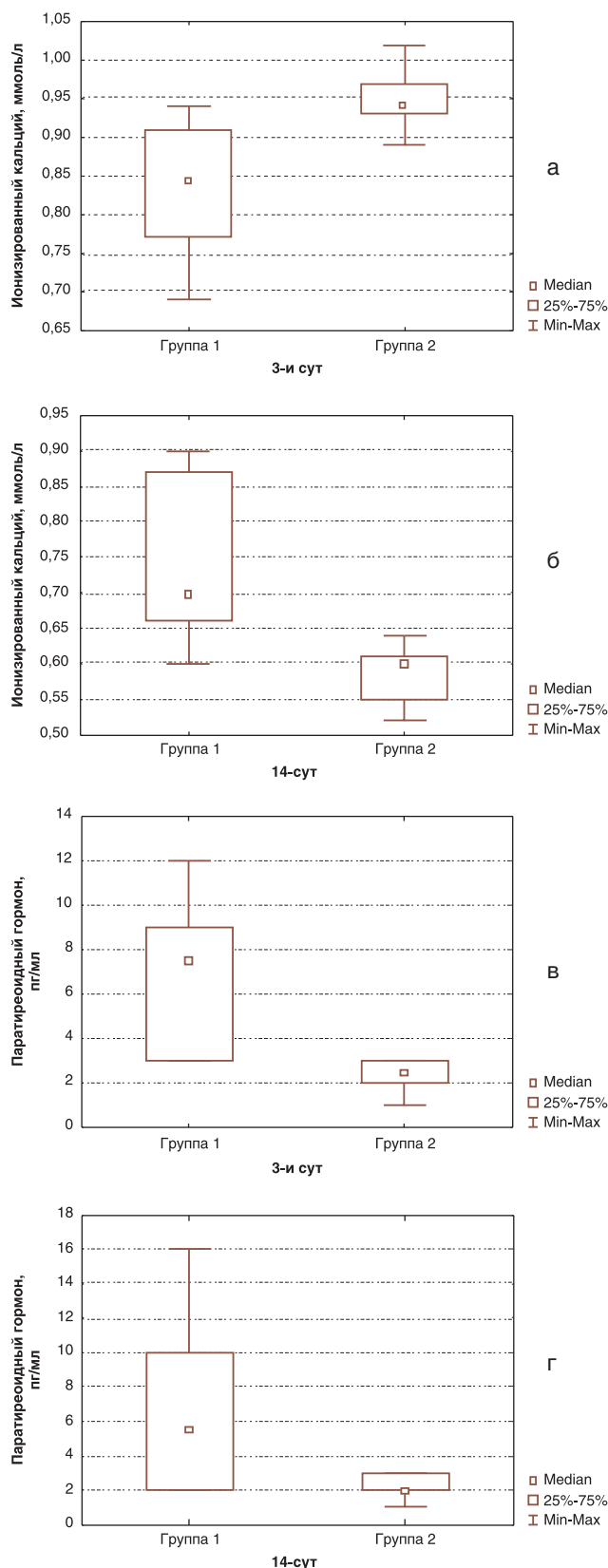


Рис. 5. Результаты сравнительного анализа содержания ионизированного кальция и паратиреоидного гормона через 3 и 14 сут после моделирования гипопаратиреоза у крыс групп 1 и 2.

Примечание. а — содержание ионизированного кальция в сыворотке крови через 3 сут после паратиреоидэктомии; б — содержание ионизированного кальция через 14 сут после паратиреоидэктомии; в — концентрация паратиреоидного гормона через 3 сут после паратиреоидэктомии; г — концентрация паратиреоидного гормона через 14 сут после паратиреоидэктомии.

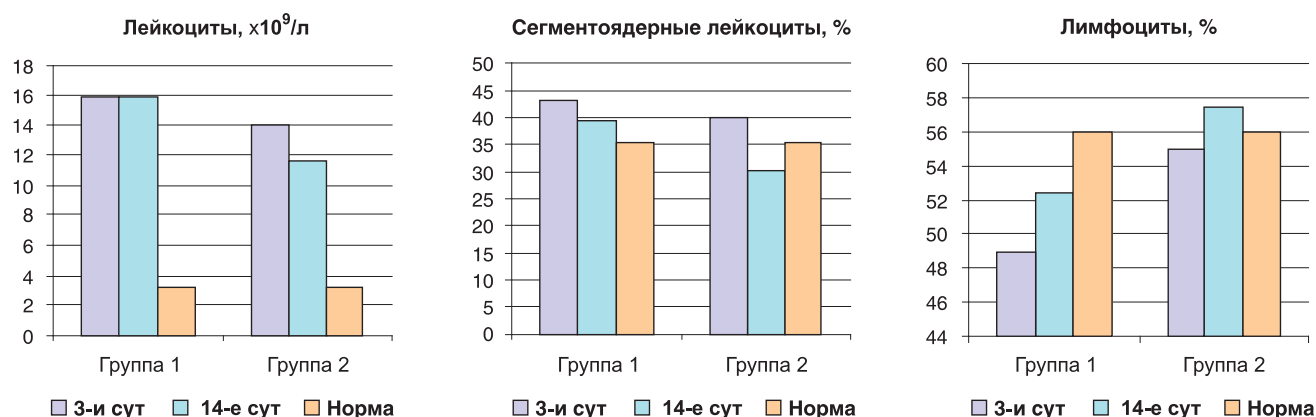


Рис. 6. Число лейкоцитов венозной крови, сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов в крови экспериментальных животных обеих групп.

Япония), микрохирургической техники и медицинского клея Сульфакрилат [8] для закрытия раневой поверхности щитовидной железы. За норму принимали показатели лабораторных анализов, полученные от 6 здоровых крыс, содержащихся в одинаковых с экспериментальными животными условиях.

Основные результаты исследования

324

Для оценки течения гипопаратиреоза в раннем послеоперационном периоде нами были изучены показатели летальности, кальциевого обмена, ПТГ-статус, показатели воспаления и неспецифической резистентности в сравниваемых группах. При анализе летальности было установлено, что в группе 1, где околотщитовидные железы разрушали путем коагуляции, умерло двое (14,3%) животных. В группе 2 все животные доживали до сроков выведения, летальность составила 0%.

С целью оценки функции околотщитовидных желез, степени нарушения кальциевого обмена были проведены лабораторные исследования концентрации ПТГ и ионизированного кальция в сыворотке крови (рис. 5).

У всех крыс обнаружено достоверное снижение содержания ионизированного кальция и паратиреоидного

гормона по сравнению с нормальным значением [1,22 (1,21; 1,25) ммоль/л и 30,5 (30; 32) пг/мл, соответственно; $p_U \leq 0,05$], однако обращает на себя внимание, что в группе 2 уровень гипокальциемии был более однороден (отличие между максимальным и минимальным показателем кальция составило 0,12 ммоль/л, тогда как в группе 1 — 0,3 ммоль/л).

Для оценки степени травматизации тканей при паратиреоидэктомии изучали показатели воспалительной реакции: общее число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Динамика числа лейкоцитов венозной крови и относительного числа сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов в мазке крови представлена на рис. 6. После удаления околотщитовидных желез через 3 сут в обеих группах отмечено увеличение общего числа лейкоцитов без достоверных отличий между группами ($p_U = 0,092$). Через 14 сут после вмешательства в группе 2 зафиксировано статистически значимое уменьшение числа лейкоцитов в сравнении с 3-ми сут ($p_W = 0,028$), однако показатель оставался выше нормы (см. рис. 6). В группе 1 число лейкоцитов значимо не изменялось ($p_W = 0,600$), что свидетельствует о поддержании воспалительной реакции. При сравнении групп через 14 сут

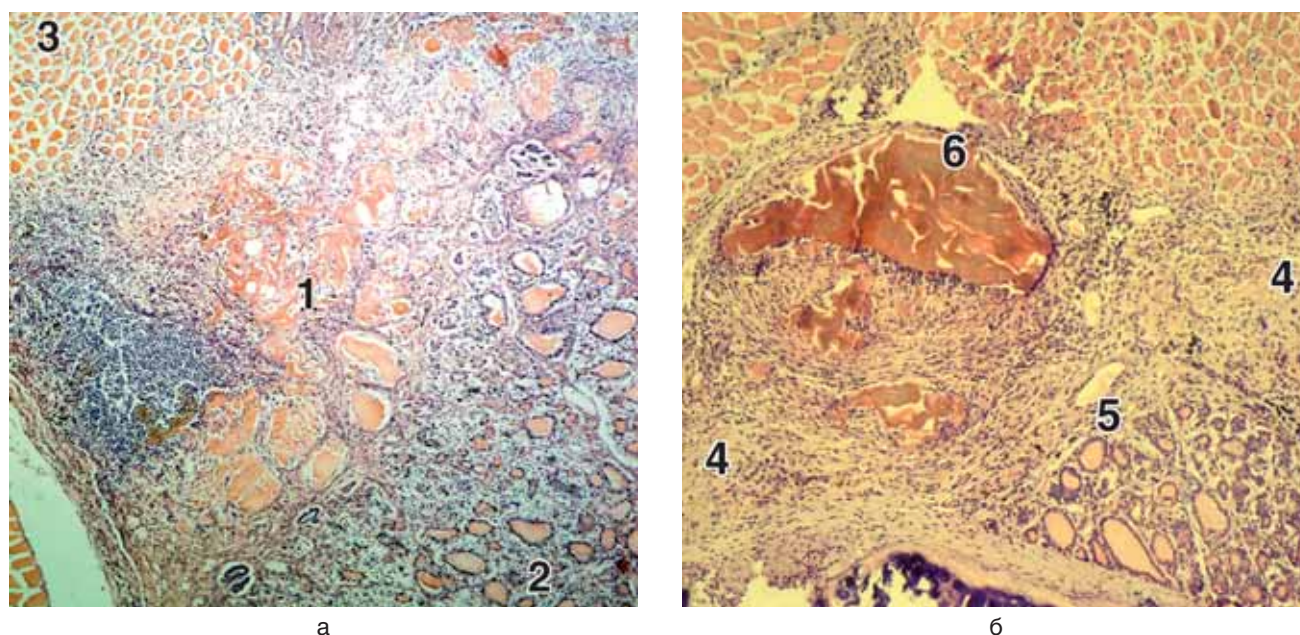


Рис. 7. Гистологическое исследование тканей в области операции у крыс группы 1.

Примечание. а — 3 сут; б — 14 сут; 1 — зона коагуляционного некроза; 2 — щитовидная железа; 3 — скелетная мышца; 4 — соединительная ткань; 5 — распространение фибробластов в строму щитовидной железы; 6 — зона некроза скелетной мышцы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 80.

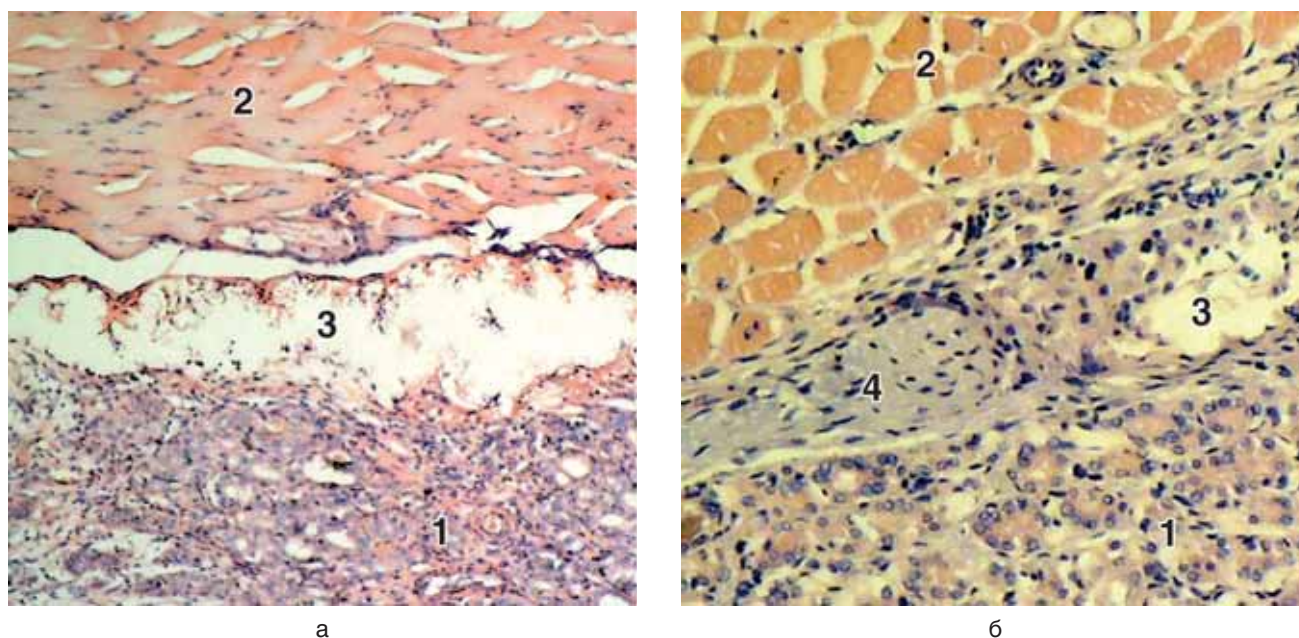


Рис. 8. Гистологическое исследование тканей в области операции у крыс группы 2.

Примечание. а — 3-и сут; б — 14-е сут; 1 — щитовидная железа; 2 — скелетная мышца; 3 — полость с клеем Сульфакрилат; 4 — соединительная ткань. Окраска гематоксилином и эозином, ув.: а — 80; б — 100.

после вмешательства число лейкоцитов в группе 1 было достоверно ниже, чем в группе 2 ($p_U=0,004$). При анализе лейкоцитарной формулы через 3 сут в обеих группах отмечалось увеличение содержания палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (см. рис. 6), которое статистически значимо снизилось спустя 14 сут в группе 2 ($p_W=0,027$). По числу лимфоцитов в группах выявлены значимые различия на 3-и и 14-е сут, доля лимфоцитов была выше в группе 2 ($p_U=0,001$, $p_U=0,004$). При анализе динамики числа лимфоцитов в группах через 14 сут в сравнении с 3-ми сут после вмешательства достоверных различий не обнаружено (см. рис. 6).

Для оценки влияния различных способов удаления околотщитовидных желез на показатели фагоцитарной активности нейтрофилов нами были использованы показатели ФЧ, ФИ, НСТ_{сп.} и НСТ_{инд.} Через 3 сут в обеих группах зарегистрировали повышение ФЧ без существенных различий между группами ($p_U=0,628$) со снижением данного показателя в обеих группах ($p_W=0,028$) и отсутствием значимых отличий ($p_U=0,208$) к 14-м сут. Фагоцитарный индекс через 3 сут повысился в обеих группах без достоверных различий ($p_U=0,872$). Через 14 сут в группе 1 обнаружена тенденция к снижению ФИ ($p_W=0,079$); в группе 2 выявлено значимое снижение ФИ ($p_W=0,028$), и данный показатель стал статистически значимо ниже, чем в группе 1 ($p_U=0,004$). Такая же динамика прослеживалась в отношении изменения процента спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Через 3 сут после вмешательства достоверных различий между группами по показателям НСТ_{сп.} и НСТ_{инд.} не наблюдали ($p_U=0,573$, $p_U=0,332$, соответственно). Через 14 сут НСТ_{сп.} и НСТ_{инд.} значимо снизились в группе 2 ($p_W=0,046$, $p_W=0,028$, соответственно) и оказались значимо ниже по сравнению с группой 1 ($p_U=0,003$, $p_U=0,004$).

Для изучения степени воспалительной реакции, процессов репарации, радикальности удаления околотщитовидных желез было проведено гистологическое исследование зоны операции через 3 и 14 сут после вмешательства. При гистологическом исследовании че-

рез 3 сут у животных из группы 1 (рис. 7а) обнаружили коагуляционный некроз ткани поверхностных отделов щитовидной железы (рис. 7а, 1) и прилежащих волокон скелетной мышцы с наличием демаркационной зоны воспаления в виде экссудата из лейкоцитов с сохранившимися участками ткани щитовидной железы (рис. 7а, 2) и прилежащих волокон скелетной мышцы (рис. 7а, 3). Через 14 сут эксперимента у животных этой группы при гистологическом исследовании (рис. 7б) выявлено наличие большого объема развивающейся соединительной ткани (рис. 7б, 4) с проникновением фибробластов в строму щитовидной железы (рис. 7б, 5), коагуляционный некроз скелетной мышцы (рис. 7б, 6), диффузная инфильтрация лейкоцитами.

При гистологическом исследовании через 3 сут эксперимента у животных группы 2 (рис. 8а) на светооптическом уровне выявлена щитовидная железа и волокна скелетной мышцы без признаков некроза (рис. 8а, 1, 2), а также полость, содержащая массы коралловидной формы (клей Сульфакрилат) с минимальной реакцией лейкоцитов по периферии (рис. 8а, 3). При исследовании через 14 сут эксперимента (рис. 8б) у животных группы 2 определялась щитовидная железа с сохраненными фолликулами и волокна скелетной мышцы с сосудами (рис. 8б, 1, 2), а также полость с небольшим количеством клея Сульфакрилат (рис. 8б, 3) и формирующаяся тонкая соединительнотканная капсула (рис. 8б, 4). Полученные данные демонстрируют отсутствие повреждающего влияния клея Сульфакрилат на ткань щитовидной железы, ограничение воспалительной реакции и уменьшение выраженности рубцового процесса в зоне вмешательства.

Обсуждение

К усовершенствованию модели гипопаратиреоза нас подвигло наличие недостатков существующих общепринятых способов моделирования. Так, классический способ паратиреоидэктомии с лигированием

питающих сосудов, вылушиванием околотитовидных желез из-под капсулы щитовидной железы пинцетом и гемостазом прошиванием может быть выполнен только на крупных лабораторных животных (способ описан для собак) [3], что не позволяет стандартизировать получаемые результаты ввиду нелинейности животных. При использовании мелких линейных лабораторных животных наиболее часто применяют разрушение околотитовидных желез с помощью электрокоагуляции. Использование электрокоагуляции решает проблему гемостаза, однако влечет за собой значительное повреждение щитовидной железы, высокую летальность животных в течение первых суток после операции и возможность регенерации ткани околотитовидных желез, которая возникает вследствие отсутствия визуального контроля глубины повреждения околотитовидной железы [7]. Сочетание нескольких приемов при паратиреоидэктомии позволило смоделировать гипопаратиреоз со стойкой гипокальциемией: выявлено отсутствие летальности, снижение показателей воспалительной реакции, улучшение течения регенеративного процесса в зоне оперативного вмешательства.

Проведение отбора лабораторных животных по полу и возрасту (самки крыс в возрасте 10 мес) позволило стандартизировать получаемые результаты, а также повысить воспроизводимость модели вследствие максимального снижения вариабельности топографо-анатомического расположения околотитовидных желез по отношению к щитовидной железе. Косынообразный разрез кожи при доступе к околотитовидным железам позволил избежать размещения кожного шва непосредственно над зоной операции, что благоприятно сказалось на репаративных процессах и предотвратило вовлечение щитовидной железы в формирование рубца. Удаление околотитовидных желез с резекцией 0,1 мм прилежащей ткани щитовидной железы обеспечило устойчивое снижение содержания паратиреоидного гормона и кальция в сыворотке крови. Одинаковая степень тяжести гипокальциемии при моделировании по разработанному нами способу дает возможность более точной оценки эффективности методов коррекции гипопаратиреоза. За счет такого объема операции исключена возможность

регенерации околотитовидной железы. Нанесение клея Сульфакрилат обеспечило надежный гемостаз раневой поверхности щитовидной железы, явилось дополнительной профилактикой раневых осложнений за счет антисептических свойств клея [10].

Заключение

Разработан способ моделирования гипопаратиреоза, включающий отбор животных по половому и возрастному критерию, выполнение тотальной паратиреоидэктомии с использованием косынообразного разреза кожи при доступе, микрохирургической техники и клея Сульфакрилат. Способ характеризуется отсутствием летальности, стойким снижением содержания паратиреоидного гормона и кальция в сыворотке крови, сохранностью иммунного ответа. При воспроизведении разработанной модели течение гипопаратиреоза в раннем послеоперационном периоде соответствует таковому в клинической практике, что дает возможность изучения механизмов развития метаболических нарушений и их коррекции.

Источник финансирования

Работа выполнена авторами в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (НИР 063: «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии» и НИР 0341-2014-0002: «Трансляционные исследования молекулярных механизмов управления репаративными процессами»).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clarke B.L., Kay Berg J., Fox J., Cyran J.A., Lagast H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1–84) in patients with hypoparathyroidism: an open label, single dose, phase I study. *Clin. Ther.* 2014; 36 (5): 722–736. Doi: 10.1016/j.clinthera.2014.04.001.
2. Третьяк С.И., Хрыщанович В.Я., Романович А.В. Перспективы трансплантации парашитовидных желез. *Медицинские новости.* 2007; 3: 14–18.
3. Лопухин Ю.М. Экспериментальная хирургия. М. 1971. 346 с.
4. Журнаджянц В.А., Чернухин Д.А. Перспективы послеоперационной коррекции гипопаратиреоза. *Вестник новых медицинских технологий.* 2009; 16 (1): 47.
5. Семерчев Г.Г., Джандарова Т.И., Поддубная Т.С. Влияние экспериментального гипопаратиреоза на содержание и организацию циркадианного ритма норадреналина в миокарде. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2001; 1; 7: 32–34.
6. Бузоева М.Р. Изменения функции почек под влиянием внутривенного введения хлорида никеля в условиях измененного кальциевого гомеостаза. *Вестник новых медицинских технологий.* 2013; 1: 58.
7. Джигоев И.Г., Козаев А.В., Кабоева Б.Н., Козаев Р.Э. Функционально-морфологическая характеристика почек и состояние антиоксидантной системы у крыс с экспериментальной гипокальциемией. *Фундаментальные исследования.* 2013; 7: 301–304.
8. Толстикова А.Г., Толстикова Г.А., Воробьева А.И. Клей медицинский. Патент РФ № 2156140. Заявка 17.11.1999. Оpubл. 20.09.2000. 26 с.
9. Аюшеева А.В., Гольдберг О.А., Ильичева Е.А., Лепехова С.А., Курганский И.С., Ахмедов А.Е. Результаты исследования топографической анатомии щитовидной и околотитовидной

- желез крысы. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2014; 1 (95): 64–69.
10. Лепехова С.А. Программа стандартных операционных процедур: лабораторные животные (прием, содержание, уход и контроль здоровья животных в вивариях медицинского учреждения). Учебное пособие. *Иркутск: НЦРВХ СО РАМН; ИГМУ*. 2012. 96 с.
11. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. *М.: Медицина*. 2000. 544 с.
12. Лепехова С.А. Методология экспериментальных исследований в хирургии. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2014; 3 (97): 109–115.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Аюшеева Анастасия Валерьевна, аспирант НЦРВХ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1, тел.: +7 (3952) 40-76-66, e-mail: ava_irk@inbox.ru

Лепехова Светлана Александровна, доктор биологических наук, заведующая научным отделом экспериментальной хирургии с виварием НЦРВХ, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий ИНЦ СО РАН, ассистент кафедры госпитальной хирургии ИГМУ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1, тел.: +7 (3952) 40-76-66, e-mail: lepekhova_sa@mail.ru

Гольдберг Олег Аронович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-лабораторного отдела НЦРВХ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1, тел.: +7 (3952) 40-76-66

Ильичёва Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии НЦРВХ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1, тел.: +7 (3952) 40-78-28, e-mail: lena_isi@mail.ru

Андаева Татьяна Михайловна, заведующая центром нуклеарной диагностики ИОКБ

Адрес: 664049, Иркутск, мкрн Юбилейный, д. 100, тел.: +7 (3952) 40-76-66, e-mail: andaeva_tm@iokb.ru

Корякина Лариса Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НЦРВХ, заведующая лабораторным отделом ИОКБ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1, тел.: +7 (3952) 40-76-66, e-mail: koriakina-asld@rambler.ru

Курганский Илья Сергеевич, младший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием НЦРВХ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1, тел.: +7 (3952) 40-76-66, e-mail: kurg.is@mail.ru

Зарицкая Лариса Васильевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием НЦРВХ

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1, тел.: +7 (3952) 40-76-66, e-mail: zaritskaya_lv@igmapo.ru

Э.Ф. Баринов, С. Мамедалиева, Т.А. Твердохлеб

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Взаимодействие гуморальных агонистов в активации тромбоцитов при хронической ишемии мозга

Цель исследования: изучить влияние стандартной медикаментозной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) на функциональный статус тромбоцитов, участвующих в нарушении микроциркуляции головного мозга. **Методы:** тромбоциты, выделенные из периферической крови путем центрифугирования, изучали через 24 ч после начала стандартной медикаментозной терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту (100 мг). Для анализа реактивности клеток *in vitro* использовали аденозиндифосфат (АДФ), адреналин, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), ангиотензин II и серотонин в эффективной концентрации (EC_{50}), вызывающей у здоровых лиц агрегацию тромбоцитов в диапазоне $50 \pm 5\%$. Исследование агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре фирмы Chrono-Log (США). **Результаты:** в исследование были включены 95 пациентов с ХИМ 1–2-й стадии, из них 82 принимали антиагрегантные и гипотензивные препараты до поступления в стационар (основная группа), 13 — не получали таковые в течение 7 сут, предшествующих госпитализации (группа сравнения). В основной группе через 24 ч от начала консервативной терапии АДФ вызывал агрегацию тромбоцитов, которая была сопоставимой ($p > 0,05$) со значениями у здоровых лиц. Остальные исследованные агонисты воспроизводили гипореактивность тромбоцитов, что отражает фармакологическое ингибирование их функциональной активности. На этом фоне у 34 (41,5%) пациентов имело место потенцирование эффектов ФАТ и адреналина в тесте *in vitro*, тогда как суммация эффектов серотонина и адреналина на тромбоциты выявлена у 12 (14,6%) пациентов. В основе данного феномена может лежать усиление аутокринной стимуляции тромбоцитов при дополнительной активации Gi-белка внутриклеточной сигнальной системы посредством адреналина и Gq-белка при воздействии ФАТ и серотонина. **Заключение:** ответ тромбоцитов *in vitro* на комбинированное действие агонистов может быть предиктором риска тромбогенеза при ХИМ.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, тромбоциты, взаимодействие агонистов *in vitro*.

(Для цитирования: Баринов Э.Ф., Мамедалиева С., Твердохлеб Т.А. Взаимодействие гуморальных агонистов в активации тромбоцитов при хронической ишемии мозга. Вестник РАМН. 2015; 70 (3): 328–333. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1329)

328

Обоснование

Признавая мультифакториальность патогенеза хронической ишемии головного мозга (ХИМ) и желание исследователей выделить ведущие патогенетические факторы заболевания, *de facto* приходится сталкиваться всего лишь

с намерениями обосновать необходимость фармакологической коррекции тех или иных патохимических нарушений [1]. Какие нарушения в действительности являются ведущими в патогенезе ХИМ, традиционно обсуждается формально. Как следствие, для лечения таких пациентов характерна полипрагмазия. Данной ситуации можно из-

E.F. Barinov, S. Mamedaliyeva, T.A. Tverdokhlebo

M. Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

Interaction of the Humoral Agonist During the Platelets Activation in Patients with Chronic Cerebral Ischemia

Objective: The aim of the study was to determine the effect of the standard drug therapy of 95 patients with chronic cerebral ischemia (CCI) on the functional status of platelets as possible participants of microcirculation of the brain. **Methods:** Platelets were isolated from peripheral blood by centrifugation and examined at 24 hours after initiation of standard medical therapy including aspirin (100 mg). The cells were stimulated *in vitro* using adenosine diphosphate (ADP), epinephrine, platelet activating factor (PAF) and serotonin in an effective concentration (EC_{50}) inducing in healthy individuals platelet aggregation in the range of $50 \pm 5\%$. A study of platelet aggregation was carried out on aggregometer Chrono-Log (USA).

Results: Research included 95 patients with CCI 1–2 Stage — 82 patients taking antiplatelet and antihypertensive drugs before hospitalization (main group), 13 — did not receive these drugs during 7 days prior to hospitalization (comparison group). After start conservative treatment, only ADP induced platelet aggregation, which was similar ($p > 0.05$) with values in healthy individuals. The pharmacological inhibition of the functional activity of platelets other investigated agonists reproduced hyporesponsiveness of platelets. Against this background, in 34 (41.5%) patients at 24 hours after initiation of therapy occurred potentiation effects of PAF and epinephrine in the test *in vitro*; whereas the summation of the effects of serotonin and epinephrine on platelets was detected in 12 (14.6%) patients. The basis of this phenomenon may be strengthening effect of ADP secreted from dense-granules, additional stimulation by Gi-protein signaling system by epinephrine and Gq-protein by the action of PAF and serotonin. **Conclusion:** Response to the combined action of platelet agonists may be predictor of the risk of thrombogenesis at CCI.

Key words: chronic ischemia of the brain, blood platelets, the interaction of agonists *in vitro*.

(For citation: Barinov E.F., Mamedaliyeva S., Tverdokhlebo T.A. Interaction of the Humoral Agonist During the Platelets Activation in Patients with Chronic Cerebral Ischemia. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (3): 328–333. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1329)

бежать, если верифицировать причинно-следственные связи, формирующиеся у конкретного больного при хроническом нарушении мозгового кровообращения. Такой методический подход основан на признании индивидуальной реактивности организма и может быть реализован в исследованиях с клетками крови *in vitro*. В этом контексте представляется целесообразным перенести акцент в исследовании микроциркуляторных нарушений головного мозга на тромбоциты, которые наряду с эндотелием принимают участие в формировании агрегатов и тромбогенезе [2]. При этом возможно провести анализ влияния гуморальных агонистов, действующих на тромбоциты при ХИМ (по сути, патогенетических факторов заболевания), на предмет их участия в индукции тромбогенеза. К таковым следует отнести адреналин (в силу физиологических и патофизиологических паттернов активации симпатoadреналовой системы при ХИМ), ангиотензин II (эффektorная молекула ренин-ангиотензиновой системы), серотонин (способный модулировать активацию тромбоцитов), аденозиндифосфат (АДФ, отражающий аутокринный механизм тромбогенеза) и фактор активации тромбоцитов (ФАТ, паракринный медиатор, обеспечивающий взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов в реализации воспаления при атеротромбозе) [3, 4]. Анализ реальной картины, отражающей функциональную активность тромбоцитов, осложняется тем, что пациенты с ХИМ длительно принимают различные препараты, в т.ч. ограничивающие проагрегантную активность тромбоцитов (блокаторы циклооксигеназы, ангиотензиновых рецепторов типа I, α -адренорецепторов, серотониновых рецепторов и т.д.). В связи с этим сформировался круг вопросов, требующих обсуждения, в частности: достигается ли надежный антиагрегантный эффект стандартной медикаментозной терапии в течение 24 ч от момента ее начала, какие из патогенетических факторов ХИМ могут быть факторами риска тромбогенеза в этот период, возможна ли в этих условиях суммация эффектов агонистов, стимулирующих тромбоциты? Очевидно, что состояние тромбоцитарного звена гемостаза в течение первых суток заболевания предопределяет прогрессирование нарушений микроциркуляции головного мозга и риск развития острых нарушений мозгового кровообращения.

Цель исследования состояла в определении функционального статуса тромбоцитов, участвующих в нарушении микроциркуляции головного мозга при ХИМ, через 24 ч после начала стандартной медикаментозной терапии.

Методы

Дизайн исследования

Проведено сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерий включения в исследование — наличие клинико-нейровизуализационных признаков хронического нарушения мозгового кровообращения. В исследование не включали пациентов, перенесших ишемический или геморрагический инсульт, гипертонические кризы с проводниковыми расстройствами; имеющих любые расстройства в сфере сознания, судорожные пароксизмы в анамнезе, а также пациентов с деменцией и наличием грубых интеллектуально-мнестических расстройств; наличием очаговой патологии головного мозга по данным нейровизуализации; онкологических заболеваний; недавно (менее 6 мес) перенесших черепно-мозговую

травму; пациентов с острым инфарктом миокарда, тяжелыми формами ишемической болезни сердца, пароксизмами аритмий в анамнезе; неконтролируемым повышением артериального давления и повышением его свыше 200/100 мм рт. ст., застойной сердечной недостаточностью; наличием в анамнезе язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, сахарного диабета, печеночной и почечной недостаточности, заболеваний щитовидной железы, а также госпитализированных во время выходных дней или праздников. Все больные были информированы о процедурах и плане лечения, дали письменное согласие на участие в исследовании.

Условия проведения

Пациенты были обследованы и проходили лечение во 2-м неврологическом отделении и отделении нейрореанимации Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (Украина).

Продолжительность исследования

Запланированная продолжительность периода исследования составила 14 дней.

Описание медицинского вмешательства

В основной группе представлены пациенты с ХИМ, которые до поступления в стационар принимали антиагрегантные и гипотензивные препараты. Агрегацию тромбоцитов (АТц) у данного контингента больных исследовали через 24 ч после начала стандартной консервативной терапии, включающей гипотензивные (периндоприл, 10 мг/сут; рамиприл, 5 мг/сут; лозартан, 50 мг/сут; валсартан, 80 мг/сут; бисопролол, 5 мг/сут; небиволол, 5 мг/сут; амлодипин, 5 мг/сут) препараты, статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы ловастатин, 40 мг/сут; аторвастатин, 40 мг/сут; розувастатин, 10 мг/сут), вазоактивные препараты (циннаризин, 75 мг/сут; винпоцетин, 20 мг/сут внутривенно; ницерголин, 30 мг/сут; бетагистин, 48 мг/сут), препараты улучшающие метаболизм головного мозга и обеспечивающие коррекцию когнитивных расстройств (цитиколин, 1000 мг/сут; холина альфосцерат, 1000 мг/сут; пирацетам, 500 мг/сут; мемантин, 5 мг/сут; γ -аминомасляная кислота, 1000 мг/сут; L-лизин эсцинат, 5 мг/сут), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, 100 мг/сут).

Исходы исследования

Наличие антиагрегантного эффекта у пациентов констатировали в тех случаях, когда агрегация тромбоцитов *in vitro* при действии основных агонистов не превышала 45%.

Методы регистрации исходов

Исследование функционального состояния тромбоцитов проведено на момент госпитализации пациентов. Тромбоциты выделяли из периферической крови путем центрифугирования. Для стимуляции тромбоцитов *in vitro* использовали АДФ (5 мкМ), адреналин (5 мкМ), ФАТ (150 мкМ), ангиотензин II (10 мкМ) и серотонин (СТ, 10 мкМ) в эффективной концентрации (EC_{50}), вызывающей у здоровых лиц агрегацию тромбоцитов в диапазоне $50 \pm 5\%$. Исследование агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре фирмы Chrono-Log (США); содержание тромбоцитов в пробе составляло $200\ 000 \pm 20\ 000$ /мкл.

Этическая экспертиза

Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике Донецкого наци-

онального медицинского университета им. М. Горького (протокол № 95/16 от 19 сентября 2013 г.). В заключении указано, что работа выполнена с соблюдением норм медицинской этики и деонтологии, она отвечает этическим принципам проведения клинических исследований и положениям Хельсинкской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной Медицинской Ассоциации (1997–2000), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997), соответствующим положениям Всемирной организации здравоохранения, Международного совета медицинских научных обществ, Международного кодекса медицинской этики (1983) и законам Украины и полностью исключает ограничение интересов больного и нанесения вреда его здоровью.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета MedStat (ДонНМУ, Украина). Размер выборки определялся на основании сравнения двух средних с мощностью 80% и на уровне значимости 5%.

Методы статистического анализа данных

Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака (\bar{X}) или медианы (Me) и соответствующей стандартной погрешности (m); для анализа структуры вариационного ряда использовалась характеристика квартилей. При анализе межгрупповых различий применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), критерий Вилкоксона (в случае распределения, отличного от нормального). Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения связи между признаками применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона r (в случае нормального закона распределения) или показатель ранговой корреляции Спирмена (в случае распределения, отличного от нормального).

Результаты

Участники исследования

В исследование были включены 95 пациентов с диагнозом «Хроническая ишемия головного мозга» (ХИМ, дисциркуляторная энцефалопатия) 1–2-й стадии. В основную группу вошли 47 мужчин и 35 женщин в возрасте от 40 до 84 (средний возраст $64,3 \pm 8,0$) лет; группа сравнения представлена 13 пациентами с ХИМ 1–2-й стадии, из которых 7 мужчин и 6 женщин в возрасте от 52 до 75 (средний возраст $63,4 \pm 9,4$) лет. Эти пациенты не принимали в течение 7 дней, предшествующих госпитализации, антиагрегантные препараты, блока-

торы кальциевых каналов и неселективные блокаторы α -адренорецепторов.

Основные результаты исследования

Достигается ли эффективный антиагрегантный эффект при стандартной консервативной терапии в течение 24 ч

Ответ на данный вопрос рационально представить в контексте влияния АДФ, адреналина, ФАТ, СТ и ангиотензина II (АнII) на функциональную активность тромбоцитов в группе сравнения: у 13 пациентов с верифицированным диагнозом ХИМ была зафиксирована гиперреактивность тромбоцитов (табл. 1). В порядке снижения силы проагрегантного эффекта агонисты можно было ранжировать следующим образом: АДФ > адреналин – ФАТ – АнII > СТ. Таким образом, для пациентов с ХИМ характерна повышенная аутокринная стимуляция тромбоцитов, отражающая их проагрегантный потенциал, и наличие выраженного ответа на основные гуморальные факторы патогенеза заболевания. Исключением из правила является низкая СТ-индуцированная агрегация тромбоцитов, что свидетельствует о десенситизации 5HT₂-рецепторов, происходящей, вероятно, в результате влияния нарушений серотонинергической системы головного мозга при ХИМ. В основной группе через 24 ч после начала консервативной терапии АДФ вызывал агрегацию тромбоцитов (АТц), которая была сопоставимой ($p > 0,05$) со значениями у здоровых лиц. Что касается остальных исследованных агонистов, то все они воспроизводили гипореактивность тромбоцитов, а, значит, эффект фармакологического ингибирования функциональной активности тромбоцитов достигался.

Какие из гуморальных агонистов ХИМ могут оставаться предикторами риска тромбогенеза через 24 ч после начала стандартной консервативной терапии, и возможна ли в этих условиях суммация эффектов агонистов, стимулирующих тромбоциты

Из 82 пациентов с ХИМ у 34 (41,5%) человек имело место потенцирование эффектов ФАТ и адреналина в тесте *in vitro*. Данному контингенту больных присуща общая закономерность — гипореактивность тромбоцитов через 24 ч консервативной терапии (табл. 2). При этом чувствительность рецепторов к адреналину была выше, чем к ФАТ. Обращает на себя внимание ряд интересных фактов. Во-первых, АДФ-индуцированная АТц находилась на уровне нижней границы нормореактивности (EC_{50} АДФ у здоровых лиц $50,0 \pm 5,0\%$). Поквартильный анализ агрегатограмм свидетельствует о том, что в анализе представлены как гипо-, так и гиперреактивные тромбоциты. Если исходить из того, что агонист АДФ тестирует чувствительность пуриновых рецепторов, а, по сути, оценивает механизм аутокринной стимуляции, то следует признать, что протромбогенный потенциал тромбоцитов остается

Таблица 1. Межгрупповые различия индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с хронической ишемией головного мозга

Индуктор агрегации (EC_{50})	Группа сравнения		Основная группа	
	Me \pm m	ДИ	Me \pm m	ДИ
АДФ (5 мкМ)	83,3 \pm 11,333	(55–100)	45 \pm 5,206*	(30–57)
Адреналин (5 мкМ)	63,0 \pm 10,714	(50–100)	20 \pm 4,449*	(5–37)
ФАТ (150 мкМ)	59,6 \pm 3,022	(56–70)	5 \pm 2,806**	(2–8)
Ангиотензин II (10 мкМ)	62,5 \pm 4,811	(50–75)	2 \pm 1,939**	(1–3)
Серотонин (10 мкМ)	36,6 \pm 3,619	(26–44)	3 \pm 2,11**	(2–19)

Примечание. * — межгрупповые различия, $p < 0,01$; ** — межгрупповые различия, $p < 0,001$. ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2. Параметры ФАТ-индуцированной агрегации тромбоцитов

Агонист (EC50)	Медиана	I квартиль	III квартиль	Ошибка медианы	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
АДФ (5 мкМ)	45	18	60	5,206	30	57
Адреналин (5 мкМ)	20	4	40	4,449	5	37
ФАТ (150 мкМ)	5	2	12	2,806	2	8
ФАТ (150 мкМ) + адреналин (5 мкМ)	43*♦	16	55	2,806	2	8

Примечание. * — вероятность различий АТц при совместном действии агонистов (ФАТ + адреналин) и только ФАТ ($p < 0,01$); ♦ — ФАТ + адреналин и только адреналин ($p < 0,05$).

достаточно высоким. Во-вторых, сопоставление результатов АТц, индуцированной АДФ, адреналином и ФАТ, позволяет констатировать, что имеет место снижение чувствительности α_2 -адренорецепторов и ФАТ-рецепторов, тогда как «поломки» внутриклеточных сигнальных систем тромбоцитов отсутствуют. В противном случае ответ тромбоцитов на АДФ был бы снижен. В-третьих, более высокий ответ тромбоцитов на адреналин, по сравнению с ФАТ, отражает доминирующий эффект участка сигнальной системы, сопряженной с Gi-белком, над сигнальной системой, ассоциированной с Gq-белком, в реализации сигнала, активирующего тромбоциты. В-четвертых, анализ линейной корреляционной связи свидетельствует о том, что эффект потенцирования ФАТ в присутствии адреналина в большей степени связан с чувствительностью пуриновых рецепторов ($r = 0,724$; $p < 0,050$) и α_2 -адренорецепторов ($r = 0,650$; $p < 0,050$) и в меньшей степени — самих ФАТ-рецепторов ($r = 0,369$; $p < 0,050$). Иными словами, потенцирующий эффект зависит от аутокринной стимуляции, которая обеспечивается секрецией АДФ из плотных гранул (т.е. адаптационной реакцией самих тромбоцитов), возможностью реализации гуморального сигнала при активации симпато-адреналовой системы (исходная экспрессия α_2 -адренорецепторов, уровень катехоламинов в циркулирующей крови, остаточная активность рецепторов после фармакологической блокады) и межклеточной кооперацией клеток крови (стимуляцией тромбоцитов со стороны активированных лейкоцитов, участвующих в воспалительной реакции). В-пятых, участие ФАТ в активации тромбоцитов даже после блокады ЦОГ-1 тромбоцитов и ЦОГ-2 лейкоцитов (в результате назначения больным ацетилсалициловой кислоты, различных противовоспалительных препаратов) подтверждает возможность стимуляции тромбоцитов активированными лейкоцитами при наличии воспалительной реакции у пациента.

Означают ли полученные результаты, что при фармакологической супрессии тромбоцитов другие агонисты, активирующие Gq-белоксопосредованный участок сигнального пути (например, СТ и АНП), могут взаимодействовать с адреналином?

В этом контексте вызывает интерес возможность взаимодействия СТ и катехоламинов в модуляции функциональной активности тромбоцитов, которые имеют

рецепторы 5HT₂. Это связано с тем, что метаболизм СТ в тромбоцитах при патологии центральной нервной системы рассматривается в контексте дисфункции гуморального звена церебральной серотонинергической системы [5]. Суммация эффектов СТ и адреналина на тромбоциты была установлена у 12 (14,6%) из 76 пациентов с ХИМ через 24 ч после начала консервативной терапии (табл. 3). У данного контингента больных не обнаружено статистически значимых различий между АТц, индуцированной АДФ и адреналином. Гипореактивность тромбоцитов в отношении адреналина и СТ, вероятно, связана с десенситизацией рецепторов. Косвенным подтверждением этого может быть адекватное функционирование нисходящих потоков сигнальных систем, связанных с Gi- и Gq-белками, при стимуляции тромбоцитов АДФ.

Инкубация тромбоцитов с СТ в присутствии адреналина сопровождалась суммацией ответов тромбоцитов, в которой определяющую роль играет адреналин. В то же время не следует недооценивать участие СТ в индукции тромбогенеза при ХИМ, учитывая индивидуальную вариабельность реакции тромбоцитов на СТ (минимальная АТц — 1%, максимальная достигала 36%). Подтверждением этого могут служить 2 случая, когда регистрировалась гипореактивность 5HT₂-рецепторов (АТц 17 и 36%) и α_2 -адренорецепторов (АТц 13 и 55%), однако при совместном действии агонистов возникало критическое повышение функциональной активности тромбоцитов (АТц регистрировалась на уровне 70 и 60%, соответственно). Наличие линейной корреляционной связи говорит о том, что эффект суммации агонистов связан с чувствительностью пуриновых рецепторов ($r = 0,636$; $p < 0,050$), α_2 -адренорецепторов ($r = 0,563$; $p < 0,050$) и 5HT₂-рецепторов ($r = 0,483$; $p < 0,050$). Очевидно, что адреналин может взаимодействовать с СТ в плане повышения функциональной активности тромбоцитов. Можно предположить, что в данном случае мы сталкиваемся с ситуацией, когда адреналин путем активации фосфолипазы C β дублирует эффект СТ, стимулирующего Gq-белок, связанный с участком сигнальной системы. Следовательно, в условиях выраженной гипореактивности 5HT₂-рецепторов агонист в комбинации с адреналином не является фактором риска тромбогенеза. Вероятно, ситуация может кардинально измениться при остаточной чувствительности 5HT₂-рецепторов, превышающей 17%.

Таблица 3. Параметры агрегации тромбоцитов при индукции серотонином

Агонист (EC ₅₀)	Медиана	I квартиль	III квартиль	Ошибка медианы	Левый 95% ДИ	Правый 95% ДИ
АДФ (5 мкМ)	50	34	66	9,913	28	66
Адреналин (5 мкМ)	36,5	8,5	55	8,289	4	55
СТ (10 мкМ)	2	1,5	2,5	4,423	1	3
СТ (10 мкМ) + адреналин (5 мкМ)	47,5*♦	15,5	59,5	8,3	15	60

Примечание.* — вероятность различий АТц при совместном действии агонистов (СТ + адреналин) и только СТ ($p < 0,001$); ♦ — СТ + адреналин и только адреналин ($p < 0,05$). ДИ — доверительный интервал.

Обсуждение

В основной группе через 24 ч после начала консервативной терапии только АДФ вызывал агрегацию тромбоцитов, которая была сопоставимой ($p > 0,050$) с таковой у здоровых лиц. Остальные исследованные агонисты воспроизводили гипореактивность тромбоцитов, что отражает фармакологическое ингибирование функциональной активности тромбоцитов. На этом фоне у 34 (41,5%) пациентов через 24 ч после начала консервативной терапии имело место потенцирование эффектов ФАТ и адреналина в тесте *in vitro*, тогда как суммация эффектов СТ и адреналина на тромбоциты выявлена у 12 (14,6%) пациентов. В основе данного феномена может лежать усиление эффекта АДФ, секретируемого из плотных гранул, путем дополнительной стимуляции Gi-белка сигнальной системы посредством адреналина и Gq-белка при воздействии ФАТ и СТ. Ответы тромбоцитов на комбинированное действие агонистов могут быть предикторами риска тромбогенеза при ХИМ.

По данным литературы может сложиться впечатление, что антиагрегантная терапия при кардиоваскулярной патологии гарантирует гипореактивность тромбоцитов, поэтому риск тромбогенеза при действии на тромбоциты гуморальных факторов патогенеза ХИМ минимизируется [6]. Тем не менее прогрессирование нарушений мозгового кровообращения (развитие транзиторной ишемической атаки или инсульта) на фоне поддерживающей консервативной терапии свидетельствует о том, что не все так однозначно [7]. В последнее время обсуждаются причины восстановления реактивности тромбоцитов в течение 24 ч после назначения первой дозы ацетилсалициловой кислоты у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [8]. В связи с этим результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что уже через 24 ч после назначения пациентам ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг регистрируется гипореактивность тромбоцитов в отношении адреналина, ФАТ и СТ. Однако при этом АДФ воспроизводит ответ тромбоцитов на уровне нижней границы референтного диапазона нормы. Следовательно, при монотерапии ацетилсалициловой кислотой возможно ингибирование функциональной активности тромбоцитов, однако при этом сохраняется аутокринная стимуляция тромбоцитов, связанная с секрецией АДФ из гранул. В этом контексте приобретает новый смысл анализ возможности рецидива инсульта при использовании различных антиагрегантов [9, 10]. Демонстративным в этом отношении служит исследование Т. Абумиа и соавт. [11], в котором проспективно изучали связь агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и коллагеном, и возникновения повторных инсультов у больных, принимающих ацетилсалициловую кислоту, тиклопидин и комбинацию ацетилсалициловой кислоты и тиклопидина. Установлено, что АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов была значительно ниже в группах с исполь-

зованием тиклопидина и ацетилсалициловой кислоты + тиклопидин по сравнению с группой ацетилсалициловой кислоты ($p < 0,001$). Возможную разницу в возникновении повторных инсультов при использовании ацетилсалициловой кислоты и тиклопидина связывают с остаточной проагрегантной возможностью тромбоцитов. Вероятно, обнаруженное сохранение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой является фактором риска повышения функциональной активности гипореактивных тромбоцитов. Подтверждением данной гипотезы может служить эффект комбинированного действия «слабых» гуморальных агонистов на тромбоциты. Так, у 34 (41,5%) пациентов с ХИМ через 24 ч после назначения ацетилсалициловой кислоты регистрировали потенцирование проагрегантных эффектов ФАТ и адреналина в тесте *in vitro* на гипореактивных тромбоцитах, если АДФ-индуцированная АТц находилась на уровне нижней границы нормореактивности ($45,0 \pm 5,2\%$). Роль аутокринной стимуляции АДФ просматривается и при инкубации тромбоцитов с СТ в присутствии адреналина. Так, у 12 (14,6%) пациентов обнаружена суммация эффектов СТ и адреналина на тромбоциты, при этом АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов сохранялась высокой ($50,0 \pm 9,9\%$).

Заключение

Антиагрегантная терапия при кардиоваскулярной патологии снижает риск тромбогенеза, однако причины восстановления реактивности тромбоцитов остаются неясными. В исследовании показано, что функциональный статус тромбоцитов при ХИМ через 24 ч после начала консервативной терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг, действительно характеризуется гипореактивностью в отношении действия основных гуморальных факторов: адреналина, фактора активации тромбоцитов, ангиотензина II и серотонина. Тем не менее в этих условиях возможно потенцирование или суммация эффектов «слабых» агонистов, стимулирующих тромбоциты. В основе данного феномена может лежать усиление эффекта АДФ, секретируемого из плотных гранул, путем дополнительной стимуляции Gi-белка сигнальной системы посредством адреналина и Gq-белка при воздействии фактора активации тромбоцитов и серотонина. Ответ тромбоцитов на комбинированное действие агонистов может быть предиктором риска тромбогенеза при ХИМ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tanahashi N. Antiplatelet therapy for secondary prevention of cerebral infarction. *Nihon. Rinsho*. 2014; 72 (7): 1270–1275.
2. Lukasiak M., Dworacki G., Michalak S., Kufel–Grabowska J., Watala C., Kozubski W. Chronic hyper-reactivity of platelets resulting in enhanced monocyte recruitment in patients after ischaemic stroke. *Platelets*. 2012; 23 (2): 132–142.
3. Yano Y., Hoshida S., Etoh T., Tamaki N., Yokota N., Kario C. Synergistic effect of chronic kidney disease and high circulatory nor-
4. epinephrine level on stroke risk in Japanese hypertensive patients. *Atherosclerosis*. 2011; 219 (1): 273–279.
5. Claus R. Disorders of consciousness and pharmaceuticals that act on oxygen based amino acid and monoamine neurotransmitter pathways of the brain. *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20 (26): 4140–4153.
6. Каракулова Ю.В., Кайгородова Н.Б., Батуева Е.А. Активация гуморального серотонина и эндогенных нейротрофинов под

- влиянием терапии при диабетической периферической невропатии. *Медицина и здравоохранение*. 2013; 3: 13–17.
6. Roth G.A., Gillespie C.W., Mokdad A.A., Shen D.D., Fleming D.W., Stergachis A., Murray C.J., Mokdad A.H. Aspirin use and knowledge in the community: a population and health facility based survey for measuring local health system performance. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014; 7 (14): 16.
 7. Conrad M.F., Boulom V., Mukhopadhyay S., Garg A., Patel V.I., Cambria R.P. Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy. *J. Vasc. Surg.* 2013; 58 (1): 128–135.
 8. Richard S., Toussaint-Насquard M., Fay R., Lacour J.C., Ducrocq X., Lecompte T. Laboratory effect on platelet activity within 24 h of the first 300 mg oral dose of aspirin given in hospital during the acute phase of ischemic cerebral events. *Cerebrovasc. Dis.* 2012; 33 (6): 574–578.
 9. Arnan M.K., Burke G.L., Bushnell C. Secondary prevention of stroke in the elderly: focus on drug therapy. *Drugs Aging.* 2014; 31 (10): 721–730.
 10. Thaler D.E., Ruthazer R., Weimar C., Mas J.L., Serena J., Di Angelantonio E., Papetti F., Homma S., Mattle H.P., Nedeltchev K., Mono M.L., Jaigobin C., Michel P., Elkind M.S., Di Tullio M.R., Lutz J.S., Griffith J., Kent D.M. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs. *Neurology.* 2014; 83 (3): 221–226.
 11. Abumiya T., Houkin K. Association of recurrent cerebral infarction with adenosine diphosphate and collagen induced platelet aggregation in patients treated with ticlopidine and/or aspirin. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011; 20 (4): 319–323.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Баринов Эдуард Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Адрес: 83003, Украина, Донецк, пр-т Ильича, д. 16, тел.: +38 (062) 344-42-61, e-mail: barinov.ef@gmail.com

Мамедалиева Севиндж, ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Адрес: 83003, Украина, Донецк, пр-т Ильича, д. 16, тел.: +38 (062) 295-62-89, e-mail: sevdamar@mail.ru

Твердохлеб Татьяна Александровна, аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

Адрес: 83003, Украина, Донецк, пр-т Ильича, д. 16, тел.: +38 (062) 344-42-56, e-mail: ivt-08@mail

Репаративное костеобразование и ангиогенез в условиях воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты

Применение немедикаментозных средств коррекции процессов репаративной регенерации костной ткани при различных патологических состояниях — одна из наиболее актуальных задач современной медицины. **Цель исследования:** провести морфологический анализ влияния электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) низкой интенсивности на репаративное костеобразование и ангиогенез при лечении перелома в условиях чрескостного остеосинтеза. **Методы:** проведено контролируемое нерандомизированное исследование. В эксперименте на крысах контрольной и подопытной группы моделировали перелом большеберцовой кости, осуществляли репозицию и фиксацию отломков. У животных подопытной группы зону перелома подвергали воздействию ЭМИ КВЧ низкой интенсивности. В группе контрольных животных проводили имитацию воздействия. Оперированные кости исследовали при помощи методов рентгенографии, световой и электронной микроскопии, рентгеновского электронно-зондового микроанализа. **Результаты:** установлено, что сеансы воздействия ЭМИ КВЧ при лечении переломов стимулируют секреторную активность и дегрануляцию тучных клеток, вызывают увеличение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, экспрессию миграционного фенотипа эндотелиоцитов, обеспечивают формирование эндовазальных эндотелиальных выростов, активизируют репаративное костеобразование и ангиогенез. При этом заживление перелома происходит по типу первичного. Через 28 сут определялось полное периостальное, интермедиарное и эндостальное костное сращение. **Заключение:** одним из механизмов терапевтического действия ЭМИ КВЧ при лечении переломов является стимуляция секреторной активности тучных клеток и активизация эндовазального ангиогенеза.

Ключевые слова: электромагнитное излучение крайне высокой частоты, тучные клетки, эндовазальный ангиогенез, репаративное костеобразование.

(Для цитирования: Ирьянов Ю.М., Кирьянов Н.А. Репаративное костеобразование и ангиогенез в условиях воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 334–340. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1330)

334

Обоснование

Применение немедикаментозных средств коррекции процессов репаративной регенерации костной ткани при различных патологических состояниях — одна из наиболее актуальных задач современной медицины. В клиниче-

ской практике используют ультравысокочастотное (УВЧ), сверхвысокочастотное (СВЧ), инфракрасное (ИК) и ультрафиолетовое (УФ) излучение [1, 2]. Электромагнитное излучение (ЭМИ) других частотных диапазонов (крайне высоких частот миллиметрового диапазона низкой интенсивности, которое не вызывает нагрев объекта) иссле-

Y.M. Iryanov¹, N.A. Kiryanov²

¹ Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation

² Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Reparative Osteogenesis and Angiogenesis in Low Intensity Electromagnetic Radiation of Ultra-High Frequency

Background: Non-drug correction of reparative bone tissue regeneration in different pathological states — one of the most actual problems of modern medicine. **Objective:** Our aim was to conduct morphological analysis of the influence of electromagnetic radiation of ultra-high frequency and low intensity on reparative osteogenesis and angiogenesis in fracture treatment under transosseous osteosynthesis. **Methods:** A controlled nonrandomized study was carried out. In the experiment conducted on rats we modeled tibial fracture with reposition and fixation of the bone fragments both in control and experimental groups. In the animals of the experimental group the fracture zone was exposed to low intensity electromagnetic radiation of ultra-high frequency. Exposure simulation was performed in the control group. The operated bones were examined using radiography, light and electronic microscopy, X-ray electronic probe microanalysis. **Results:** It has been established that electromagnetic radiation of ultra-high frequency sessions in fracture treatment stimulate secretory activity and degranulation of mast cells, produce microcirculatory bed vascular permeability increase, endotheliocyte migration phenotype expression, provide endovascular endothelial outgrowth formation, activate reparative osteogenesis and angiogenesis while fracture repair becomes the one of the primary type. The full periosteal, intermediary and intraosteal bone union was defined in 28 days. **Conclusion:** Among the therapeutic benefits of electromagnetic radiation of ultra-high frequency in fracture treatment we can detect mast cell secretory activity stimulation and endovascular angiogenesis activation.

Key words: electromagnetic radiation of ultra-high frequency, mast cells, endovascular angiogenesis, reparative osteogenesis.

(For citation: Iryanov Y.M., Kiryanov N.A. Reparative Osteogenesis and Angiogenesis in Low Intensity Electromagnetic Radiation of Ultra-High Frequency. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 334–340. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1330)

дуют и применяют сравнительно недавно [3, 4]. Вместе с тем КВЧ-терапия в настоящее время находит все более широкое применение в клинической практике, в т.ч. и при лечении больных в травматологии и ортопедии [1, 5]. Это обусловлено высоким лечебным эффектом при широком спектре заболеваний (плейотропность действия), неинвазивностью метода, отсутствием противопоказаний и аллергических реакций [6, 7]. Несмотря на выраженный терапевтический эффект, в настоящее время отсутствует окончательное представление о физико-химических механизмах действия ЭМИ КВЧ на биологические системы [8, 9]. Влияние излучения КВЧ на репаративное костеобразование изучено в единичных работах, выполненных с использованием рентгенологических и клинических методов [5].

Цель нашего исследования заключалась в проведении качественного и количественного морфологического анализа влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты на репаративное костеобразование и ангиогенез при заживлении перелома в условиях чрескостного остеосинтеза.

Методы

Дизайн исследования

Экспериментальная работа выполнена по типу контролируемого нерандомизированного исследования.

Критерии соответствия

Основным критерием соответствия была однотипность проведения эксперимента в основной группе и группе сравнения, что могут использовать другие исследователи.

Условия проведения

Эксперименты проведены лаборатории морфологии с виварием РНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия» (Курган). Все группы животных находились в одинаковых стандартных условиях содержания и кормления.

Продолжительность исследования

Общая продолжительность исследования составила 28 сут.

Описание вмешательства

Под общим наркозом закрытым способом моделировали перелом в средней трети диафиза большеберцовой кости, осуществляли репозицию и фиксацию отломков разработанным нами устройством [10]. В основной группе через 1 сут после операции животных подвергали воздействию ЭМИ КВЧ-диапазона низкой интенсивности на аппарате КВЧ-терапии «Стелла 2» (Россия). Использовали частоту излучения 40–43 ГГц (длина волны 7,50–6,98 мм). Воздействие проводили в импульсном режиме, локально на зону перелома, в течение 10 мин. Расстояние между излучателем и кожей составило 1 мм. Импульсная КВЧ-мощность на выходе излучателей была равна 10 мкВт/см², генерация частоты импульсов — 8,6 Гц, продолжительность импульса — 1–3 мкс. Сеансы воздействия излучения повторяли через 1 сут и проводили на протяжении 7 (3 сеанса КВЧ-терапии), 14 (6 сеансов КВЧ-терапии) и 28 сут (12 сеансов КВЧ-терапии) после операции. В группе контрольных животных осуществляли имитацию воздействия при выключенном аппарате КВЧ-терапии. Использовали по 5 животных на каждую

временную точку. Сразу после операции и в процессе лечения выполняли рентгенологическое исследование.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Доказано, что процесс репаративного костеобразования в условиях воздействия ЭМИ КВЧ протекает значительно активнее, чем в контрольной группе. Это проявляется в более раннем формировании регенерата и образовании костного сращения, ускорении процессов перестройки и компактизации новообразованной костной ткани, увеличении степени ее зрелости, выраженной активизации остеобластов и остеокластов.

Дополнительные исходы исследования

Полученные данные раскрывают возможный механизм воздействия ЭМИ КВЧ на уровне целого организма и доказывают эффективность применения в клинической практике КВЧ-терапии для лечения переломов.

Анализ в подгруппах

Разделение экспериментальных животных на 3 группы (основную, контрольную и интактную) позволило достоверно оценить эффективность КВЧ-терапии.

Методы регистрации исходов

Эвтаназию животных осуществляли через 7, 14 и 28 сут после операции. Оперированные кости фиксировали в 2% растворе параформальдегида и глутаральдегида на фосфатном буфере (рН = 7,4), кусочки регенерата для электронной микроскопии дополнительно фиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия. Образцы обезживали в серии возрастающего по концентрации этанола, в 100% ацетоне и заливали в парафин (после декальцинации) и аралдит (без декальцинации). Парафиновые гистотопографические срезы окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Морфологический анализ и микрофото съемку гистологических препаратов проводили на световом микроскопе Stemi 2000-C в комплекте с цифровой камерой AxioCam ERc 5s и программным обеспечением Zen blue (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). Кости, залитые в аралдит, исследовали при помощи рентгеновского электронно-зондового микроанализатора INCA-200 Energy (Oxford Instruments Analytical, Великобритания) в характеристическом рентгеновском излучении кальция. Активность костеобразовательного процесса определяли по содержанию в интермедиарной зоне регенерата структур костной ткани. При помощи индекса компактности (отношение содержаний костной ткани и неминерализованных структур) оценивали органоспецифичность новообразованного кортикального слоя кости в зоне перелома. Определяли в регенерате и кортикальном слое диафиза костей интактных крыс содержание натрия, магния, серы, кальция (Ca) и фосфора (P). Вычисляли отношение последних двух показателей (Ca/P), характеризующее степень зрелости костной ткани. Кости в зоне регенерата распиливали на блоки, готовили ультратонкие срезы толщиной 70–90 нм на ультрамикротоме LKB-8800 (Швеция). Срезы контрастировали растворами уранилацетата и цитрата свинца и изучали при помощи трансмиссионного электронного микроскопа JEM-2010 (Jeol, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Затем блоки обрабатывали 2% раствором этиолята натрия (для удаления с поверхности аралдита), напыляли сплавом платины и палладия (в соотношении 1:3) в ионном вакуумном напылителе IB-6

(Eico, Япония) и изучали в сканирующем электронном микроскопе JSM-840 (Jeol, Япония) во вторичных электронах при ускоряющем напряжении 20 кВ.

Этическая экспертиза

Уход, оперативные вмешательства и эвтаназию животных осуществляли в соответствии с требованиями Минздрава России и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

Этическая экспертиза проведена в Комитете по био-медицинской этике ИГМА (одобрительная форма № 378 от 25.02.2014 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Животные основной и контрольной группы выведены из эксперимента через 7, 17 и 28 сут. Использовали по 5 животных на каждую временную точку.

Методы статистического анализа

Результаты количественных исследований обрабатывали методами вариационной статистики. Данные представлены в виде средней величины (M), ошибки репрезентативности (m) и уровня значимости различий (p). Значимость различий сравниваемых параметров расчи-

тывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объект исследования

В исследование были включены 3 группы половозрелых крыс линии Wistar обоего пола массой тела 340–390 г, которых разделили на основную группу (n =15), группу сравнения (n =15) и группу интактных животных (n =5).

Основные результаты исследования

Через 7 сут после перелома в контрольной группе животных в оперированной кости рентгенологически наблюдали хорошо выраженный диастаз. Концы костных отломков приобрели нечеткие очертания. Надкостница утолщена за счет появления облаковидных теней слабо-контрастных периостальных наслоений незначительной протяженности. На гистологических препаратах в периостальной зоне отмечено формирование костно-остеоидного и соединительнотканного регенерата. На расстоянии 1–2 мм от плоскости перелома сформировались мелкоячеистые структуры тонких костных трабекул, плотно спаянных с корковым слоем отломков. В средней части периостальной зоны регенерата располагались участки

336

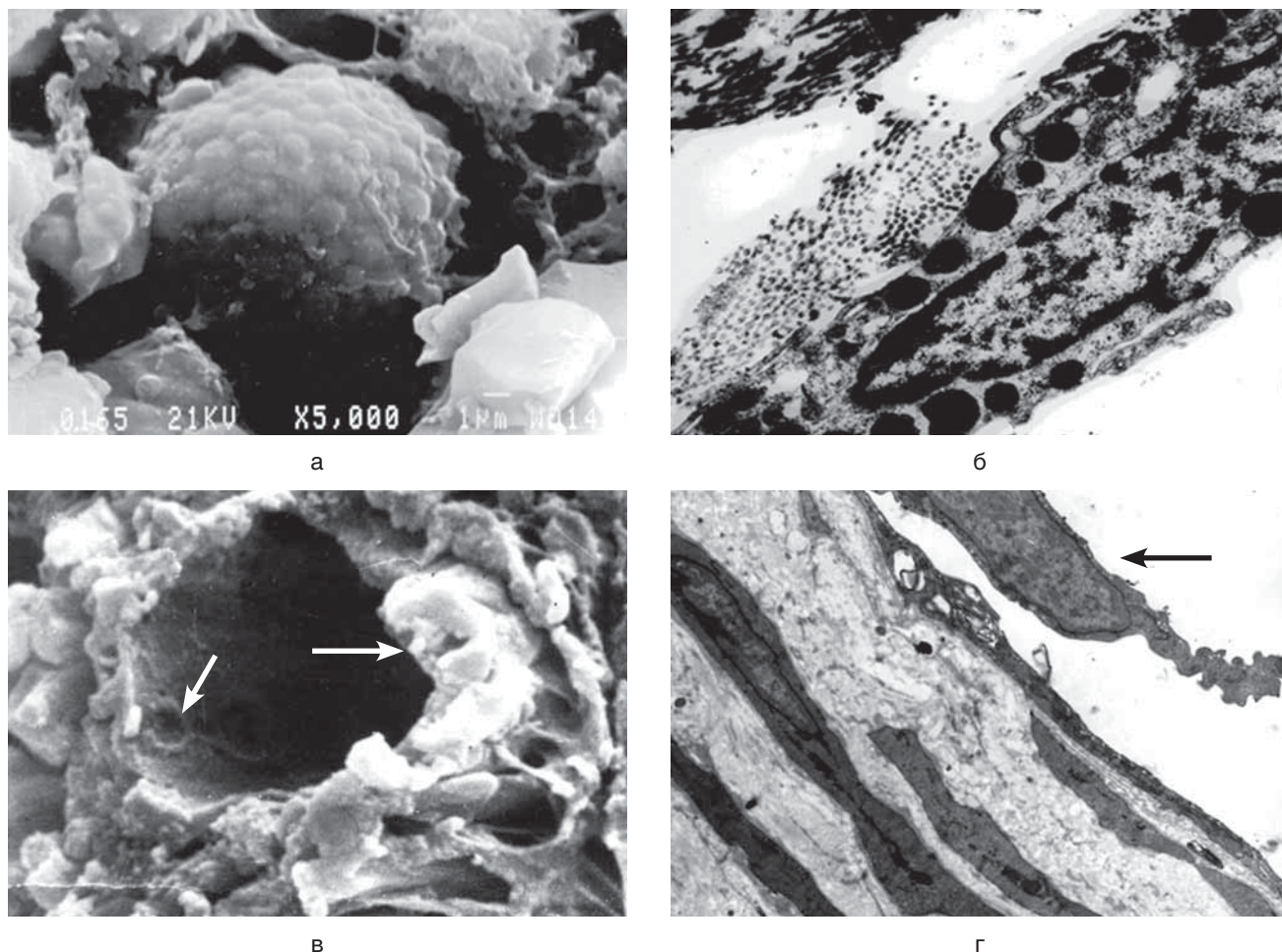


Рис. 1. Участок регенерата большеберцовой кости через 7 сут после перелома и 3 сеансов воздействия электромагнитного излучения крайне высокой частоты.

Примечание. а, б — тучные клетки в стадии дегрануляции: а — сканирующая электронная микроскопия, ув. 5000; б — ультратонкий срез, трансмиссионная электронная микроскопия, ув. 8000. в, г — эндовасальные эндотелиальные выросты (стрелки) на различных этапах формирования: в — сканирующая электронная микроскопия, ув. 3000; г — ультратонкий срез, трансмиссионная электронная микроскопия, ув. 5000.

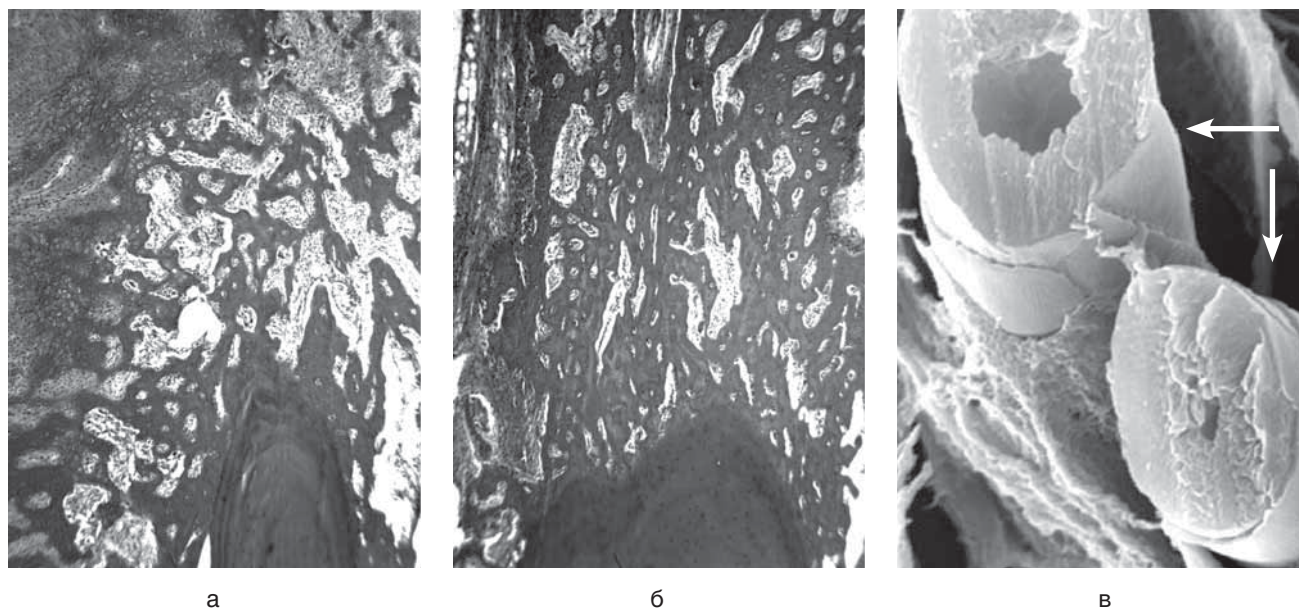


Рис. 2. Строение регенерата в зоне между отломками большеберцовой кости через 14 сут после операции.
Примечание. а — животное контрольной группы — энхондральное костеобразование; б — животное подопытной группы — прямое ангиогенное (интрамембранозное) костеобразование. а, б — парафиновые срезы, окраска по Ван Гизону, объектив 20, окуляр 5, ув. 100. в — животное подопытной группы: эндовасальные эндотелиальные выросты (стрелки) на различных этапах канализации, сканирующая электронная микроскопия, ув. 6000.

хрящевой и хондронной ткани и пучки коллагеновых волокон, ориентированные параллельно плоскости перелома, врастающие лентовидными структурами в диастаз. Зарегистрировано энхондральное костеобразование. Интермедиарная зона регенерата замещена преимущественно небольшими островками слабоваскуляризованной малодифференцированной и рубцующейся грануляционной ткани и пучками коллагеновых волокон. Структуры новообразованной костной ткани в интермедиарной зоне не выявлялись. Вдоль эндостальной поверхности отломков сформировался тонкий слой трабекул грубоволокнистой костной ткани, образующих эндостальное костно-остеоидное сращение, не проникающее в интермедиарное пространство. Вокруг трабекул имелись признаки перитрабекулярного отека и небольшие кистозные полости у корковой пластинки отломков. В костномозговой полости располагались сгустки фибрина, содержащие эритроциты, вблизи концов костных отломков выявлялись очаги организованной гематомы, инфильтрированной малодифференцированными клеточными элементами и клетками крови.

В подопытной группе через 7 сут после операции и 3 сеансов КВЧ-терапии в оперированной кости рентгенологически отчетливо выявлялся регенерат, располагающийся по всему поперечнику концов отломков. Отмечен активный костеобразовательный процесс, который выражался массовой пролиферацией камбиальных остеогенных клеток пери- и эндоста и образованием значительных по объему периостальных и эндостальных костно-остеоидных разрастаний, перекрывающих диастаз. Новообразованные трабекулы ретикулофиброзной костной ткани анастомозировали и врастали навстречу друг другу с периостальной и эндостальной поверхности. Между костных балок локализовались многочисленные кровеносные сосуды и клетки на различных этапах остеогенной дифференцировки. По ходу кровеносных сосудов располагались тучные клетки веретеновидной и отростчатой формы на различных этапах процесса деградации (рис. 1а и 1б), содержащие значительное число специфических цитоплазматических гранул крупн

меров гомогенного электронно-плотного и зернистого строения, многие из которых располагались непосредственно под цитоплазматической мембраной. При этом отмечена частичная дезинтеграция гранул с выходом их содержимого путем экзоцитоза во внеклеточную среду. В сосудах микроциркуляторного русла, локализованных вблизи тучных клеток, регистрировали признаки повышенной проницаемости эндотелиального слоя, о чем свидетельствовала многочисленность микропиноцитозных везикул, разобщение эндотелиальных контактов и появление межэндотелиальных пор и люков на люминальной поверхности. Одновременно с этим в просвете сосудов выявлялись капиллярные почки в виде эндовасальных эндотелиальных выростов (рис. 1в и 1г).

Результаты электронно-зондового микроанализа (табл. 1) свидетельствуют о значительной активизации костеобразования и увеличении степени зрелости новообразованной костной ткани в регенератах костей у животных подопытной группы по сравнению с контрольной. Так, содержание костной ткани в регенератах на 72,3%, а индекс компактности более чем в 2 раза (на 109,1%) превышали показатели в контрольной группе животных.

Через 14 сут после операции в контрольной группе животных наблюдали формирование первичного костного регенерата, появлялись признаки начальной стадии периостального сращения (рис. 2а) с преобладанием между отломками гиалиновой и волокнистой хрящевой ткани, а также плотной волокнистой соединительной ткани. Сращение перелома протекало по вторичному типу, с образованием преимущественно периостальной мозоли, которая представлена сетью переплетающихся костных перекладин различной степени зрелости, формирующихся в результате энхондрального остеогенеза. Определялись формирующиеся первичные остеоны.

В подопытной группе животных через 14 сут после операции отломки костей были соединены периостально-эндостальными костными структурами, принимающими вид вертикальных скобок. В интермедиарной зоне

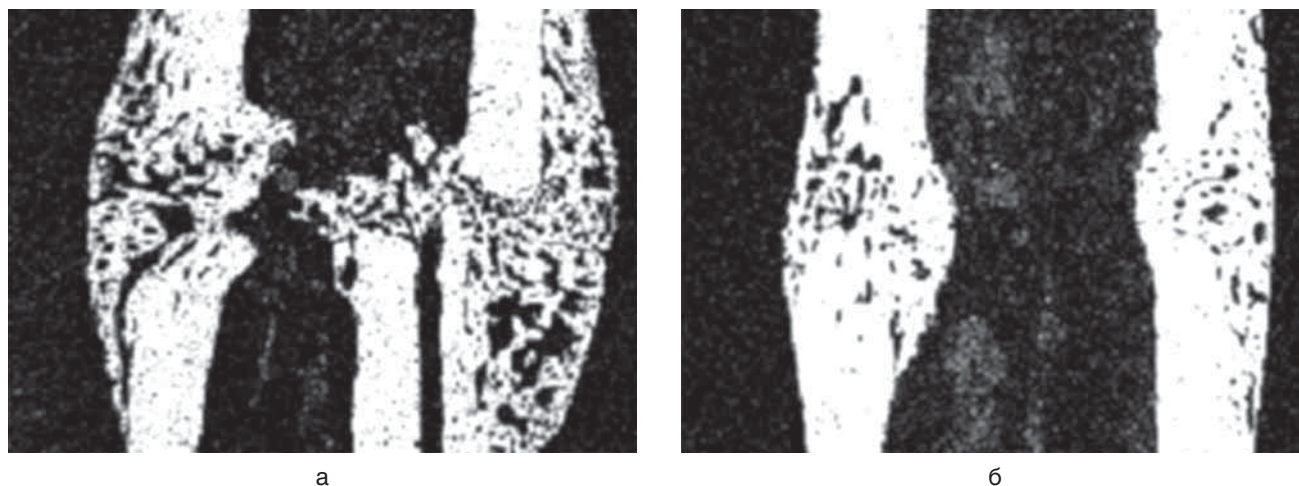


Рис. 3. Зона перелома большеберцовых костей через 28 сут после операции.

Примечание. а — животное контрольной группы, б — животное подопытной группы; карты рентгеновского электронно-зондового микроанализа, изображения в характеристическом рентгеновском излучении кальция, ув. 20.

338

регенерат представлен губчатой костной тканью, плотно спаянной с концами отломков (рис. 2б). В межтрабекулярных пространствах располагались многочисленные кровеносные сосуды и периваскулярные тучные клетки, в которых отмечена перестройка цитоплазматических гранул и освобождение их содержимого в экстрацеллюлярное пространство. Важной особенностью тучных клеток в этот период эксперимента являлось наличие в них крупных гранул с низкой электронной плотностью и вакуолеподобных структур. В просветах капилляры и венулы, примыкающих к дегранулированным тучным клеткам, обнаруживались многочисленные эндovasальные эндотелиальные выросты на различных этапах канализации с характерным черепицеобразным микрорельефом поверхности, сформированным плоскими маргинальными участками соседних эндотелиоцитов (рис. 2в). На периостальной и эндостальной поверхности отломков локализовались функционально активные остеокласты и отмечались значительные напластования новообразованных костных трабекул, окруженных многочисленными крупными остеобластами. По данным электронно-зондового микроанализа, через 14 сут после перелома и 6 сеансов воздействия ЭМИ КВЧ содержание костной

ткани в регенератах и индекс компактности существенно увеличивались (см. табл. 1).

Через 28 сут после операции в обеих группах животных отмечалось формирование нового кортикального слоя кости в месте перелома (рис. 3). В контрольной группе животных интермедиарный регенерат четко выражен, в зоне повреждения наблюдалось утолщение кости за счет сохраняющихся периостальных наслоений протяженностью 1,5–2 мм, которые компактизировались и веретеновидной «муфтой» объединяли концы отломков (рис. 3а). Регенерат в интермедиарной зоне представлен губчатой и компактной костной тканью, плотно спаянной с кортикальным слоем костных фрагментов. Встречались очаги формирования первичных остеонов, лишенных упорядоченного строения и ориентации. Содержание костной ткани в интермедиарной зоне регенерата в этот период и индекс компактности также значительно увеличились (см. табл. 1) по сравнению с предыдущим сроком, что свидетельствует о значительном увеличении степени зрелости новообразованной костной ткани. Содержание кальция и фосфора в регенерате практически достигало такового в кортикальном слое диафиза интактных животных (табл. 2).

Таблица 1. Содержание костной ткани в составе интермедиарной зоны регенерата в контрольной (К) и подопытной (Оп) группе животных (M ± m)

Показатели	Срок эксперимента, сут					
	7		14		28	
	К	Оп	К	Оп	К	Оп
Костная ткань, %	18,42±0,91	31,74±1,53 ¹	30,45±1,52	57,56±2,11 ¹	45,34±2,33	79,37±3,96 ¹
Индекс компактности	0,23±0,01	0,46±0,02 ¹	0,44±0,02	1,36±0,072 ¹	0,83±0,13	3,85±0,21 ¹

Примечание (здесь и в табл. 2). ¹ — значимые по сравнению с показателями контрольной группы изменения (p = 0,001).

Таблица 2. Содержание остеотропных химических элементов в интермедиарной зоне регенерата в контрольной (К) и подопытной (Оп) группе животных через 28 сут после операции и в кортикальном слое диафиза интактных животных (M ± m, %)

Показатели	К	Оп	Кортикальный слой диафиза интактных животных
Натрий	0,41±0,02	0,35±0,02	0,30±0,02
Магний	0,32±0,01	0,28±0,01	0,22±0,01
Фосфор (P)	11,51±0,62	12,14±0,72	12,61±0,72
Сера	0,23±0,01	0,30±0,02	0,34±0,02
Кальций (Ca)	20,82±1,31	25,67±1,42 ¹	26,92±1,42
Ca/P	1,81±0,05	2,11±0,06	2,13±0,06

У подопытных животных через 28 сут после операции и 12 сеансов КВЧ-терапии в зоне перелома отмечался полный контакт костных фрагментов. По всей ширине отломков определялось полное периостальное, интермедиарное и эндостальное костное сращение (рис. 3б). Заживление перелома происходило по типу первичного. Концы отломков были соединены вторичными остеонами пластинчатой костной ткани различной степени зрелости с явлениями компактизации. Отмечались расширенные каналы остеонов с вращением в них новых кровеносных сосудов. Содержание костной ткани в регенератах почти вдвое, а индекс компактности — более чем в 4 раза превосходили аналогичные показатели в контрольной группе животных (см. табл. 1). По степени минерализации новообразованный кортикальный слой практически не отличался от такового неповрежденного диафиза интактных животных. Содержание кальция и фосфора в нем практически не отличались такового в кортикальном слое диафиза интактных животных (см. табл. 2).

Обсуждение

Энергия ЭМИ КВЧ полностью поглощается в поверхностных слоях кожи, при этом максимум удельной поглощаемости локализован на глубине 0,7 мм [8, 9]. Прямому воздействию излучения подвергаются только структуры кожи: кератиноциты, фибробласты, тучные клетки (мастоциты), клетки микроциркуляторного русла и периферической крови, структуры нервных окончаний [3–5]. Следовательно, обнаруженное нами стимулирующее влияние ЭМИ КВЧ на репаративное костеобразование и ангиогенез носит не прямой, а опосредованный характер и реализуется с участием сложных систем аутокринной, паракринной, нейроэндокринной и иммунной регуляции. При этом первичной клеточной мишенью в регенерате кости, как и в коже, являются тучные клетки, стимуляция секреторной активности которых служит важным усилительным механизмом в системном отклике организма на воздействие низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ, что подтверждается литературными данными [9]. Тучные клетки — это элементы диффузной нейроэндокринной системы, которые участвуют во многих физиологических реакциях, выделяя в межклеточную среду ряд биологически активных веществ и медиаторов: гистамин, гепарин, серотонин, различные протеазы, лейкотриены C₄, D₄, E₄, простагландин D, триптазу, коллагеназу [11, 12]. Дегрануляция тучных клеток стимулирует секрецию макрофагами α₂-макроглобулина, являющегося радиопротектором и гуморальным фактором эндогенного противоракового контроля [9], инициирует реакцию сосудов микроциркуляторного русла на ЭМИ КВЧ, вызывает пролонгированное расширение капилляров и эндотелийзависимую вазодилатацию. При этом стиму-

лируется экспрессия миграционного фенотипа эндотелиоцитов и формирование в просвете сосудов эндотелиальных выростов, образующих ростки капилляров, распространяющихся по ходу «материнских» сосудов на значительные расстояния, не встречая сопротивления периваскулярных тканевых структур. Такой способ развития и роста сосудов при заживлении костных ран (эндовазальный ангиогенез) был впервые обнаружен и исследован одним из авторов настоящей работы [13, 14]. Эндовазальный ангиогенез является одним из типов регенерационного ангиогенеза и обеспечивает ускоренную регенерацию и ориентированный рост новообразованных кровеносных капилляров. Паракринная активность фибробластов после воздействия низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ также стимулирует ангиогенез за счет секреции ряда факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), активирующих эндотелиальные клетки-предшественники, и основного фактора роста фибробластов (bFGF), ускоряющего рост и миграцию эндотелиоцитов [3].

Заключение

Установлено, что сеансы воздействия ЭМИ КВЧ на зону регенерата, формирующегося после заживления перелома, стимулируют секреторную активность и дегрануляцию тучных клеток, вызывают увеличение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, экспрессию миграционного фенотипа эндотелиоцитов и активизацию эндовазального ангиогенеза. Процесс репаративного костеобразования в условиях воздействия ЭМИ КВЧ протекал значительно активнее, чем в контрольной группе. Это проявилось в более раннем формировании регенерата и образовании костного сращения, ускорении процессов перестройки и компактизации новообразованной костной ткани, увеличении степени ее зрелости, выраженной активизации остеобластов и остеокластов. Уже через 7 сут после операции и воздействия сеансов ЭМИ КВЧ формировался интермедиарный регенерат, через 14 сут наблюдалось сращение отломков, а через 28 сут определялось полное периостальное, интермедиарное и эндостальное костное сращение. Заживление перелома происходило по типу первичного. Полученные данные раскрывают возможный механизм воздействия ЭМИ КВЧ на уровне целого организма и доказывают эффективность применения в клинической практике КВЧ-терапии для лечения переломов.

Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н., Котровская Т.И. Применение низкоинтенсивных миллиметровых волн в медицине. *Миллиметровые волны в биологии и медицине*. 2005; 2 (38): 23–39.
2. Alekseev S.I., Radzievsky A.A., Szabo I., Ziskin M.C. Local heating of human skin by millimeter waves: effect of blood flow. *Bioelectromagnetics*. 2005; 26: 489–501.
3. Лушников К.В., Шумилиа Ю.В., Якушина В.С., Гапеев А.Б., Садовников В.Б., Чемерис Н.К. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высоких частот на процессы воспаления. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 4: 412–415.
4. Belyaev I.Ya. Non-thermal biological effects of microwaves. *Micro-wave Review*. 2005; 11: 13–29.
5. Каменев Ю.Ф. Применение электромагнитного излучения в травматологии и ортопедии. *Миллиметровые волны в биологии и медицине*. 1999; 2 (14): 20–25.

6. Pletnev S.D. The use of millimeter band electromagnetic waves in clinical oncology. *Crit. Rev. Biomed. Engineering*. 2000; 29 (2): 573–588.
7. Walters T.J., Ryan K.L., Nelson D.A., Blick D.W., Mason P.A. Effects of blood flow on skin heating induced by millimeter wave irradiation in humans. *Health Physics*. 2004; 86: 115–120.
8. Гапеев А.Б., Соколов П.А., Чемерис Н.К. Исследование поглощения энергии электромагнитного излучения крайне высоких частот в коже крысы с использованием различных дозиметрических методов и подходов. *Биофизика*. 2000; 4: 759–768.
9. Попов В.И., Рогачевский В.В., Гапеев А.Б., Храмов Р.Н., Чемерис Н.К., Фесенко Е.Е. Дегрануляция тучных клеток кожи под действием низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты. *Биофизика*. 2001; 6: 1096–1102.
10. Ирьянов Ю.М., Наумов Е.А., Ирьянова Т.Ю. Устройство для остеосинтеза мелких костей. Заявка на патент № 2011124478/14 от 16.06.2011. Опубл. 27.02.2012. Бюлл. № 6.
11. Anderson C., Mori. Alterations in lung mast cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 2010; 121: 206–217.
12. Bradding P. Human lung mast cell heterogeneity. *Thorax*. 2009; 64: 278–280.
13. Ирьянов Ю.М., Дюрягина О.В. Влияние локального очага грануляционной ткани, сформированного в костномозговой полости, на репаративное костеобразование. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014; 1: 121–125.
14. Ирьянов Ю.М., Кирьянов Н.А., Попков А.В. Заживление перелома в условиях интрамедуллярного введения спиц с покрытием из гидроксиапатита. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 7–8: 127–132.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ирьянов Юрий Михайлович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории морфологии РНЦ «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова

Адрес: 640014, Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6, тел.: +7 (3522) 43-08-83, e-mail: irianov@mail.ru

Кирьянов Николай Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Ижевской государственной медицинской академии

Адрес: 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, тел.: +7 (3412) 46-86-53, e-mail: kirnik@list.ru

DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1331

Ю.В. Гнездова¹, И.И. Идилов², С.М. Батаев³, С.С. Батаев⁴¹ Смоленский государственный университет, Российская Федерация² Грозненский государственный нефтяной технический университет им. акад. М.Д. Миллионщикова, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация⁴ Комплексный научно-исследовательский институт им. Х.И. Ибрагимова РАН, Грозный, Чеченская Республика, Российская Федерация

Диагностика системы управления региональным здравоохранением в России на основе моделирования и прогнозирования медико-демографических показателей

Направление совершенствования здравоохранения имеет довольно общий характер. Неизученным остается выявление наиболее эффективных показателей улучшения системы здравоохранения. **Цель исследования:** установить взаимосвязь основных демографических показателей региона (Смоленской обл.) с выявленными в ходе исследования показателями эффективности управления здравоохранением. **Методы:** в исследование включали изменение демографического положения Смоленской обл. в настоящее время и его прогноз на 2015, 2016, 2017 гг. Был произведен прогноз медико-демографических показателей на основе модели экспоненциального сглаживания и авторегрессионной модели. **Результаты:** в ходе исследования выявлены наиболее целесообразные медико-демографические показатели. 1) Обеспеченность врачами (на 10 тыс. чел. населения, показатель имел максимальное значение в 2004 г. и составил 62; на 2015 г. данный показатель снизился до 52; прогнозируется его снижение к 2017 г. до 49). 2) Общая смертность (на 1000 чел. населения). Сокращение численности постоянного населения Смоленской обл. в среднегодовом выражении составляет 8,2 тыс. чел. Это свидетельствует об устойчивой депопуляции населения региона. 3) Средняя нагрузка на бригаду скорой помощи. Установлено, что увеличение и уменьшение данных показателей непосредственно влияет на численность населения. **Заключение:** в ходе исследования установлена устойчивая нисходящая тенденция среднегодовой численности постоянного населения, что подтверждает продолжительную региональную депопуляцию населения, что связано в т.ч. и с неэффективной организацией управления здравоохранением, в частности, с недостаточным стимулированием роста медико-демографических показателей. **Ключевые слова:** управление системой здравоохранения, методы управления, кластеры в системе здравоохранения.

(Для цитирования: Гнездова Ю.В., Идилов И.И., Батаев С.М., Батаев С.С. Диагностика системы управления региональным здравоохранением в России на основе моделирования и прогнозирования медико-демографических показателей. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 341–347. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1331)

341

J.V. Gnezdova¹, I.I. Idilov², S.M. Bataev³, S.S. Bataev⁴¹ Smolensk State University, Russian Federation² M.D. Millionshtchikov Grozny State Oil Technical University, Russian Federation³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁴ H.I. Ibragimov Complexity Research Institute, RAS, Grozny, the Chechen Republic, Russian Federation

Diagnostics of Regional Healthcare Management System in Russia Basing on Modeling and Forecasting of Health and Demographic Indicators

Background: Justification of the study direction of public health improving is quite general. But the identification of the most effective indicators of the healthcare system improvement remains unexplored. **Objective:** Our aim was to determine the interaction between the basic demographic indicators of the region (Smolensk region) and efficacy endpoints of the Healthcare management identified in the study. **Methods:** The study reviewed the demographic changes of the Smolensk region at present and the forecast for 2015, 2016, 2017. The forecast of demographic and health indicators was based on exponential smoothing models and autoregressive model. **Results:** The study identified the most appropriate medical and demographic indicators. 1) The ratio of physicians (per 10,000 people in population, the rate maximum was 62 in 2004, in 2015 this figure has fallen to 52, and it is supposed to decrease to 49 by 2017). 2) The overall mortality rate (per 1000 people in population). Reduction of the resident population of the Smolensk region is 8.2 thousand people in annual average. This fact shows a stable depopulation of the region. 3) The average load on the ambulance. It has been found that the increase and decrease of these parameters directly affect the population rate. **Conclusion:** The study revealed a stable downtrend of average resident population number which confirms the long regional depopulation. It is associated in particular with the lack of stimulation of the health and demographic indicators' increase including but not limited to inefficient healthcare management arrangements.

Key words: management of the health system, management methods, clusters in the health system.

(For citation: Gnezdova J.V., Idilov I.I., Bataev S.M., Bataev S.S. Diagnosis System of Regional Health in Russia Based Modeling and Forecasting Health and Demographic Indicators. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 341–347. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1331)

Обоснование

Многомерная классификация административно-территориальных образований региона предоставляет информацию по основным медико-демографическим показателям в современных условиях, дает возможность рассмотреть и количественно охарактеризовать особенности формирования социально-демографических процессов групп территориальных образований, схожих по уровню развития. Это в свою очередь позволяет эффективно разрабатывать и осуществлять адресные мероприятия по социальной поддержке отдельных слоев населения и территориальных формирований.

Решение проблемы классификации явлений и процессов производится методами многомерного кластерного анализа, позволяющего сформировать однородные по медико-демографическим показателям административно-территориальные образования [1].

Применение современных компьютерных технологий в процессе кластерного анализа предоставляет возможность обрабатывать значительный объем информации, снижая размерность информации и делая ее компактнее и нагляднее для восприятия [2, 3].

Для исследования совокупности административно-территориальных образований региона, похожих по состоянию здоровья населения, мы поставили себе задачей выполнить многомерную кластеризацию на примере районов Смоленской обл. по основным медико-демографическим показателям.

Целью исследования было установить взаимосвязи основных демографических показателей региона (Смоленской обл.) с показателями эффективности управления здравоохранением.

Методы

Дизайн исследования

Предварительный анализ позволил определить и исключить из дальнейшего исследования переменные, которые вносят несущественный вклад в процесс кластеризации, сократив при этом число переменных [4].

В результате многомерную классификацию проводили по следующим медико-демографическим показателям:

- общая численность населения;
- общая смертность (на 1000 человек населения);
- заболеваемость по всем возрастным группам (на 1000 человек населения);
- обеспеченность врачами (на 10 тыс. человек населения);
- больничная летальность;
- средняя нагрузка на бригаду скорой помощи.

На первоначальном этапе исследуемую совокупность объектов делили на 2 кластера. В дальнейшем число групп постоянно увеличивали до тех пор, пока сформированная многомерная кластерная структура не была признана удов-

летворительной. Научно обоснованную количественную характеристику качества многомерной кластеризации наблюдаемых объектов позволяет получить дисперсионный анализ. По результатам дисперсионного анализа мы определили меж- и внутригрупповые дисперсии наблюдаемых признаков, значения F-статистики, уровень значимости.

Результаты дисперсионного анализа дали возможность сделать заключение, что многомерную кластеризацию административно-территориальных образований Смоленской обл. по медико-демографическим показателям, которая предусматривает разбиение районов на 3 отдельных кластера, можно считать оптимальной [5].

При исследовании развития социально-демографической ситуации на региональном уровне особый научный интерес представляла многомерная классификация административно-территориальных образований региона по основным медико-демографическим показателям.

Алгоритм многомерной классификации объектов позволил раскрыть и количественно охарактеризовать особенности формирования социально-демографических процессов групп территориальных образований, схожих по уровню развития.

Для каждого сформированного кластера были установлены средние значения нормированных показателей внутри него (табл. 1).

Условия проведения

Медико-демографический атлас Смоленской обл. охватывает важнейшие показатели численности населения, рождаемости и смертности, заболеваемости, средней длительности временной нетрудоспособности, обеспеченности врачами и средним медицинским персоналом, доступности амбулаторно-поликлинической помощи; использования коечного фонда; больничной летальности; работы скорой медицинской помощи.

Первый выделенный нами кластер включает Велижский, Дорогобужский, Духовщинский, Кардымовский, Монастырщинский, Новодугинский, Руднянский, Смоленский, Сычевский, Темкинский, Угранский, Хиславичский, Холм-Жирковский и Шумячский районы Смоленской обл. На территории этих районов зафиксированы минимальные показатели заболеваемости населения по всем возрастным группам, обеспеченности населения врачами, больничной летальности и средней нагрузки на одну бригаду скорой помощи. Одновременно вызывает беспокойство то обстоятельство, что показатель смертности их жителей близок к максимальным значениям.

Второй кластер охватывает Глинковский, Демидовский, Ельнинский, Ершичский, Краснинский и Починковский районы Смоленской обл., являющиеся самыми малонаселенными административно-территориальными образованиями региона. Эти районы отличает достаточно высокий уровень общей смертности и заболеваемости по всем возрастным группам населения. Показатели больничной летальности и нагрузки на бригаду скорой помощи недалеко от минимальных значений по региону.

Таблица 1. Средние значения нормированных показателей по кластерам

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3
Общая численность населения	-0,331277	-0,357803	1,13078
Общая смертность (на 1000 чел.)	0,276101	0,522920	-1,16715
Заболеваемость по всем возрастным группам (на 1000 чел.)	-0,672262	1,355926	0,21269
Обеспеченность врачами (на 10 тыс. чел.)	-0,483742	0,324457	0,80427
Больничная летальность	-0,400736	-0,396621	1,33167
Средняя нагрузка на бригаду скорой помощи	-0,380198	-0,373304	1,26043

По результатам исследования можно утверждать, что в данном кластере сложилась неблагоприятная демографическая ситуация.

Третий кластер содержит Вяземский, Гагаринский, Рославльский, Сафоновский, Ярцевский районы и город Смоленск, которые являются крупнейшими административно-территориальными образованиями региона с хорошо развитой инфраструктурой и налаженной системой медицинского обслуживания населения. Это подтверждают максимальные показатели численности населения, обеспеченности населения врачами и нагрузки бригады скорой помощи.

Подобная ситуация, по нашему мнению, полностью соответствует современной общероссийской и мировой тенденции урбанизации и роста численности городского населения, для которого создается современная система медицинского обслуживания.

Продолжительность исследования

Использованы данные за 2014 г.

Основной исход исследования

В процессе предварительного исследования было установлено, что наиболее отчетливые кластерные структуры формируются при использовании обычной евклидовой метрики. Расстояние между кластерами целесообразно определять методом Уорда.

Численность населения страны является основополагающим и базисным показателем социально-демографической ситуации. Совокупная характеристика государства, как правило, начинается с оценки численности жителей и является основанием для определения большинства параметров медицинской и демографической статистики, оценки эффективности федеральных и региональных социальных программ поддержки населения. Вследствие этого в качестве отклика целесообразно использование показателя общей численности населения по районам Смоленской обл.

Дополнительные исходы исследования

При проведении исследования максимальный интерес представляют причинно-следственные отношения между явлениями и процессами, что дает возможность выявлять факторы, оказывающие основное воздействие на вариацию изучаемых явлений и процессов [6].

На современном этапе при осуществлении многомерной кластеризации достаточно активно используют неиерархические методы, показывающие значительную устойчивость по отношению к выбросам и ошибкам в выборе метрики. Наряду с этим достигается существенная гибкость результатов кластеризации.

Наиболее востребованным неиерархическим алгоритмом многомерной кластеризации считается метод k -средних. В данном случае объект относится к тому кластеру, расстояние до которого минимальное. Достоинства метода являются простота и быстрота практической реализации, прозрачность алгоритма при одновременно высоком качестве результата [4, 7]. Основная задача в процессе исследования взаимосвязей заключается в количественной оценке их наличия и направления, характеристике силы и формы воздействия одних факторов на другие.

Методы регистрации исходов

По результатам дисперсионного анализа определяли меж- и внутригрупповые дисперсии наблюдаемых признаков, значения F -статистики, уровень значимости.

Чем больше величина межгрупповой дисперсии признака и меньше величина внутригрупповой дисперсии, тем лучше признак характеризует принадлежность объектов к определенному кластеру, и, следовательно, тем качественнее кластеризация.

Вместе с тем оптимальной кластеризации соответствуют большие значения F -критерия и меньшие значения уровня значимости. Переменные с большим уровнем значимости, обычно превышающим величину 0,05, обычно исключаются из процедуры многомерной кластеризации.

Статистический анализ

В данной статье был использован кластерный анализ для распределения объектов анализа (районов Смоленской обл.) по однородным показателям, а также дисперсионный анализ как вспомогательный. Для осуществления прогноза медико-демографических показателей Смоленской обл. были задействованы статистические методы: модель экспоненциального сглаживания, авторегрессивная модель.

Принципы расчета размера выборки: исследованием были охвачены все административно-территориальные единицы Смоленской обл. по основному медико-демографическим показателям. Многомерную классификацию административно-территориальных образований региона реализовывали с помощью системы STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США), которая располагает значительными вычислительными и графическими возможностями.

Результаты

Объект исследования

Объектами исследования послужили следующие основные медико-демографические показатели:

- обеспеченность врачами (на 10 тыс. человек населения);
- общая смертность (на 1000 человек населения);
- средняя нагрузка на бригаду скорой помощи.

Для исследования была выбрана совокупность административно-территориальных образований региона, похожих по состоянию здоровья населения районов Смоленской обл. по основному медико-демографическим показателям (см. подразд. «Условия проведения»). Также учитывали воздействие этих показателей на численность населения на примере Смоленской обл.

Основные результаты исследования

Анализ показывает, что в предсказание показателя общей численности населения наибольший вклад вносят показатели обеспеченности врачами, общей смертности и средней нагрузки на бригаду скорой помощи, т.е. значения коэффициентов детерминации и множественной корреляции близки к единице, что доказывает наличие сильной зависимости между откликом и предикторами.

Значение t -критерия и уровень значимости p изменяются в целях проверки гипотезы о равенстве нулю свободного члена уравнения регрессии. Полученные величины $t = 2,32460$ и $p = 0,03270$ указывают на высокую значимость параметра.

Значение F -критерия и уровень значимости p применяются в целях проверки гипотезы о значимости регрессии. В данном случае рассчитанные величины $F = 11,61480$ и $p = 0,00002$ показывают, что построенная модель регрессии высокозначима.

Таким образом, при увеличении обеспеченности населения врачебным персоналом наблюдается рост общей численности населения региона.

Отрицательный знак регрессионных коэффициентов подтверждает, что по мере увеличения общей смертности и снижения средней нагрузки на одну бригаду скорой помощи общая численность населения региона сокращается.

Статистическая значимость остальных коэффициентов не подтверждается большими величинами r . Следовательно, наиболее значимыми являются показатели обеспеченности врачами, общей смертности и средней нагрузки на бригаду скорой помощи.

Независимые переменные «обеспеченность населения врачами», «общая смертность» и «средняя нагрузка на одну бригаду скорой помощи» имеют самостоятельную часть в объяснении изменчивости общей численности населения. Коэффициенты детерминации этих переменных также максимальны.

Построенная многофакторная регрессионная модель по F -критерию адекватна. Тем не менее некоторые коэффициенты регрессии статистически незначимы. В этом случае модель в целом пригодна для принятия отдельных управленческих решений, однако не для осуществления перспективного планирования и прогнозирования.

В целях совершенствования многофакторной регрессионной модели связи необходимо сохранить только значимые коэффициенты регрессии. Следовательно, целесообразно включение в модель важнейших медико-демографических показателей, перечисленных выше.

Полученные величины $t = 2,97560$ и $p = 0,00700$ указывают на высокую статистическую значимость свободного члена уравнения множественной регрессии. Величины $F = 34,27480$ и $p = 0,00000$ отчетливо показывают, что построенная регрессия высокосigniфична.

Нормальный вероятностный остаток модели свидетельствует, что они в целом хорошо укладываются на прямую линию, соответствующую нормальному закону распределения. Существенных отклонений и выбросов на графике не наблюдается.

В современных условиях среднегодовая численность постоянного населения Смоленской обл. имеет устойчивую нисходящую тенденцию. Повышение показателя наблюдали только лишь в 1994 г., когда цепной прирост численности составил 1,9 тыс. человек. Максимальное сокращение численности населения региона зафиксировано в 2001 и 2002 гг., когда уменьшение показателя, по сравнению с прошлым годом, достигло величины 18,1 тыс. человек. Сокращение численности постоянного населения Смоленской обл. в среднегодовом выражении составляет 8,2 тыс. человек. Это свидетельствует об устойчивой депопуляции населения региона.

За исследуемый этап времени относительный показатель численности умерших жителей Смоленской обл. так и не смог превысить численность родившихся.

В данных условиях аномальное повышение численности постоянного населения Смоленской обл. в 1994 г., по-видимому, объясняется активными миграционными процессами.

Минимальное сокращение относительных показателей рождаемости и смертности зафиксировано в 1990 г. на уровне 1,4 тыс. человек. Максимальное расхождение показателей естественного движения населения наблюдалось в 2002 г. и составило 13,4 тыс. человек.

Динамика численности региональных амбулаторно-поликлинических учреждений в целом имеет достаточно сложный и разнонаправленный характер. В начале исследуемого интервала времени зафиксировано неизменное повышение показателя, максимум которого достигнут в 2003 и 2004 гг., когда функционировало 256 амбулаторно-поликлинических учреждений. Впоследствии повышение сменилось устойчивым снижением.

Динамика обеспеченности врачебным персоналом на 10 тыс. человек населения Смоленской обл. также имеет разнонаправленный характер. Устойчивый рост относительного показателя, достигшего максимального значения в 62,9 человек в 2004 г., позднее сменился неизменным сокращением.

В целом анализ показывает, что исследуемые медико-демографические показатели Смоленской обл. имеют неоднозначный и разнонаправленный характер. В то же время находит подтверждение формирование и углубление депопуляционных тенденций, что может самым серьезным образом сказаться на социально-экономических перспективах региона.

С учетом обнаруженных особенностей произведем прогнозирование динамики медико-демографических показателей Смоленской обл. В табл. 2 представлена текущая и прогнозная динамика важнейших медико-демографических показателей Смоленской обл. на основе экспоненциального сглаживания. Значимым для рядов с систематической составляющей является вопрос определения параметров сглаживания α и γ .

Данные таблицы позволяют сделать заключение, что при неизменности текущей тенденции среднегодовая численность постоянного населения Смоленской обл. в ближайшие 5 лет продолжит постепенно сокращаться. При сохранении установленной тенденции численность родившихся на 1000 человек продолжит равномерно возрастать, численность умерших — снижаться. Важно отметить, что прогнозные значения рождаемости не превышают прогнозные значения смертности, что является крайне негативным фактором.

В целом можно сделать вывод, что, несмотря на обозначившиеся улучшения динамики показателей естественного движения населения Смоленской обл., демографическая ситуация в регионе ближайшие 5 лет будет оставаться чрезвычайно напряженной. Региональная депопуляция населения сохранится.

Рассчитанный прогноз явственно свидетельствует о продолжении нисходящей тенденции числа амбулаторно-поликлинических учреждений Смоленской обл., что выступает дополнительным фактором обострения демографической ситуации. Особенно важным является то обстоятельство, что, согласно прогнозным данным, число амбулаторно-поликлинических учреждений регио-

Таблица 2. Прогноз медико-демографических показателей Смоленской обл. на основе экспоненциального сглаживания

Год	Численность населения в среднем за год, тыс. чел. (α)	Число родившихся на 1000 человек населения, чел. (α)	Число умерших на 1000 человек населения, чел. (α)	Число амбулаторно-поликлинических учреждений (α)	Обеспеченность врачами на 10 тыс. человек населения, чел. (α)
2015	964 871	10 599	15 138	173 052	52 457
2016	960 656	10 636	14 603	169 474	51 007
2017	956 441	10 672	14 068	165 897	49 556

на может сократиться до минимальных значений за весь исследуемый период времени.

Прогноз наряду с этим обнаруживает, что показатель обеспеченности врачами на 10 тыс. человек населения Смоленской обл. также может снизиться до наименьших значений. Это подтверждает выявленные ранее тенденции к обострению социально-демографической ситуации в регионе.

При этом показатель численности умерших на 1000 человек населения демонстрирует устойчивую нисходящую динамику, и в 2017 г., согласно авторегрессионной модели, может достигнуть значения 14,7 человек. Согласно методологии экспоненциального сглаживания, итоговое уменьшение численности умерших может достичь величины 14,1 человека.

Это, безусловно, выступает положительным важнейшим фактором улучшения социально-демографической ситуации в Смоленской обл.

Тем не менее необходимо отметить, что и в данном случае прогнозные значения рождаемости не превышают прогнозные значения смертности, что является крайне негативным фактором, свидетельствующим о сохранении тенденции региональной депопуляции населения.

На рис. продемонстрированы перспективы дальнейшего устойчивого снижения числа амбулаторно-поликлинических учреждений региона. Это выступает весьма негативным обстоятельством, поскольку амбулаторно-поликлинические учреждения — это ведущее звено в системе организации медико-санитарной помощи населению.

Сокращение числа амбулаторно-поликлинических учреждений Смоленской обл., согласно модели экспоненциального сглаживания, в итоге может достигнуть уровня 165,9 единиц, согласно авторегрессионной модели — 170,7 учреждений. Прогнозная динамика обеспеченности врачами на 10 тыс. человек населения Смоленской обл. сохраняет яркий выраженный нисходящий характер, что в перспективе может самым негативным образом отразиться на здоровье смолян.

Модель экспоненциального сглаживания предполагает сокращение показателя обеспеченности врачам персоналом до значения 50,0 человек на 10 тыс. человек населения, модель авторегрессии — до 40,0 человек.

Обсуждение

В ходе исследования была установлена устойчивая нисходящая тенденция среднегодовой численности постоянного населения, что подтверждает его продолжительную региональную депопуляцию. Это связано в т.ч. и с неэффективной организацией управления здравоохранением, в частности, с недостаточным стимулированием роста медико-демографических показателей.

В целях преломления сложившейся негативной тенденции необходимо активное стимулирование рождаемости населения на региональном уровне.

В современных условиях медико-демографическое прогнозирование — это одно из важнейших направлений единого развития в области общественной медицины и прикладной демографии, основной задачей которого является оценка взаимосвязи между демографическими и медико-социальными процессами в рамках улучшения условий жизни населения [8, 9].

Современная экономическая наука обладает значительным арсеналом разнообразных методов и способов прогнозирования в зависимости от целей исследования, задач, объектов, предметов, проблем, характера, периода упреждения, методов организации прогнозирования [5, 10].

Актуальность прогнозирования медико-демографических показателей определяется двумя ключевыми обстоятельствами. С одной стороны, научно обоснованные перспективные прогнозы тенденций формирования населения — обязательный элемент прогнозов развития общества, с другой — прогнозы позволяют осуществлять согласование показателей производства, распределения и конечного потребления, предусматривать возможности формирования трудовых ресурсов.

Перспектива одновременного сокращения численности амбулаторно-поликлинических учреждений и обеспеченности врачам персоналом создают тревожную тенденцию, которая в дальнейшем может привести к существенному снижению объема и качества оказания медико-санитарной помощи населению Смоленской обл.

По итогам моделирования и прогнозирования медико-демографических показателей Смоленской области можно сделать следующие выводы.

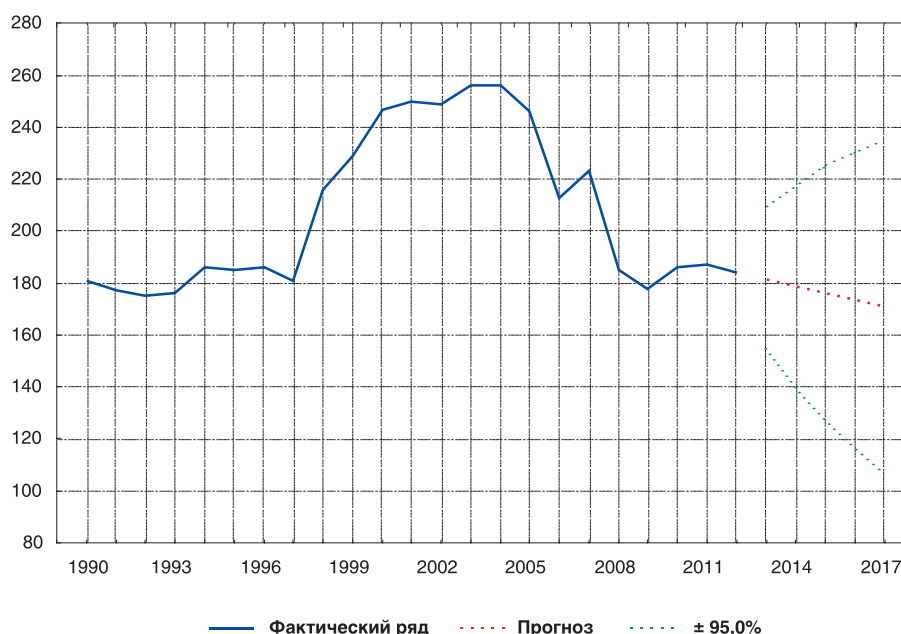


Рис. Динамика числа амбулаторно-поликлинических учреждений Смоленской обл.

Динамика важнейших медико-демографических показателей региона за исследуемый период времени в целом имеет сложный и разнонаправленный характер. Устойчивую нисходящую тенденцию демонстрирует показатель среднегодовой численности постоянного населения, что подтверждает продолжительную региональную депопуляцию [11].

Прогноз на основе модели экспоненциального сглаживания показывает вероятность дальнейшего снижения среднегодовой численности постоянного населения за счет умерших (на 1000 человек), сокращения амбулаторно-поликлинических учреждений и обеспеченности врачами (на 10 тыс. человек).

Наряду с этим наиболее вероятно равномерное увеличение численности родившихся на 1000 человек населения.

Согласно модели экспоненциального сглаживания прогнозные уровни рождаемости не превышают прогнозные уровни смертности населения, что является весьма негативным фактором развития региональных социально-демографических процессов.

Прогноз на основе авторегрессионной модели указывает на вероятное продолжение сокращения численности постоянного населения за счет умерших (на 1000 человек), числа амбулаторно-поликлинических учреждений и обеспеченности врачами (на 10 тыс. человек населения) [12].

Вместе с тем при неизменности выявленной тенденции численность родившихся на 1000 человек населения Смоленской области будет стабилизироваться вблизи уровня 10,6 чел.

Эффективное управление социально-экономическими процессами в настоящее время невозможно без познания современных и прогнозируемых региональных демографических тенденций и закономерностей, которые активно воздействуют на формирование и развитие рыночной экономики и социальной сферы [11].

При организации медико-демографических исследований необходимо учитывать, что общественное здоровье обладает отчетливыми временными взаимосвязями и инерционностью. Состояние здоровья российских граждан сейчас, несомненно, накладывает видимый отпечаток на состояние их здоровья в будущем, оказывает активное воздействие и формирует здоровье будущих поколений [9].

Важно отметить, что целевыми ориентирами и средствами развития национальной экономической системы выступает не только экономический рост, но и, возможно, даже в большей степени, оптимизация демографических и социальных факторов и условий.

Основополагающая проблема медико-демографического исследования состоит в прогнозировании естественного движения населения в границах административно-территориальных образований, поскольку, не

располагая сведениями о медико-демографических особенностях населения невозможно проводить эффективную и целенаправленную социально-демографическую политику в регионе и, как следствие, развивать социально ориентированную рыночную экономику [13].

Заключение

Динамика важнейших медико-демографических показателей региона за исследуемый период времени в целом имеет сложный и разнонаправленный характер. Устойчивую нисходящую тенденцию демонстрирует показатель среднегодовой численности постоянного населения, что подтверждает продолжительную региональную депопуляцию населения.

Прогноз на основе модели экспоненциального сглаживания демонстрирует вероятность дальнейшего снижения среднегодовой численности постоянного населения за счет умерших (на 1000 человек), сокращения амбулаторно-поликлинических учреждений и обеспеченности врачами (на 10 тыс. человек).

Согласно модели экспоненциального сглаживания, прогнозные уровни рождаемости не превышают прогнозные уровни смертности населения, что является весьма негативным фактором развития региональных социально-демографических процессов.

Прогноз на основе авторегрессионной модели указывает на вероятное продолжение сокращения численности постоянного населения за счет умерших (на 1000 человек), числа амбулаторно-поликлинических учреждений и обеспеченности врачами (на 10 тыс. человек населения).

Вместе с тем при неизменности выявленной тенденции численность родившихся на 1000 человек населения Смоленской обл. будет стабилизироваться вблизи уровня 10,6 человек.

Основополагающая проблема медико-демографического исследования состоит в прогнозировании естественного движения населения в границах административно-территориальных образований, поскольку, не располагая сведениями о медико-демографических особенностях населения, невозможно проводить эффективную и целенаправленную социально-демографическую политику в регионе и, как следствие, развивать социально ориентированную рыночную экономику.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокс Дж., Дженкинс Г. Анализ временных рядов. Прогноз и управление. М.: Мир. 1974. Вып. I. 406 с.
2. Дубров А.М., Мхитарян В.С., Трошин Л.И. Многомерные статистические методы. Учебник. М.: Финансы и статистика. 2003. 352 с.
3. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник. М.: Бинوم-Пресс. 2007. 512 с.
4. Дюран Б. и Оделл П. Кластерный анализ. Пер. с англ. Е.З. Демиденко. Под ред. А.Я. Боярского. М.: Статистика. 1977. 128 с.
5. Елисеева И.И., Курышева С.В., Костеева Т.В., Бабаева И.В., Михайлов Б.А. Эконометрика. М.: Финансы и статистика. 2001. 576 с.
6. Тихонов Э.Е. Методы прогнозирования в условиях рынка. Учебное пособие. Невинномысск. 2006. 221 с.
7. Прохоров Б.Б., Иванова Е.И., Шмаков Д.И., Щербакова Е.М. Медико-демографическое прогнозирование. Уч. пос. М.: МАКС Пресс. 2011. 360 с.
8. Шмойлова Р.А, Минашкин В.Г., Теория статистики. Учебник. Под ред. Н.А. Садовникова, Е.Б. Шувалова, В.Г. Шмойловой. 5-е изд. М.: Финансы и статистика. 2009. 656 с.
9. Идилов И.И., Сагов А.И., Исаев Т.М. Менеджмент в здравоохранении: региональные особенности, системные интеграции,

- инновационные решения. М.: Издательско-торговая компания «Дашков и К°». 2013. 382 с.
10. Лаврушин В.М., Минашкин В.Г. Статистический анализ динамики и структуры налоговых поступлений. Уч. пос. М.: МГУЭСИ. 2005. 69 с.
11. Теоретико-методологические подходы к формированию системы развития предприятий, комплексов, регионов. Под общ. ред. В.В. Бондаренко. Пенза: РИО ПГСХА. 2014. 131 с.
12. Бабешко Л.О. Основы эконометрического моделирования. Уч. пос. М.: КомКнига. 2006. 432 с.
13. Идилов И.И., Сагов А.И. Принципы регионального развития здравоохранения. *Вопросы экономики и права*. 2012; 2: 176–178.
14. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА. 2002. 266 с.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гнездова Юлия Владимировна, доктор экономических наук, профессор кафедры экономики Смоленского государственного университета, главный научный сотрудник Научно-экспертного центра НИИ СП

Адрес: 214000, Смоленск, ул. Пржевальского, д. 4, тел.: +7 (481) 252-85-06, e-mail: iuliy_67@mail.ru

Идилов Ибрагим Ирагевич, доктор экономических наук, профессор Грозненского государственного нефтяного технического университета им. акад. М.Д. Миллионщикова

Адрес: 364051, Грозный, ул. Авторханова, д. 14/53, тел.: +7 (871) 222-21-70, e-mail: dr_idilov_ibrag@mail.ru

Батаев Саидхасан Магомедович, доктор медицинских наук, заведующий торакоабдоминальным отделом НИИ хирургии детского возраста РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (499) 254-40-01, e-mail: khassan-2@yandex.ru

Батаев Саид Саидхасанович, аспирант Комплексного научно-исследовательского института им. Х.И. Ибрагимова РАН

Адрес: 364051, Чеченская Республика, Грозный, ул. Авторханова, д. 14/53, тел.: +7 (871) 222-21-70, тел.: +7 (495) 654-55-93, e-mail: said-bataev@yandex.ru

Демографическое старение в России на современном этапе

В статье изложены данные по современным демографическим показателям в России и зарубежных странах за период 2010–2013 гг. В результате мониторинга был определен статус России по таким показателям, как доля населения в возрасте 60 лет и старше, показатель общей (для мужчин и женщин) ожидаемой продолжительности жизни при рождении, коэффициенты естественного прироста населения, смертности, рождаемости, миграционного прироста и демографической нагрузки. В обзоре отражена характеристика возраст-половой структуры и раскрыты отрицательные и положительные стороны постарения населения в России и зарубежных странах.

Ключевые слова: мониторинг, демография, коэффициент, естественный прирост, смертность, рождаемость, миграционный прирост, демографическая нагрузка.

(Для цитирования: Гринин В.М., Шестемирова Э.И. Демографическое старение в России на современном этапе. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 348–354. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1332)

Введение

Международное сообщество высказывает серьезные опасения относительно происходящих в ряде цивилизованных стран социально-демографических процессов. В связи с этим в 1982 г. в Вене (Австрия) был принят «Венский международный план действий по проблемам старения». Страны, собравшиеся на первую Всемирную ассамблею в Вене по проблемам старения, сознавая, что все более возрастающую часть их населения составляет пожилой контингент, с учетом достижений, связанных с увеличением продолжительности жизни и вытекающими отсюда задачами и возможностями, окончательно решили индивидуально и коллективно осуществить следующие действия:

- разработать и применить на международном, региональном и национальном уровне политику с целью активизации жизни стареющих индивидуумов с тем, чтобы позволить стареющему населению духовно, физически полно и максимально свободно жить в свои преклонные годы в условиях мира, здоровья и безопасности;
- изучить влияние стареющего контингента населения на развитие социально-демографических процессов в стране с целью обеспечения условий и полного использования потенциальных возможностей стареющих и ослабления путем соответствующих мер любых отрицательных последствий такого влияния [1, 2].

Таким образом, Всемирная ассамблея «способствовала созданию обществ, более полным образом учитывающих социально-экономические последствия

старения населения и конкретные потребности лиц пожилого возраста». С учетом этих задач и был задуман настоящий Международный план действий по проблемам старения.

Спустя 20 лет после Венской ассамблеи в Мадриде (Испания) состоялась 2-я Всемирная ассамблея по старению, принявшая Мадридский международный план действий по проблемам старения (ММПДС), где международное сообщество высказало серьезные опасения относительно происходящих в ряде цивилизованных стран социально-демографических процессов. На этой ассамблее Генеральный секретарь ООН Кофи Аннан заявил следующее: «Пожилые люди — это не отдельная категория. Мы все когда-нибудь состаримся, если нам будет дана такая привилегия. Поэтому давайте рассматривать пожилых людей не как людей, живущих отдельно от нас, а как нас самих в будущем. И давайте признаем то, что каждый пожилой человек — это индивидуальность с личными потребностями и возможностями, а не группа совершенно одинаковых в силу своего возраста людей». Далее Кофи Аннан заявил, что мир находится на пороге беспрецедентного демографического преобразования: к 2050 г. численность пожилых людей увеличится с 600 млн до 2 млрд; менее чем через 50 лет в мире в первые в истории будет проживать больше людей в возрасте 60 лет, чем людей до 15 лет [3].

Ввиду этого экономические, социальные и медицинские последствия приведенного соотношения никого не должны оставить равнодушными, поскольку увеличение численности пожилого населения в целом отражает не только положительные, но и отрицательные стороны современного общества.

V.M. Grinin, E.I. Shestemirova

Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Demographic Ageing in Russia at the Present Stage

In the article data of the article describes the findings of modern demographic indicators in Russia and foreign countries for the period 2010–2013. As a result of monitoring was defined Russia's status by demographics such as: proportion of population aged 60 years and older; total (men and women) life expectancy at birth; the rate of natural increase of population; mortality; fertility rate; the coefficient of migration growth and the dependency ratio. This article was presented analogy age-sex structure disclosed negative and positive aspects of the ageing of the population in Russia and foreign countries.

Key words: the monitoring, the demographics, the rate of natural increase, mortality, the fertility rate, the coefficient, the age-sex structure disclosed negative, the life expectancy.

(For citation: Grinin V.M., Shestemirova E.I. Demographic Ageing in Russia at the Present Stage. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 348–354. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1332)

Демографическое старение

Одной из значимых проблем является, прежде всего, сокращение рождаемости населения, которая наблюдается во многих развитых странах, в т.ч. и в России. В результате данного процесса значительно сократилась численность молодого населения и, как следствие, увеличилось число лиц пожилого возраста в общей популяции [4].

Как указывают современные российские исследователи по проблемам старения, ММПДС на протяжении вот уже 10 лет продолжает осуществлять свою деятельность. ММПДС содержит более 200 рекомендаций, сформулированных в трех приоритетных направлениях, которые представлены пожилым контингентом, их здоровьем и благополучием в процессе развития общества, а также условиями, которые способствовали и поддерживали индивидуальное развитие личности на протяжении всей ее последующей жизни [5, 6].

А.В. Сидоренко и О.Н. Михайлова [1, 7] констатируют, что, несмотря на детальный характер рекомендаций, содержащихся в ММПДС, он является не сводом обязательных предписаний, а стратегией, призванной способствовать разработке мер государственной политики в области старения в конкретных условиях каждого государства. Далее авторы отмечают, что в системе ООН не существует механизма для мониторинга выполнения международных документов по вопросам старения в отличие от «юридически обязывающих» документов, таких, например, как Конвенция о правах инвалидов [1, 7].

Однако на практике оказалось, что после принятия ММПДС были согласованы способы наблюдения за ходом его осуществления, и основные их элементы следующие:

- обзор и оценку осуществления ММПДС производят периодически (каждые 5 лет);
- каждый пятилетний обзор проходит в рамках заранее утвержденной темы;
- обзор и оценку осуществляют по восходящей (по принципу «снизу вверх») — от местного уровня, через национальный, затем региональный и вплоть до глобального, который завершается на очередной сессии Комиссии социального развития (ООН) [5, 8].

В своей статье [1] А.В. Сидоренко и О.Н. Михайлова акцентируют внимание на анализе осуществления данного плана в общенациональных рамках, поскольку основным источником для них явились выступления правительств стран Содружества независимых государств и Грузии (СНГ+ регионы), которые представили в секретариат Европейской экономической комиссии социального развития (ООН) свои национальные доклады. Осуществление Мадридского плана и его оценка происходили на глобальном уровне в регионе Европейской экономической комиссии ООН (ЕЭК ООН) дважды — в 2007 и 2012 г. [1].

В связи с этим можно охарактеризовать особенности демографического старения не только в странах СНГ+, но и в России и зарубежных странах, и одним из первых и важных показателей является медианный возраст населения.

Согласно данным ООН, рост ожидаемой продолжительности жизни и снижение рождаемости значительно повлияли на изменение медианного возраста населения. Так, в период с 1960 по 2010 г. медианный возраст населения по всему миру увеличился на 6,2 года (23,0 против 29,2). В России медианный возраст к 2010 г. составил 37,9 года, тогда как в Европе он был на 2,2 года

больше (40,1 года). В частности, во Франции, Италии и Германии этот показатель был выше: на 2 года — во Франции (39,9 против 37,9); на 5,3 года — в Италии (43,2 против 37,9); на 6,4 года — в Германии (44,3 против 37,9), на 6,8 года — в Японии (44,7 против 37,9), а в США этот показатель, наоборот, оказался ниже, чем в России, на 1 год (37,9 против 36,9). При этом в Океании медианный возраст был ниже, чем в России, на 5,1 года (37,9 против 32,1); в Азии — на 8,7 года (37,9 против 29,2); в Латинской Америке — на 10,3 года (37,9 против 27,6), а в Африке показатель имел максимальное значение и составил 18,2 года (37,9 против 19,7) [9].

При этом важно отметить, что самый низкий показатель медианного возраста (15,5 года) в 2010 г. был зарегистрирован в Нигере, а самый высокий (44,7 года) — в Японии.

В итоге Россия по медианному показателю населения к 2011 г. занимала 40-е место в мире (среди 196 стран мира) [10].

Прогнозы ООН показывают, что после 2010 г. темп роста этого показателя ускорится: к 2030 г. медианный возраст в России увеличится на 5,4 года (37,9 против 43,3). В то же время в Европе данный показатель будет выше, чем в России, на 1,6 года (44,9 против 43,3), но во Франции значение этого показателя будет ниже, чем в России, на 0,9 года (42,4 против 43,3), в Италии медианный возраст будет выше, чем в России, на 6,4 года (49,7 против 43,3), в Германии — на 5,5 года (48,8 против 43,3), в Японии — на 8,1 года (51,4 против 43,3), в США показатель будет ниже, чем в России, на 4,2 года (39,1 против 43,3). В Океании значение медианного возраста будет ниже, чем в России, на 7,6 года (35,7 против 43,3), в Азии — на 7,7 года (35,6 против 43,3), в Латинской Америке — на 8,8 года (43,3 против 34,5). Интересно отметить, что в Африке показатель медианного возраста к 2030 г. достигнет своего наименьшего значения по сравнению с другими странами мира и будет составлять 22,7 года, что на 20,6 года ниже, чем в России (22,7 против 43,3) [9].

Важно отметить, что самый низкий показатель медианного возраста (16,8 года) к 2030 г. будет наблюдаться в Нигере, а максимальный — в Японии (51,4 года) [11].

Прогнозы свидетельствуют, что за период с 2010 по 2030 г. рост медианного показателя во всем мире увеличится на 4,9 года (29,2 против 34,1). Из этого следует, что, согласно данным Росстата, если такой показатель, как медианный возраст населения в России за период с 2010 по 2030 г. увеличится на 5,4 года, то, соответственно, и общий показатель ожидаемой продолжительности жизни населения может увеличиться почти на столько же, т.е. в среднем на 5,3 года (68 против 73,3), причем у мужчин — на 6,4 года (62 против 68,4), а у женщин на — на 3,9 года (74 против 77,9). При этом рождаемость к 2030 г., наоборот, может снизиться на 0,56 промилле и составить 11,44 (по низкому прогнозу), или же увеличиться до 1,23 промилле и в итоге составить 13,23 (по высокому прогнозу) [12].

По мнению М.Ю. Урнова [13], в 2010–2050 гг. (независимо от того, какой из прогнозов — низкий медианный или высокий — будет реализован) Россия по медианному показателю перейдет с 9-го места на 14–15-е место в мире, а доля россиян в общей численности населения мира снизится с 2 до 1,2–1,3% [13].

По показателям медианного возраста населения и доли населения в возрасте 60 лет и старше можно проследить, на какой стадии демографического перехода находится та или иная страна мира.

По показателю «доля населения в возрасте 60 лет и старше» Россия в 2009 г. находилась на 44-м месте среди 196 стран мира [5, 12].

По оценкам ООН, население мира в возрасте 60 лет и старше в 2009 г. превысило 737 млн человек, а к 2050 г. оно составит более 2 млрд человек, еще раз утроившись за период времени в 50 лет [14].

Важно отметить, что в 2009 г. число таких стран, где численность населения в возрасте 60 лет и старше увеличилась до 12 млн, возросло, включая 6 стран, где численность населения данной возрастной группы составила более 12 млн человек. Это Китай (160 млн), Индия (89 млн), США (56 млн), Япония (38 млн), Россия (25 млн) и Германия (21 млн) [10, 15]. Ожидается, что к 2050 г. число стран, в которых будет проживать более 10 млн человек в возрасте 60 лет и старше, увеличится до 32, и в 5 из них численность данной возрастной категории превысит 50 млн: в Китае будет проживать около 440 млн человек, в Индии — около 316 млн, в США — около 111 млн, в Индонезии — порядка 72 млн, в Бразилии — до 64 млн [10, 15].

Интересно, что в том же 2009 г. данная категория лиц (64%) в основном проживала в Азии, которая имела статус развивающейся страны, в то время как в Европе только каждый пятый человек был в возрасте от 60 лет и старше. Однако в значительной степени глобальное постарение населения наблюдали именно в развитых странах, где данный показатель составил около 87% (от 18% населения планеты), из них 36% приходилось на лиц от 60 до 80 лет и 51% — на лиц от 80 лет и старше [14].

В связи с этим некоторые авторы отмечают, что в России по сравнению с Западной Европой особенно выражен гендерный дисбаланс. Прежде всего, данный феномен связан с такими демографическими показателями, как доля лиц от 60 лет и старше, индекс старения и демографическая нагрузка, где численность пожилого женского населения превышает почти в 2 раза численность мужского населения данной возрастной группы [16].

По прогнозам ООН, к 2050 г. увеличение численности лиц старшей возрастной категории будет наблюдаться в менее развитых странах мира, и наоборот: в наиболее развитых странах будет наблюдаться снижение доли населения от 60 лет и старше до 50% (от 14% населения планеты), из них приблизительно 20% будет приходиться на лиц от 60 до 80 лет, 30% — на лиц от 80 лет и старше. Что касается таких развивающихся стран, как Азия и Африка, то там данная возрастная категория также должна увеличиться на 11% (61 против 72%) [17].

Примечательно, что в России за период 2010–2013 гг. такой демографический показатель, как доля населения в возрасте 60 лет и старше, остался на том же уровне — 13%. Такой же показатель наблюдали в США в 2010 г., но к 2013 г. он увеличился на 1% и составил 14%. В странах Западной Европы данный показатель за этот же период не изменился и составил 18%; в Европейском Союзе он увеличился на 1% (17 против 18%); в Европе в целом не изменился и составил 16%. В Китае этот показатель увеличился на 1% (8 против 9%) [14, 15].

Максимальное значение данного показателя (24%) наблюдали в 2010 г. в Западной Европе (Монако) и Японии (23%), немного меньше он был в Италии и Германии (20%), но к 2013 г. Япония «вырвалась» вперед и стала лидером по этому показателю (25%), тогда как в Монако он остался прежним (24%) и стал немного меньше в Италии и Германии (21%) [14, 15].

Ссылаясь на статистические данные, можно отметить, что за период 2010–2013 гг. такой показатель, как

доля населения в возрасте 65 лет и старше, в развитых странах увеличилась на 1% (16 против 17%), тогда как в развивающихся странах он не претерпел изменений и составил 6%, а в наименее развитых странах — 3%. Из сказанного выше следует, что Россия за период 2010–2013 гг. по такому демографическому показателю, как доля населения в возрасте 65 лет и старше, относилась к статусу развитых зарубежных стран.

В связи с этим А.Г. Вишневецкий, Е.М. Андреев и А.И. Тревиш [18, 19], опираясь на все прогнозы, касающиеся постарения населения, утверждают, что значительные изменения будут наблюдаться ближе к 2030 г., когда численность населения пожилого и старческого возраста (от 60 лет и старше), а вместе с ней и демографическая нагрузка пожилыми лицами на трудоспособное население увеличатся почти на 60%. Из этого следует, что каждый пятый житель страны будет пожилого или старческого возраста. Важно отметить, что по данному показателю Россия к 2030 г. будет значительно отставать от развитых зарубежных стран: в частности, по сравнению с Германией — на 35% (60 против 25%), а по сравнению с Японией — на 30% (60 против 30%) [18, 19].

Большой интерес представляет такой демографический показатель, как ожидаемая продолжительность жизни при рождении (для мужчин и женщин), поскольку он характеризует качество жизни в данной стране и в связи с этим является одним из компонентов для вычисления индекса человеческого развития, характеризующего уровень гуманитарного и социального прогресса общества [20].

Так, в России за период 2010–2013 гг. показатель общей (для мужчин и женщин) ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) при рождении (ООПЖР) увеличился на 2 года (68 против 70 лет), причем как мужчины, так и женщины стали жить дольше на 2 года (62 года против 64 у мужчин и 74 года против 76 у женщин).

С 2010 по 2013 г. среди зарубежных стран максимальное значение ООПЖР (83 года) зафиксировано в Японии, и, соответственно, по гендерному признаку японцы идут в авангарде: 79 лет у мужчин и 86 — у женщин. Самое минимальное значение ООПЖР в 2010 г. зафиксировано в Южной Африке (Лесото), где этот показатель был равен 41 году (40 лет для мужчин и 43 года для женщин), а в 2013 г. в той же Южной Африке, но уже в Ботсване — 47 годам (47 лет для мужчин, 46 лет для женщин) [14, 15].

Из сказанного выше следует, что Россия в целом по показателю ООПЖР занимает промежуточное положение, что характерно для статуса развивающихся стран, где в среднем на 2013 г. этот показатель составил 69 лет (67 лет для мужчин, 71 год для женщин).

Ввиду вышесказанного важно привести следующие факты. Показатель DALY (Disability Adjusted Life Year) демонстрирует, что в России наблюдается спад по ОПЖ, и причиной тому служит наличие многих хронических болезней, которые, в свою очередь, наносят непоправимый урон здоровью населения России, тем самым снижая продолжительность жизни и, как следствие, уменьшая период трудоспособности. Далее авторы акцентируют внимание на статистических данных, которые касаются заболеваемости в России по сравнению с другими зарубежными странами. Так, в России по сравнению с Центральной Европой заболеваемость выше почти в 1,4 раза, по сравнению с США и Западной Европой — почти в 1,7 раза, по сравнению с Китаем — почти в 1,8 раза, а по сравнению с Японией — почти в 1,9 раза. В итоге в среднем по сравнению со всем миром заболеваемость в России выше почти в 1,3 раза [21].

Демографические коэффициенты

Можно констатировать тот факт, что такие демографические показатели, как коэффициент естественного прироста населения, коэффициент рождаемости, коэффициент смертности и коэффициент миграционного прироста имеют глобальное значение в демографии всех стран, связанных с феноменом постарения населения.

Так, например, коэффициент естественного прироста в расчете на 1000 населения является одним из компонентов динамики его численности и служит результирующим параметром естественного движения населения. В России за период 2010–2013 гг. этот показатель незначительно увеличился (от -0,2 до 0,0‰); тот же результат, но чуть хуже, наблюдался в Германии, где этот показатель за тот же период остался на прежнем уровне (-0,2‰), а в Японии, наоборот, уменьшился (от 0 до -0,2‰).

Почти такие же результаты и за тот же период наблюдались во всей Западной Европе (Европейский Союз), в т.ч. в Австрии и Монако, а также в странах Восточной (Молдавия, Польша, Чехия) и Южной Европы (Греция).

Максимальное же значение за этот период зафиксировано в Западной Африке (Нигер), где этот показатель увеличился на 0,3‰ (3,5 против 3,8‰) [14, 15].

Ссылаясь на данные Росстата, можно сказать, что за период 2010–2013 гг. коэффициент естественного прироста населения в развитых странах незначительно уменьшился (на 0,1‰: с 0,2 до 0,1‰), тогда как в развивающихся странах за этот же период он остался на прежнем уровне (1,4%), а в наименее развитых странах имел положительную тенденцию (увеличился на 0,2‰: с 2,3 до 2,5%). Из сказанного выше следует, что Россия за период 2010–2013 гг. по коэффициенту естественного прироста населения соответствовала статусу развитых зарубежных стран [5].

Такой демографический показатель, как коэффициент рождаемости, является, прежде всего, показателем движения населения; один из основных его компонентов — общий коэффициент рождаемости в расчете на 1000 населения. Рассматривая данный демографический показатель в России за период 2010–2013 гг. можно отметить, что намечился определенный сдвиг в сторону улучшения — на 1‰ (12 против 13), а в таких зарубежных странах, как Швеция, Великобритания, Франция, Германия и Китай, этот показатель остался на прежнем уровне (12, 13, 13, 8 и 12, соответственно). В Европе же в целом показатель не изменился и составил 11 промилле, тогда как в Европейском Союзе он снизился на 1‰ (11 против 10). Для некоторых зарубежных стран данный показатель изменился в худшую сторону: в США — с 14 до 13‰, Нидерландах — с 11 до 10‰, Японии — с 9 до 8‰.

Следует отметить зарубежные страны, где показатель коэффициента рождаемости в 2010 г. имел минимальные значения. Среди них Монако, Германия, Тайвань, Япония, Австрия, Босния и Герцеговина и Катар (7, 8, 8, 9, 9, 9 и 9‰, соответственно). Максимальные же значения данного показателя зарегистрированы в таких странах, как Нигер, Уганда, Буркина-Фасо, Мали и Сомали (53, 47, 46, 46 и 46, соответственно) [14, 15].

Опираясь на статистические данные, можно констатировать, что за период 2010–2013 гг. коэффициент рождаемости остался на прежнем уровне (22‰) как в развитых, так и в развивающихся зарубежных странах, тогда как в наименее развитых странах данный показатель снизился на 1‰ (35 против 34). Таким образом,

можно резюмировать, что Россия за период 2010–2013 гг. по показателю коэффициента рождаемости соответствовала статусу развитых зарубежных стран [5].

По оценке ООН, общий коэффициент смертности относится к числу смертей на протяжении определенного периода, деленного на человеко-лет, прожитых населением за этот период. Это выражается в числе умерших на 1000 человек населения [22]. В России за период 2010–2013 гг. коэффициент смертности снизился на 1‰ (14 против 13), в Японии этот показатель за тот же период увеличился на 1‰ (9 против 10), а в Китае, Европейском Союзе и Европе в целом этот показатель за тот же период остался прежним (7, 10 и 11, соответственно). В странах Западной Европы коэффициент смертности за этот же период увеличился так же, как и в России — на 1‰ (9 против 10). Минимальное значение показателя в 2010 г. (1‰) наблюдали в Западной Азии (Катар), а в 2013 г. — также в Западной Азии, но в ОАЭ (1 промилле). Максимальное значение этого показателя (20‰) в 2010 г. было зафиксировано в Восточной Африке (Замбия), в 2013 г. — в Западной Африке (Сьерра-Леоне; 18‰) [14, 15].

Согласно статистическим данным, за период 2010–2013 гг. коэффициент смертности остался на прежнем уровне (10‰) в развитых странах, тогда как в развивающихся странах за тот же период он немного улучшился, снизившись на 1‰ (8 против 7), а в наименее развитых странах имел положительную тенденцию — уменьшился на 2‰ (12 против 10). Из сказанного выше следует, что Россия за период 2010–2013 гг. по коэффициенту смертности соответствовала статусу наименее развитых зарубежных стран.

В России за период 2010–2013 гг. такой демографический показатель, как коэффициент миграционного прироста на 1000 человек населения, не изменился и составил 2‰. Такие же результаты по данному показателю и за тот же период наблюдали в Европе в целом, в Европейском Союзе (в частности, в Великобритании), но в США этот показатель уменьшился на 1‰ (3 против 2), а во Франции остался на прежнем уровне и составил 1‰, в то время как в Германии значительно изменился в сторону увеличения — на 5‰, однако в Японии увеличился незначительно — на 0,1‰ (-1‰), а в Китае коэффициент миграционного прироста остался на прежнем уровне (0‰). Наименьшее значение данного показателя зафиксировано в 2010 г. в нескольких странах: на Маршалловых Островах (-23‰), в Макао (-19‰), Тонга (-17‰); в Микронезии и Исландии он составил -15‰. Максимальное значение зарегистрировали в Бахрейне (42‰), Омане (26‰), Сингапуре (25‰), Люксембурге (16‰) [14, 15].

В 2013 г. минимальное значение данного показателя было зафиксировано в Катаре (-49‰), затем на тех же Маршалловых Островах (-18‰), а также в Тонга и Западном Самоа, где он составил -17‰. Максимальное значение коэффициента миграционного роста имело место в Омане (42‰), Бахрейне (40‰) и Кувейте (37‰) [14, 15].

За период 2010–2013 гг. коэффициент миграционного прироста населения в развитых странах остался на прежнем уровне — 2‰, в развивающихся странах он также не изменился и составил -1‰, тогда как в наименее развитых странах за тот же период незначительно уменьшился (на 1‰: с 0 до -1‰). Таким образом, Россия за период 2010–2013 гг. по коэффициенту миграционного роста относилась к статусу развитых зарубежных стран [5].

По этому поводу А.Г. Вишневецкий [19] высказывает мысль о том, что на самом деле международная миграция не имеет столь высокого значения в де-

мографическом аспекте, и утверждение, что якобы иммиграция в России в XXI в. является чуть ли не «панацеей» от всех проблем, касающихся демографии, сильно преувеличено. Бесспорно, иммиграция имеет свое положительное значение, но лишь тогда, когда это касается отдельных регионов (Сибирь, Дальний Восток, Краснодарский край и другие регионы), или же при устранении различного рода недостатков, которые мы можем наблюдать во время так называемого демографического кризиса, когда может происходить депопуляция [19].

По прогнозам зарубежных авторов, процесс постарения населения планеты вот уже в течение нескольких десятков лет наблюдается именно в развитых странах. Так, например, в странах Европейского Союза в течение 20 лет прослеживается явный дисбаланс, который характеризуется обратно пропорциональной зависимостью в численности детского и пожилого населения (3,6% / 3,7%). В итоге к 2050 г. численность пожилого населения увеличится почти вдвое. Так, например, в Японии численность пожилого населения будет составлять более 30% [10, 11, 17].

Ввиду вышесказанного заслуживает внимания такой демографический показатель, как коэффициент демографической нагрузки, который в основном и характеризует процесс старения населения.

Так, по расчетам Росстата, коэффициент демографической нагрузки в России с 2010 по 2013 г. увеличился на 7 человек (606 против 659 на 1000 населения), причем за счет детей в возрасте до 15 лет — на 20 человек (259 против 279), а за счет лиц пенсионного возраста — на 23 человека (347 против 380), т.е. почти одинаково [5].

По прогнозам ООН, в ближайшие десятилетия положение в России в этом отношении будет складываться лучше, чем в США, Западной Европе и Китае. Так, если в 2010 г. коэффициенты демографической нагрузки (для взрослой категории от 65 лет и старше) в процентном соотношении равнялись в России 18%, в Китае — 11%, в США — 19%, в Западной Европе — 28%, то в 2050 г. соответствующие показатели будут равны 24, 39, 36 и 50%, соответственно [8].

В 2010 г. в России наблюдалось уменьшение численности именно трудоспособного населения. По прогнозам одного из авторов, в ближайшем будущем (а именно к 2020 г.) данная возрастная категория должна уменьшиться больше чем на 7 млн человек. Соответственно, демографическая нагрузка пожилыми людьми составит около 530 на 1000 человек трудоспособного возраста. К 2050 г. этот показатель должен увеличиться почти на 590 человек и в итоге составить порядка 1120 на 1000 человек трудоспособного возраста [19].

По этому поводу отдельные отечественные авторы, опираясь на мировой опыт по проблемам демографической нагрузки, приводят в пример некоторые статистические данные, касающиеся населения трудоспособного и нетрудоспособного возраста. По их расчетам, это соотношение составляет 2,5:1. Это значит, что 2,5 человека трудоспособного возраста содержат на иждивении 1 человека нетрудоспособного возраста. Поскольку процесс старения населения в современной России сопровождается большими финансовыми затратами, то это прежде всего скажется на темпах экономического роста в стране, которые в свою очередь будут напрямую связаны с финансированием пенсионного обеспечения, а также с увеличением расходов, связанных с потреблением и стоимостью медико-социальных услуг пожилому населению. Однако нельзя игнорировать тот

факт, что старение населения будет сопровождаться и исключительно негативными последствиями [22].

Положительными последствиями старения населения могут быть владение собственностью (различного рода недвижимость, а также денежные средства), капиталовложения в промышленность, оказание финансовой поддержки молодому поколению, активное потребление определенных товаров и услуг, активное участие в общественно-политической жизни, а благодаря большому жизненному опыту и мудрости пожилого населения будет внесен неопределимый вклад в развитие медицины и научного знания. В связи с этим пожилые люди могут представлять собой исключительно важный и вместе с тем потенциальный ресурс с экономической точки зрения. Подтверждением тому будет являться востребованность на рынке труда [23].

Согласно статистическим данным, все трудоспособное население планеты с 2005 по 2045 гг. сократится более чем на 32%, что в совокупности составит 61,8 млн человек (91,2 против 29,4). Соответственно, столь глобальный процесс может привести к дисбалансу в возрастной структуре населения, в результате которого численность населения трудоспособного возраста будет выше численности пожилого населения всего лишь на 0,5 млн человек (38,8 против 39,3). Одновременно с этим численность детского населения (включая подростков до 15 лет) с 2005 по 2045 гг. уменьшится почти на 19,1%, что в совокупности составит 12,3 млн человек (15,2 против 2,9). При этом численность пожилого населения будет постоянно увеличиваться и к 2040 г. достигнет эквивалентного с численностью трудоспособного возраста значения. К 2040 г. данный показатель негативно отразится на общей демографической нагрузке пожилыми людьми и детским населением (включая подростков до 15 лет), что в конечном итоге превысит численность трудоспособного населения на 10 человек (110 против 100). Ввиду того, что еще в 2005 г. наблюдался значительный дисбаланс между числом лиц трудоспособного возраста и пожилыми людьми (более 30 человек из 100 были пенсионного возраста), то нетрудно представить себе, что в будущем (к 2040 г.) данный факт может иметь не только негативные экономические, но и неблагоприятные социальные последствия [22].

М.Ю. Урнов [13] констатирует, что, согласно большинству серьезных демографических прогнозов, население России в ближайшие 40 лет будет сокращаться.

Например, по прогнозным статистическим данным ВОЗ, при условии сохранения демографической ситуации в мире к 2050 г. численность трудоспособных лиц в Европейской части континента должна уменьшиться почти на 40 млн человек. Вместе с тем можно сказать, что в настоящее время в Европе сохраняется пропорция 4:1, т.е. на 4 лиц трудоспособного возраста приходится по 1 среднестатистическому пенсионеру, тогда как к 2050 г. демографическая картина поменяется, и соотношение будет составлять 2:1 [22].

Характеристика возрастнo-половой структуры пожилого населения

Особого внимания заслуживает возраст выхода населения на пенсию. По этому поводу один из отечественных авторов приводит в пример развитые экономические страны, где выход на трудовую пенсию связан с достижением 65 лет у мужчин и 60 лет у женщин. Сравнимая Россия с этими странами, нетрудно понять, что

данный феномен не сразу будет введен в отечественное законодательство, поскольку первой и, пожалуй, основной причиной будет являться проблема, связанная с целенаправленным вовлечением государственными структурами пожилого контингента в трудовую деятельность, а второй причиной будет стремительное постарение населения и, как следствие, снижение трудового потенциала населения и, наоборот, увеличение экономической нагрузки на трудовой контингент в рамках солидарной ответственности за пенсионное и медико-социальное обеспечение [24].

Согласно прогнозам, в период 2010–2050 гг. пожилое население экономически развитых стран может увеличить свой количественный состав более чем в 1,5, а в некоторых странах — почти в 2 раза. Это объясняется тем, что в пенсионном возрасте окажутся послевоенные поколения, родившиеся в период так называемого бэби-бума [4].

Исходя из данных некоторых зарубежных источников, удалось выяснить, что, например, к 2030 г. в Европе численность пожилого контингента старше 80 лет увеличится более чем на 17% [8, 25].

Что касается демографической ситуации в России, то здесь можно отметить, что феномен глобального постарения имеет свои характерные черты, и в первую очередь это касается сравнительно низкой рождаемости при высокой смертности. Данные демографические факторы были особенно характерны в период с 1960 по 1980 гг., однако демографическая нагрузка лицами пожилого и старческого возраста остается актуальной и в настоящее время [26].

По мнению некоторых отечественных авторов, можно заключить, что феномен глобального постарения во всем мире неразрывно связан с развитием общества и его экономической политикой. Данные критерии непосредственно определяют стабильность проживания пожилого населения, будь то укрепление и охрана здоровья посредством модернизации самой системы здравоохранения, результатом которой может стать увеличение продолжительности жизни, или повышение качества их жизни, связанное с социальной активностью, либо же достойное пенсионное обеспечение для полного удовлетворения медико-социальных потребностей [27–29].

На основании статистических данных экспертов ВОЗ можно сказать, что движущими силами процесса старения населения во всем мире, бесспорно, являются рождаемость, смертность и миграция, при этом основной вклад в развитие процесса старения вносят экономически развитые регионы мира [22].

Вместе с тем, если говорить об экономически развитых странах, то здесь можно упомянуть и об изменениях, которые происходят в возрастном-половой структуре населения, причем эти изменения происходят по-разному, и прежде всего это зависит от исторического, общественно-политического и социально-экономического развития страны.

На примере западноевропейских стран, где постарение населения в последние десятилетия происходит в интенсивном режиме, можно наблюдать за изменениями, которые происходят в одном интервале времени и характеризуются как снижением смертности, так и низкой рождаемостью. При этом число пожилых людей в общей популяции населения находится в прямой зависимости от экономической и социальной обстановки той или иной западноевропейской страны. Вместе с тем важную роль имеет возрастная-половая особенность пожилого населения. Так, число женщин в возрасте от 60 до 65 лет

довольно значительно превалирует над числом мужчин в той же возрастной категории, причем эта разница усиливается с последующим увеличением их возраста, что, несомненно, повлияет на уровень развития женского пожилого населения. В свою очередь, данное явление ввиду своей нестабильности может в целом привести к негативным последствиям в различных сферах жизнедеятельности данной категории населения. [4].

По этому поводу один из отечественных авторов [30], ссылаясь на статистические данные, касающиеся некоторых зарубежных стран с развитым экономическим статусом, описывает один из демографических показателей — продолжительность жизни пожилого населения. В процессе данного исследования было установлено, что в основном более высокая продолжительность жизни наблюдалась у женской половины пожилого населения, которая находилась в возрастных пределах 74–80 лет, тогда как мужская половина явно уступала женской в возрастном интервале (на 5–7 лет), что соответствовало возрастному интервалу 69–73 лет. Интересно отметить, что, например, в таких странах, как Норвегия, Нидерланды, Исландия, Канада, а также Швеция и Швейцария, зафиксирована самая большая продолжительность жизни женской половины пожилого населения, которая находится в пределах 79–80 лет. Что касается большей продолжительности жизни мужской половины пожилого населения, то она имеет место в таких странах, как Нидерланды, Швеция, Исландия и Греция, и составляет 72,5–73 года. Минимальное значение продолжительности жизни у женской части пожилого населения (74–75 лет) наблюдали в таких странах, как Ирландия, Португалия и Австрия, тогда как у мужской половины данный показатель находился в пределах 69–69,5 лет. Автор указывает на то, что гендерный дисбаланс, который наблюдается у пожилой части населения по такому демографическому показателю, как продолжительность жизни, в некоторых зарубежных странах с развитым экономическим статусом (Норвегия, США, Финляндия, Франция, Нидерланды и Канада) будет находиться в пределах 7–8 лет [30].

В свете изложенного некоторые российские авторы проводят целенаправленные научные исследования, касающиеся продолжительности жизни именно по тому же гендерному типу в возрастном-половой структуре среди пожилых лиц в общей популяции российского населения. Из результатов этих исследований видно, что значительная разница в гендерном дисбалансе по продолжительности жизни наблюдается у представителей мужского населения Российской Федерации, тогда как в экономически развитых странах этот показатель у мужского пола пожилого возраста достаточно высокий — в пределах 10–15 лет, а у женщин он колеблется в интервале от 6 до 8 лет [4, 30]. При этом можно с уверенностью сказать, что в настоящее время, несмотря на трудности, которые возникают при адаптации пожилого населения, и связаны, прежде всего, с социально-экономической ситуацией в Российской Федерации, постепенно внедряются и будут проводиться широкомасштабные мероприятия, направленные на модернизацию всей системы здравоохранения, в результате которой будет достигнута стабильность по всем демографическим показателям [30–32].

Заключение

Сравнительный анализ данных литературы за 2010–2013 гг. по основным демографическим показателям

в России и за рубежом, таким как доля населения в возрасте 65 лет и старше, коэффициент естественного прироста населения, коэффициент рождаемости, коэффициент миграционного прироста и коэффициент демографической нагрузки, где Россия, по прогнозам ООН, будет опережать в ближайшие десятилетия такие страны, как США, Западная Европа и Китай (на 12, 26 и 15%, соответственно), показал, что Россия соответствует статусу развитых зарубежных стран. Однако по такому демографическому показателю, как общая (для мужчин и женщин) ожидаемая продолжительность жизни при рождении, Россия в целом занимает промежуточное положение, что характерно для развивающихся зарубежных стран. При этом по коэффициенту смертности (на 1000 жителей) Россия соответствует статусу наименее развитых зарубежных стран. Подобное отставание объ-

ясняется высокой смертностью и недолгой продолжительностью жизни в старших возрастных группах.

В результате многочисленных научных изысканий и различных высказываний по данной тематике можно констатировать, что по существу увеличение числа пожилых и старых людей в общей популяции населения во всем мире не приведет к столь глобальным и необратимым процессам, поскольку человеческое сообщество постоянно развивается и совершенствуется.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко А.В., Михайлова О.Н. Осуществление Мадридского Международного плана действий по проблемам старения в странах СНГ: Первые 10 лет. *Успехи геронтологии*. 2013; 26 (4): 585–593.
2. Vienna International Plan of Action on Aging World Assembly on Aging. United Nations. *New York*. 1983. 50 p. URL: https://www.google.ru/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&es_th=1&ie=UTF-8#newwindow=1&q=Vienna+International+Plan+of+Action+on+Aging+World+Assembly+on+Aging.+United+Nations.+New+York.+1982 (available: 03.07.2015).
3. Аннан К. Выступление Генерального секретаря ООН Кофи Аннана на II Всемирной ассамблее по проблемам старения. *Мадрид*. 2002. URL: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/ageing_program.shtml (дата обращения: 03.07.2015).
4. Бахметова Г.Ш. Современные проблемы старения населения в России и европейских странах. Под ред. Г.Ш. Бахметова, Л.В. Иванкова. *Ростов-на-Дону: РГЭУ*. 2000. 55 с.
5. Российский статистический ежегодник. М.: *Росстат*. 2012. 176 с.
6. Human Development Report 1990. United Nations Development Programme. *Oxford: University Press*. 1990. 141 p.
7. Конвенция о правах инвалидов и факультативный протокол. Огранизация объединенных наций. *Нью-Йорк*. 2006. URL: http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/disability.shtml (дата обращения: 03.07.2015).
8. Political Declaration and Madrid International Plan of Action on Ageing. United Nations. *New York*. 2003. URL: <http://undesadspd.org/Ageing/Resources/MadridInternationalPlanofActiononAgeing.aspx> (available: 03.07.2015).
9. United Nations, World Population Prospects. The 2010 Revision, Median Age of Population. URL: <http://esa.un.org/wpp/Excel-Data/population.htm> (available: 10.03.2015).
10. World Population Ageing 2009. United Nations. *New York*. 2009. 82 p.
11. World Population Ageing 2009. United Nations. *New York*. 2013. 114 p.
12. Sidorenko A. World Policies on Aging and the United Nations. In: *Global Health and Global Aging*. M. Robinson (ed.). *San Francisco*. 2007. P. 3–14.
13. Урнов М.Ю. Россия: виртуальные и реальные политические перспективы. *Общественные науки и современность*. 2014; 4: 48–58.
14. Демоскоп Weekly № 619–620. Основные демографические показатели по всем странам мира. URL: <http://demoscope.ru/weekly/archives.php> (дата обращения: 03.07.2015).
15. Демоскоп Weekly № 423–424. Основные демографические показатели по всем странам мира. URL: <http://demoscope.ru/weekly/archives.php> (дата обращения: 03.07.2015).
16. Шабунова А.А., Леонидова Г.В. Качество трудовых ресурсов России: региональный аспект. *Актуальные проблемы экономики и права*. 2012; 2: 126–134.
17. World Population Ageing 2007. United Nations. *New York*. 2007. 568 p.
18. Вишневский А.Г., Андреев Е.М., Трейвиш А.И. Перспективы развития России: роль демографического фактора. *М*. 2003. 90 с.
19. Вишневский А.Г. Незавершенная демографическая модернизация в России. *SPERO*. 2009; 10: 55–82.
20. Cutler D., Deaton A., Lleras-Muney A. The determinants of mortality. *J. Econom. Perspect.* 2006; 20 (3): 97–120.
21. DALY (2011). What Disability Adjusted Life Year (DALY). *Disable World*. URL: <http://www.disabled-world.com/definitions/daly.php> (available: 10.03.2015).
22. Статистические данные ВОЗ. URL: <http://www.who.int/whosis/> (дата обращения 05.03.2015).
23. Ермаков С.П., Захарова О.Д. Демографическое развитие России в первой половине XXI века. М.: *ИСПИ РАН*. 2000. 31 с.
24. Храпылина Л.П. Медико-социальные факторы, влияющие на продолжение профессиональной деятельности лиц пожилого возраста и увеличение возраста выхода на трудовую пенсию. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация. зрелости и старения*. 2012; 2: 36–40.
25. Huisman M., Kunst A.E., Andersen O., Bopp M., Borgan J.K., Borrell C. et al. Socioeconomic inequalities in mortality among elderly people in II European populations. *J. Epidemiol. Commun. Health*. 2004; 58 (6): 468–475.
26. Соколова В.Ф., Березкая Е.А. Теория и практика реабилитации граждан пожилого возраста. М.: *Флинта*. 2012. 205 с.
27. Осколкова О.Б. Продолжительность жизни и проблемы старения в странах Запада: научно-политический обзор. М. 1992. 50 с.
28. Холостова Е.И. Пожилой человек в обществе. М.: *Социально-технологический институт*. 2000. 320 с.
29. Шукина Н.П. Самопомощь и взаимопомощь в системе социальной поддержки пожилых людей. М.: *Социально-технологический институт*. 2000. 241 с.
30. Бондаренко И.Н. Навстречу Второй всемирной ассамблее по проблемам старения: новая политика. *Психология зрелости и старения*. 2001; 4 (16): 82–100.
31. Шабалин А.В. Основы геронтологии. Уч. пос. для слушателей народного факультета. *Новосибирск: НГТУ*. 2005. С. 76.
32. Иванова А.Е., Землянова Е.В., Михайлова А.Ю., Головенкина С.Е. Различия смертности взрослого населения России по уровню образования. *Здравоохранение РФ*. 2014; 2: 4–8.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Гринин Василий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (499) 248-72-88, **e-mail:** grinin@mail.ru

Шестемирова Эльмира Исхаковна, заочный аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 770-73-70, **e-mail:** erkia203@gmail.com

Особенности изменений активации тромбоцитов у больных хронической шизофренией в зависимости от степени тяжести позитивных и негативных симптомов при формировании ремиссии

Цель исследования: сравнить изменения степени тяжести позитивных, негативных и психопатологических симптомов PANSS при выходе больных шизофренией из приступа с формированием ремиссии и степени выраженности параметра, оценивающего степень активации тромбоцитов у этих больных. **Методы:** использовали психометрическую шкалу оценки тяжести синдромов PANSS, а также метод определения активации тромбоцитов, основанный на подсчете числа клеток на выходе из колонки, содержащей сефарозу CL-2B. **Результаты:** в процессе изменения степени тяжести болезни, оцениваемой по шкале PANSS состояния хронических больных шизофренией при формировании ремиссии, наблюдается возрастание активации тромбоцитов, определенной на основе вышеуказанного количественного параметра. Сравнение изменений параметра оценки активации тромбоцитов с изменениями оценки степени тяжести болезни продемонстрировало сходные статистически неразличимые ($p > 0,05$) изменения степени тяжести позитивного синдрома и количественного параметра, оценивающего активацию тромбоцитов, от 1-го к 3-му визиту при формировании ремиссии. Число тромбоцитов на выходе из колонки у больных шизофренией при 3-м визите было приблизительно в 2 раза меньше, чем при 1-м ($p < 0,002$). Для позитивной субшкалы PANSS показано уменьшение в 1,6 раза степени тяжести синдрома ($p < 0,0002$). Вместе с тем выявлено отличие параметра оценки активации тромбоцитов и тяжести негативного синдрома в 3-м визите ($p < 0,034$). **Заключение:** показано сходное изменение степени тяжести позитивного синдрома и параметра оценки активации тромбоцитов от 1-го к 3-му визиту при формировании ремиссии. Выявлено также отличие параметра оценки активации тромбоцитов и тяжести негативного синдрома в 3-м визите.

Ключевые слова: тромбоцит, шизофрения, ремиссия.

(Для цитирования: Брусов О.С., Злобина Г.П. Особенности изменений активации тромбоцитов у больных хронической шизофренией в зависимости от степени тяжести позитивных и негативных симптомов при формировании ремиссии. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 355–359. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1333)

355

O.S. Brusov, G.P. Zlobina

Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Peculiarities of Platelet Activation Changes in Patients with Chronic Schizophrenia, Depending on the Severity of Positive and Negative Symptoms during the Remission Formation

Objective: The aim of our study was to compare the changes in the severity of positive, negative and psychopathological PANSS symptoms which occur at an outcome of an attack in schizophrenic patients along with remission formation and the degree of platelet activation in these patients.

Methods: Psychometric scale of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the method of estimation of platelet activation based on the calculation of cells number after elution from the column with sepharose CL-2B were used. **Results:** The changes in the severity of the disease were estimated using the PANSS scale of chronic schizophrenic patients in remission formation. An increase in platelet activation was determined on the basis of the above described quantitative parameter. Comparison of changes in platelet activation parameter with changes in the disease severity rating detected similar statistically indistinguishable ($p > 0.05$) changes in the severity of positive symptoms and quantitative variable of platelet activation between the 1st and the 3rd visits in the period of remission formation. Platelet number after elution from the column during the 3rd visit was approximately two times less than during the 1st visit ($p < 0.002$). PANSS positive subscale shows a decrease of the severity of the syndrome by 1.6 times ($p < 0.0002$). In addition the difference between the platelet activation parameter and severity of the negative syndrome was fixed during the 3rd visit ($p < 0.034$). **Conclusion:** Similar changes in the severity of positive syndrome and platelet activation parameter were presented from 1st to 3rd visit in the remission formation. A distinction between the platelet activation parameter and severity of the negative syndrome was fixed during the 3rd visit.

Key words: platelet, schizophrenia, remission.

(For citation: Brusov O.S., Zlobina G.P. Peculiarities of Changes of Platelet Activation in Patients with Chronic Schizophrenia, Depending on the Severity of Positive and Negative Symptoms during the Formation of Remission. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 355–359. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1333)

Обоснование

Шизофрения — сложное многомерное заболевание с неуточненной этиологией [1, 2]. Изучение ремиссии при шизофрении важно для выяснения процессов, приводящих к развитию болезни по мере ее течения. Изучение ремиссии важно также для разработки стандартных критериев ремиссии, которые необходимы для создания четких представлений о стандартах качества ожидаемой помощи больному, для его ориентации на выздоровление. В настоящее время в качестве стандартных широко используют критерии ремиссии, разработанные международной группой экспертов [3]. Согласно этим критериям, ремиссия представляет собой улучшение состояния больного по основным признакам и симптомам (симптоматическая ремиссия) до уровня, на котором остаточные симптомы не достигают порога, определяющего первичный диагноз шизофрении. Предложенное определение «симптоматическая ремиссия» имеет ряд ограничений. Оно отражает лишь степень выраженности симптомов при ремиссии, но не определяет прогноз болезни, не охватывает процесс выздоровления, который крайне важен для уточнения статуса больного [2, 4].

В настоящее время оценку клинического статуса больного проводят по следующим шкалам: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Clinical Global Impression (CGI) и др. [5, 6]. При этом для оценки степени выраженности симптомов больного по шкале PANSS используют полуколичественную ординальную шкалу рангов (обычно от 1 до 7) [6]. Следует отметить, что такой подход, в отличие от количественных методов, менее точен и не исключает субъективности врача. В связи с этим для поиска объективных количественных методов оценки качества ремиссии целесообразно обратиться к изучению процессов восстановления организма больного на клеточном или субклеточном уровне.

К одному из выдающихся достижений в области современной биологии следует отнести значительное расширение знаний о функциях тромбоцитов, которые, например, у млекопитающих стали рассматривать не только как клетки, ответственные за гемостаз, но и как клетки, активно участвующие в различных иммунных реакциях организма. Подобие структурных и функциональных свойств белка-транспортера серотонина на мембранах тромбоцитов и синапсах центральной нервной системы позволяет использовать тромбоцит в качестве экстрацеребральной модели серотонинергического синапса центральной нервной системы [7, 8].

Исследование тромбоцитов у больных шизофренией указывает на множественные изменения их функций [9, 10].

В нашей предыдущей работе [11] при изучении тромбоцитов больных хронической шизофренией с приступообразным течением болезни показано последовательное возрастание активации тромбоцитов в процессе выхода из приступа и формирования ремиссии, сопровождающееся уменьшением степени выраженности большинства симптомов болезни и, как следствие, уменьшением позитивных и негативных симптомов шизофрении, оцениваемых по шкале PANSS. В связи с вышеизложенным представлялось целесообразным оценить, как связано последовательное уменьшение степени выраженности болезни с последовательным возрастанием активации тромбоцитов (с уменьшением числа тромбоцитов на выходе из колонки, содержащей сефарозу CL-2B) у больных при формировании ремиссии.

На первом этапе работы в этом направлении было необходимо провести сравнение степени выраженности изменений количественного параметра, оценивающего активацию тромбоцитов хронических больных шизофренией при гель-фильтрации через сефарозу CL-2B, и изменений в баллах клинических параметров 30 позитивных, негативных и психопатологических симптомов PANSS при выходе больных из приступа и формирования ремиссии.

Целью исследования было произвести сравнение изменений степени тяжести позитивных, негативных и психопатологических симптомов, оцениваемых по шкале PANSS, при выходе хронических больных шизофренией из приступа и формирования ремиссии с изменением активации тромбоцитов у этих больных.

Методы

Дизайн исследования

Проведено когортное проспективное исследование.

Критерии соответствия

Обследованы мужчины, больные шизофренией, с выраженными когнитивными нарушениями. Поступивших в стационар больных в течение 1-го мес лечили рисперидоном. Критерием включения в исследование являлся положительный ответ на лечение рисперидоном (начало исследования — 1-й визит). В момент включения в исследование всем больным был поставлен диагноз параноидной шизофрении с эпизодическим течением и нарастающим дефектом или эпизодическим течением со стабильным дефектом (код по МКБ-10 F 20.01 или F 20.02).

Условия проведения

Все пациенты были госпитализированы в психиатрическую больницу № 14 г. Москвы в связи с развившимся психотическим приступом.

Взятие крови осуществляли из локтевой вены утром, натощак, в пластмассовые флаконы, содержащие цитратный антикоагулянт (1:10). Обогащенную тромбоцитами плазму получали стандартным способом путем центрифугирования крови при 280 g в течение 15 мин при комнатной температуре. Суспензию тромбоцитов получали гель-фильтрацией с использованием сефарозы CL-2B [12]. Подсчет клеток проводили, как описано ранее [13], в камере Горяева на световом микроскопе фирмы Leitz (Германия) при 400-кратном увеличении. Подсчитывали не менее 150 клеток при каждом измерении.

Этапы исследования:

- изучение тромбоцитов у отобранных пациентов при лечении рисперидоном в качестве единственного антипсихотика в терапевтической схеме в течение 1-го мес (визит 1 — на высоте приступа);
- посещение врача через 1 мес, в течение которого проводили лечение рисперидоном (визит 2 — этап значительного улучшения состояния больного и начало формирования ремиссии);
- посещение врача через 3 мес лечения рисперидоном на этапе сформированной лекарственной ремиссии (визит 3).

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 3 мес.

Исходы исследования

По мере формирования ремиссии у больных наблюдали заметное улучшение состояния, которое сопровождалось уменьшением степени выраженности симптомов, оцениваемых по шкале PANSS. Параллельно с оценкой степени тяжести болезни в 1, 2 и 3-м визитах определяли степень активации тромбоцитов, пропуская обогащенную тромбоцитами плазму (ОТП) через колонку, содержащую сефарозу CL-2В, и наблюдали последовательное возрастание активации тромбоцитов.

Методы регистрации исходов

Для оценки степени тяжести состояния больного использовали психометрическую шкалу оценки тяжести симптомов PANSS [6]. Шкала состоит из 3 подшкал, включающих по 7 симптомов для оценки позитивного и негативного синдромов и 16 симптомов для оценки общего психопатологического синдрома. Выраженность симптома оценивают по семибалльной системе: от 1 (отсутствие признака) до 7 (крайняя степень выраженности). Активацию тромбоцитов оценивали по числу клеток на выходе из колонки, содержащей сефарозу CL-2В.

Для сравнения изменений числа тромбоцитов на выходе из колонки и значений баллов, определяющих степень тяжести симптомов при формировании ремиссии, была использована следующая процедура. За 100% принимали как медианное число тромбоцитов, так и медианные значения баллов, определяющих степень выраженности симптома в 1-м визите. Значения на 2-м и 3-м визитах рассчитывали в процентах от значения, составляющего 100% (т.е. от медианных значений числа элюированных тромбоцитов и балльных оценок симптомов при 1-м визите).

Этическая экспертиза

Разрешение на проведение эксперимента было представлено Этическим комитетом Научного центра психического здоровья (Москва), протокол № 89 от 28.03.2007 г.

Статистический анализ

Оценку результатов экспериментов осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA v. 8.0 (StatSoft Inc., США). Распределение значений экспериментальных данных не являлось нормальным, в связи с этим для обчета результатов применяли тесты непараметрической статистики. Данные отображены на рис., на котором представлены значения медианы (Me) и значения переменной в 1-м и 3-м квартилях (Q1; Q3). В случае множественных сравнений при оценке различий числа тромбоцитов после выхода из колонки и значительности степени тяжести симптомов при 1, 2 и 3-м визитах использовали дисперсионный анализ Фридмана с поправкой на множественные сравнения по Бонферрони. В случае оценки пар зависимых переменных применяли тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объект исследования

Исследованы тромбоциты 39 больных шизофренией мужчин с выраженными когнитивными нарушениями в возрасте от 20 до 62 (средний возраст $35,4 \pm 10,3$) лет. Длительность болезни в среднем составила 9,0 (5,0; 15,5) лет.

Все пациенты были госпитализированы в психиатрическую больницу в связи с развившимся психотическим приступом. В клинической картине у них имели место признаки галлюцинаторно-параноидного или параноидного синдрома.

До начала исследования с целью купирования приступа все больные получали антипсихотическую терапию, преимущественно типичными нейролептиками.

Исследование проводили с момента перевода на антипсихотическую монотерапию рисперидоном в терапевтических дозировках до формирования ремиссии. Дозы варьировали от 4 до 6 ($5,15 \pm 0,8$) мг. Помимо рисперидона в терапевтическую схему могли быть включены другие

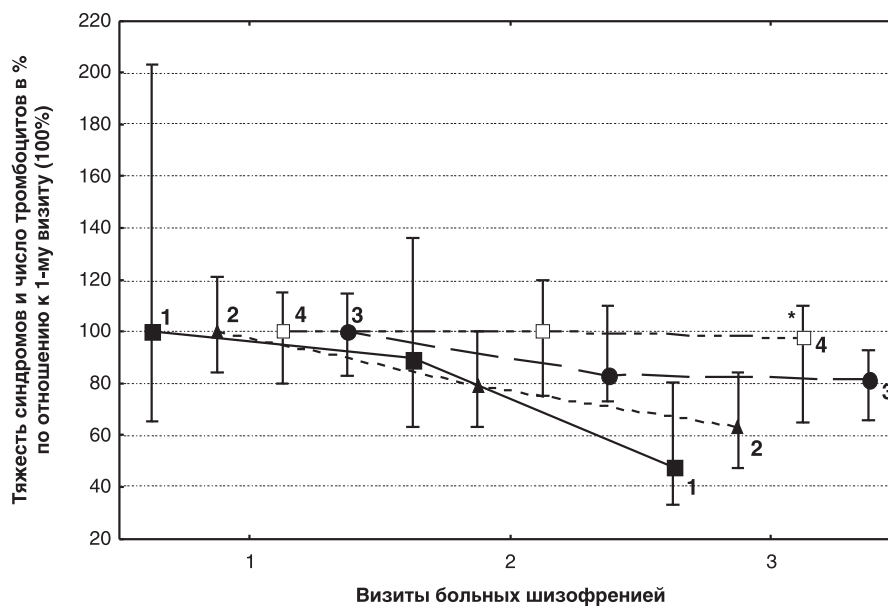


Рис. Изменение степени тяжести синдромов, оцениваемых по шкале PANSS, и число тромбоцитов после гель-фильтрации при формировании ремиссии у больных шизофренией.

Примечание. Кривая 1 — число тромбоцитов в процентах, элюированных с колонки; кривая 2 — сумма баллов в процентах для позитивного синдрома; кривая 3 — сумма баллов в процентах для психопатологического синдрома; кривая 4 — сумма баллов в процентах для негативного синдрома. На рисунке представлены значения медианы. Вертикальные линии представляют значения переменной в 1-м и 3-м квартилях; * — достоверная ($p < 0,034$) разница по сравнению с числом тромбоцитов при 3-м визите.

психотропные средства (например, антидепрессанты, транквилизаторы) в соответствии с требованиями актуального клинического состояния больных.

Основные результаты исследования

В предыдущей работе [11] при изучении тромбоцитов хронических больных шизофренией с приступообразным течением болезни активацию тромбоцитов оценивали по числу клеток на выходе из колонки. Наблюдали уменьшение числа тромбоцитов, прошедших через колонку, от 1-го к 3-му визиту ($p < 0,002$). Число тромбоцитов на выходе было приблизительно в 2 раза меньше, чем при 1-м. По тесту Вилкоксона для пар зависимых переменных число тромбоцитов на всех визитах достоверно различалось: для 1-го и 2-го визита — $p < 0,017$, для 1-го и 3-го — $p = 0,002$, для 2-го и 3-го — $p = 0,005$ (см. рис., кривая 1).

В настоящей работе для сравнения был проведен аналогичный анализ на достоверность изменений в числе баллов, оценивающих степень тяжести симптомов, при формировании ремиссии от 1-го к 3-му визиту для всех 30 симптомов, учитываемых в шкале PANSS, с использованием анализа Фридмана.

Для позитивной субшкалы PANSS было показано достоверное уменьшение ($p < 0,034$) суммы баллов по 6 симптомам: бред, расстройства мышления, галлюцинации, возбуждение, идеи величия, враждебность (исключение составил симптом «подозрительность»).

Для негативной субшкалы PANSS показано достоверное ($p < 0,033$) уменьшение суммы баллов лишь для симптома «трудность в общении». Для остальных 6 симптомов (притупленный аффект, эмоциональная отгороженность, апато-абулические расстройства, нарушения абстрактного мышления, нарушение спонтанности речи, стереотипное мышление) не показано достоверное уменьшение суммы баллов.

Для субшкалы общих психопатологических симптомов только 7 симптомов показали достоверное ($p < 0,027$) уменьшение суммы баллов (тревога, напряжение, манерность, нелепые мысли, фантастические идеи, снижение критики к болезни, поглощенность психическими переживаниями). Остальные 10 симптомов (поглощенность здоровьем, чувство вины, депрессия, двигательная заторможенность, отказ от сотрудничества, дезориентировка, недостаток внимания и концентрации, снижение воли и инициативы, импульсивность, активное избегание контактов) не показали достоверного уменьшения ($p > 0,05$) суммы баллов.

Таким образом, в нашем эксперименте более половины симптомов PANSS (17 из 30) не продемонстрировали достоверного изменения степени тяжести при выходе в симптоматическую ремиссию при лечении rispеридоном.

На следующем этапе работы симптомы, составляющие отдельный синдром, были суммированы и также проанализированы на предмет достоверности изменения суммы баллов по шкале PANSS от 1-го к 3-му визиту. Для позитивной субшкалы PANSS показано уменьшение в 1,6 раза степени тяжести синдрома ($p < 0,0001$). По тесту Вилкоксона для пар зависимых переменных значения в баллах, определяющие степень тяжести синдрома, при всех визитах достоверно различались: для 1-го и 2-го — $p < 0,0001$, для 1-го и 3-го — $p < 0,0001$, для 2-го и 3-го — $p < 0,006$ (см. рис., кривая 2).

Менее выраженное уменьшение (в 1,2 раза) степени тяжести болезни при выходе в ремиссию показано для субшкалы общепсихопатологических симптомов

($p = 0,001$). По тесту Вилкоксона для пар зависимых переменных значения в баллах, определяющие степень тяжести синдрома, достоверно различались как между 1-м и 2-м ($p < 0,017$), так и между 1-м и 3-м визитами ($p < 0,0008$). Однако между 2-м и 3-м визитами достоверного различия в степени тяжести синдрома зафиксировано не было (см. рис., кривая 3).

Для негативной субшкалы PANSS при выходе больных из приступа и формирования ремиссии значимых изменений степени тяжести болезни не выявлено (см. рис., кривая 4).

Далее мы оценивали достоверность различий по Фридману числа тромбоцитов, элюировавших с колонки, и степень тяжести синдромов — позитивного, негативного и синдрома «общая психопатология» — на 2-м и 3-м визитах. Для 2-го визита не показано достоверных различий между вышеупомянутыми переменными ($p > 0,05$). Анализ различий по Фридману числа тромбоцитов и значений в баллах степени тяжести 3 синдромов на 3-м визите показал их достоверное различие ($p < 0,004$). Использование критерия Вилкоксона продемонстрировало достоверное отличие числа тромбоцитов от степени тяжести негативного синдрома ($p < 0,034$) и не показало достоверного отличия от значений степени тяжести позитивного и общепсихопатологического синдрома в 3-м визите.

Таким образом, сравнение изменений количественного параметра с изменениями клинических параметров позволило установить его подобие с позитивным синдромом: значения переменных от 1-го к 3-му визиту не различались; для обеих переменных показаны достоверные отличия значений для 1-го и 2-го, 1-го и 3-го, 2-го и 3-го визитов.

Обсуждение

В настоящей работе проведено сравнение изменений клинических параметров, позволяющих соотнести степень тяжести позитивных, негативных и психопатологических симптомов по шкале PANSS, с изменениями количественного параметра, оценивающего степень активации тромбоцитов у хронических больных шизофренией при формировании ремиссии.

Анализ на достоверность различий в числе баллов, оценивающих степень тяжести болезни, от 1-го к 3-му визиту для 30 симптомов шкалы PANSS показал достоверное изменение степени тяжести лишь для 13 симптомов при выходе больных в симптоматическую ремиссию при лечении rispеридоном.

В нашей предыдущей работе [11] при изучении тромбоцитов хронических больных шизофренией с приступообразным течением болезни показано последовательное возрастание активации тромбоцитов в процессе выхода из приступа и формирования ремиссии. Активацию тромбоцитов оценивали при гель-фильтрации по числу клеток на выходе из колонки, содержащей сефарозу CL-2B: чем больше активация клеток, тем меньше число клеток, элюировавших с колонки, т.е. этот количественный метод может стать инструментом, позволяющим выявлять разную степень активации тромбоцитов в процессе формирования ремиссии и при дальнейшей разработке оказаться инновационным способом оценки качества ремиссии.

Сходные изменения степени тяжести позитивного синдрома и изменений количественного параметра, оценивающего активацию тромбоцитов от 1-го к 3-му визиту, и достоверное отличие параметра оценки активации тромбо-

цитов от изменений степени тяжести негативного синдрома позволяют предположить участие тромбоцитов в механизмах формирования ремиссии у больных шизофренией.

Выход из психоза происходит с различной скоростью через разные домены, такие как симптомы, социальные отношения, профессиональное восстановление, качество жизни. При использовании стандартизованных критериев ремиссии показано [14–16], что они не отражают всех процессов, происходящих при ремиссии, в частности процесс выздоровления и прогноз болезни. В связи с вышеизложенным, ряд авторов [17–19] указывает на необходимость применения большего числа критериев, поскольку многие аспекты жизни больного изменяются при шизофрении, и использование ограниченного числа критериев приводит к неадекватному пониманию исхода болезни. Настоящая работа может быть отнесена к исследованиям, указывающим на возможность применения нового параметра для оценки качества ремиссии больных шизофренией. Новизна работы состоит в сравнении изменений количественного параметра (активации тромбоцитов), происходящих на клеточном уровне, с изменением клинической оценки степени тяжести болезни, оцениваемой по шкале PANSS при формировании ремиссии у больных шизофренией. Такой подход позволяет расширить и углубить наше понимание процессов, приводящих к формированию ремиссии у больных.

Возможной причиной появления в крови активированных тромбоцитов у больных шизофренией может быть изменение части клеток в результате выполнения

ими защитных функций, которые сопровождаются их активацией или дегрануляцией. Обнаружение у больных шизофренией активации некоторых параметров врожденного иммунитета, выражающейся в увеличении активности эластазы в плазме крови, С-реактивного белка [9], позволяет предположить, что одной из причин активации тромбоцитов больных шизофренией является их участие в иммунных воспалительных реакциях.

Заключение

Разработка и применение биологических тестов, позволяющих давать точную количественную оценку статуса больного шизофренией в процессе развития болезни, представляет значительный интерес для установления стандартных критериев, характеризующих ремиссию. При проведении дополнительных исследований полученные результаты могут быть впоследствии использованы как новые параметры оценки качества ремиссии заболевания.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

359

ЛИТЕРАТУРА

- Davidson L., Schmutte T., Dinzeo T., Andres-Hyman R. *Schizophr. Bull.* 2008; 34 (1): 5–8.
- Harvey C.A., Jeffreys S.E., McNaught A.S., Bizard R.A., King M.B. *Int. J. Soc. Psychiatry.* 2007; 53 (4): 340–356.
- Andreasen N.C., Carpenter W.T., Kane J.M., Lasser R.A., Weinberger D.R. *Am. J. Psychiatry.* 2005; 162 (3): 441–449.
- Emsley R., Chiliza B., Asmal L., Lehloeny K. *Curr. Opin. Psychiatry.* 2011; 24 (2): 114–121.
- Mortimer A.M. *Brit. J. Psychiatry.* 2007; 191 (50): 7–14.
- Kay S.R., Fiszbein A., Lindenmayer J.P., Opler L.A. *Acta Psychiatr. Scand.* 1986; 74 (5): 507–518.
- Habets K.L., Huizinga T.W., Toes R.E. *Eur. J. Clin. Invest.* 2013; 43 (7): 746–757.
- Klinger M.H., Jelkmann W.J. *Interferon. Cytokine Res.* 2002; 22 (9): 913–922.
- Щербакова И.В., Каледа В.Г., Бархатова А.Н., Ключник Т.П. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2005; 105 (3): 43–46.
- Бонарцев П.Д., Рахманова В.И., Безруков М.В., Фактор М.И., Брусов О.С., Уранова Н.А. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2014; 114 (2): 42–46.
- Брусов О.С., Злобина Г.П. *Вестник РАМН.* 2013; 9: 42–45.
- Киктенко А.И., Злобина Г.П., Шурун М.Р., Клешинов В.Н. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1991; 112 (11): 485–488.
- Злобина Г.П., Брусов О.С., Морозова М.А., Бениашвили А.Г. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2009; 109 (10): 47–50.
- Lambert M., Karow A., Leucht S., Schimmelmann B.G., Naber D. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2010; 12 (3): 393–407.
- Helldin L., Kane J.M., Karilampi U., Norlander T., Archer T. *J. Psychiatr. Res.* 2006; 40 (8): 738–745.
- Wobrock T., Kohler J., Klein P., Falkai P. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009; 120 (2): 120–128.
- Lehman A.F., Carpenter W.T., Goldman H.H., Steinwachs D.M. *Schizophr. Bull.* 1995; 21: 669–675.
- Мосолов С.Н., Потапов А.В., Дедюрина Ю.М., Ушаков Ю.В., Цукарзи Э.Э. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2010; 110 (5): 71–75.
- Gorwood P., Peuskens J. *Eur. Psychiatry.* 2012; 27 (3): 170–1.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Брусов Олег Сергеевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимии НЦ психического здоровья

Адрес: 117152, Москва, Загородное ш., д. 2, корп. 3, стр. 16, тел.: +7 (495) 952-91-41, e-mail: oleg_brusov@mail.ru

Злобина Галина Петровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии НЦ психического здоровья

Адрес: 117152, Москва, Загородное ш., д. 2, корп. 3, стр. 16, тел.: +7 (495) 952-91-41, e-mail: zlobina2000@mail.ru

О.П. Власова¹, К.Э. Герман², В.В. Крылов³, В.М. Петриев³, Н.Б. Эпштейн⁴

¹ ГНЦ «Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского», Обнинск, Российская Федерация

² Институт физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Российская Федерация

³ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра, Обнинск, Российская Федерация

⁴ Обнинский институт атомной энергетики, Российская Федерация

Новые радиофармпрепараты для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов простатспецифического мембранного антигена

Цель обзора — познакомить читателей с достижениями в области диагностики и лечения метастатического рака простаты, поскольку своевременная диагностика и терапия данного заболевания до сих пор являются нерешенной клинической задачей. По данным на 2011 г., заболеваемость раком простаты в России составила 10,7% (40 тыс. первичных случаев) мужского населения, причем в 60% случаев заболевание диагностировали на поздней (III–IV) стадии, когда неизбежен процесс активного роста и распространения метастазов. Методы анатомической визуализации при диагностике данного заболевания имеют низкую чувствительность и специфичность. Методы метаболической визуализации, использующие в качестве маркера простатспецифический антиген (ПСА), также малоэффективны. В качестве маркера для диагностики и лечения метастатического рака простаты предлагается рассматривать простатспецифический мембранный антиген (ПСМА). За рубежом проходят клинические испытания наиболее перспективные диагностические радиофармпрепараты на основе малых пептидных молекул, модифицированных мочевиной, которые отличаются наибольшим сродством к ПСМА. Отличительной особенностью этих соединений является их благоприятная фармакокинетика, высокое и длительное накопление в опухолях и метастазах, быстрое выведение из организма.

Ключевые слова: метастатический рак предстательной железы, простатспецифический мембранный антиген, радиофармпрепараты.

(Для цитирования: Власова О.П., Герман К.Э., Крылов В.В., Петриев В.М., Эпштейн Н.Б. Новые радиофармпрепараты для диагностики и терапии метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов простатспецифического мембранного антигена. Вестник РАМН. 2015; 70 (3): 360–365. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1334)

360

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний: по данным за 2011 г., заболеваемость РПЖ среди мужско-

го населения Российской Федерации составила 10,7%; в мире данному заболеванию подвержен каждый шестой представитель мужского пола. В США и европейских странах РПЖ является наиболее распространенным онкологическим заболеванием (более 200 случаев на

O.P. Vlasova¹, K.E. German², V.V. Krilov³, V.M. Petriev³, N.B. Epstein⁴

¹ State Scientific Centre of the Russian Federation «Institute for Physics and Power Engineering n.a. A.I. Leypunsky», Obninsk, Russian Federation

² A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry RAS, Moscow, Russian Federation

³ A. Cyb Scientific Research Centre of Radiology, Obninsk, Russian Federation

⁴ National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russian Federation

New Radiopharmaceuticals Based on Prostate-Specific Inhibitors of Membrane Antigen for Diagnostics and Therapy of Metastatic Prostate Cancer

About 10.7% cases of prostate cancer were registered in Russia in 2011 (40 000 patients). More than half of cancer cases were revealed in advanced (III–IV) stages when metastases inevitably developed quickly. Clinical problem of early diagnostics and treatment of metastatic prostate cancer is still not solved. Anatomical imaging techniques have low sensitivity and specificity for the detection of this disease. Metabolic visualization methods which use prostate specific antigen (PSA) as a marker are also ineffective. This article describes prostate-specific membrane antigens (PSMA) that are proposed as a marker for diagnostics and therapy of prostate cancer. The most promising PSMA-based radiopharmaceutical agent for diagnostics has been developed and clinically tested in the European countries. These pharmaceuticals are based on small peptide molecules modified with urea, and have the highest affinity to PSMA. Favorable pharmacokinetics, rapid accumulation in the tumor and rapid excretion from the body are beneficial features of these pharmaceuticals.

Key words: metastatic prostate cancer, prostate-specific membrane antigen, radiopharmaceuticals.

(For citation: Vlasova O.P., German K.E., Krilov V.V., Petriev V.M., Epstein N.B. New Radiopharmaceuticals Based on Prostate-Specific Inhibitors of Membrane Antigen for Diagnostics and Therapy of Metastatic Prostate Cancer. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (3): 360–365. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1334)

100 тыс. мужчин) и вторым по уровню смертности от рака у мужчин [1–3].

В России данное заболевание в 60% случаев диагностируют на поздней (III–IV) стадии, когда неизбежен процесс активного роста и распространения раковых клеток (метастазов) с током крови в органы и ткани. У 1/3 пациентов диагностируют РПЖ уже с метастатическими очагами заболевания [2, 4, 5]. Наиболее часто метастазы рака простаты обнаруживаются в костной ткани (~80–90% всех локализаций), лимфатических узлах (~10%), печени и легких (~2,5%) — локализациях, недоступных для радикального лечения. Большинство таких пациентов (а их около 60% от числа всех заболевших РПЖ) умирают через 1,5–2 года с момента диагностики болезни [6, 7].

За последние несколько лет в Российской Федерации регистрируют приблизительно 40 тыс. первичных случаев РПЖ в год, из которых по медицинским показаниям только в 30% случаев проводилась брахитерапия с эффективностью 75%. Как следствие, в эффективном лечении метастатического РПЖ потенциально нуждаются порядка 30 тыс. пациентов ежегодно только на территории России [4, 5].

В развитых странах первичная диагностика РПЖ не является проблемой, т.к. широко распространены стандартные маркеры (простатспецифический антиген, ПСА, PSA) и эффективные доступные диагностические методы (гистоморфология, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, КТ). Благодаря ежегодным и масштабным скрининговым программам установлено, что более 90% диагностированных опухолей предстательной железы относится к локализованному раку простаты и только 7% — к метастатическому. Однако обнаружилось, что у многих пациентов с установленным диагнозом локализованного рака простаты впоследствии также развивались метастазы [8].

В России в настоящее время диагностический алгоритм при РПЖ подразумевает определение содержания ПСА в плазме или сыворотке крови, в случае его повышения — выполнение трансректального ультразвукового исследования и мультифокальной биопсии. С учетом того, что основные направления метастазирования РПЖ —

это лимфатические узлы и кости, при подтверждении диагноза проводят магнитно-резонансную томографию (МРТ) с целью оценки стадии распространения опухоли, вовлеченности в процесс регионарных лимфатических узлов, и скинтиграфическое исследование скелета для определения наличия поражения костей. Несмотря на высокую чувствительность существующих методов, до сих пор остается высоким процент ложноотрицательных результатов при определении метастазирования РПЖ, а также сложности при идентификации локальных и отдаленных рецидивов опухоли [4, 5].

Локализованные формы рака простаты можно радикально излечить или перевести в стойкую ремиссию широким спектром методов лечения: от хирургического (трансуретральная резекция, радикальная простатэктомия) до лучевого (дистанционная лучевая терапия, брахитерапия; рис.) [2, 9].

Лечение метастатического рака простаты — сложная и многофакторная клиническая задача. Каждый случай рассматривают индивидуально в зависимости от степени распространенности заболевания, степени злокачественности опухоли и т.п. Множественные метастазы гормонозависимой опухоли некоторое время можно «удерживать» при помощи антигормональной терапии или кастрации. Тем не менее через некоторое время происходит изменение злокачественных клеток, и рост продолжается. В таких случаях прибегают к химио-, лучевой терапии наиболее активно развивающихся очагов. Одиночные мелкие метастазы, обнаруженные на ранних стадиях, можно эффективно вылечить, таким образом достигнув радикального излечения заболевания [2, 3].

361

Диагностика рака предстательной железы

Ранняя диагностика постхирургических рецидивов, а также распространенного метастатического РПЖ и кастрационно-резистентного рака простаты остается нерешенной проблемой. Сложность ранней диагностики метастатических очагов рака простаты приводит к значительному снижению продолжительности жизни паци-

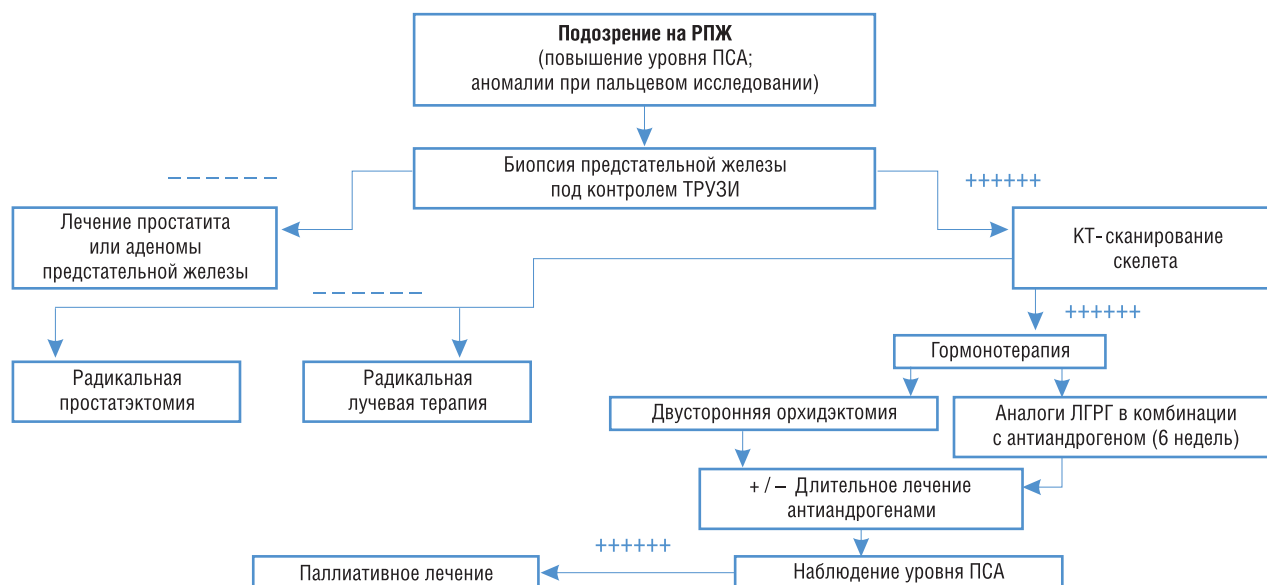


Рис. Лечение локализованного рака предстательной железы (T₁₋₂).

Примечание. РПЖ — рак предстательной железы, ПСА — простатспецифический антиген, ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование, КТ — компьютерная томография, ЛГРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон, (гонадорелин, гонадолиберин).

ентов после проведения первичного лечения по причине возникновения локальных и отдаленных рецидивов. Так, например, несмотря на многочисленные скрининговые программы, в США РПЖ является второй ведущей причиной смерти от рака среди мужчин [1, 10].

Анатомическая визуализация

В настоящее время визуализация метастатического рака предстательной железы с использованием КТ и МРТ является недостаточно надежным методом для диагностики данного заболевания. Вероятность ложного результата по показаниям КТ для пациентов с впервые диагностированным РПЖ и бессимптомным течением заболевания составляет примерно 98%. В диагностике локализованных форм РПЖ чувствительность МРТ с динамическим контрастированием составляет порядка 87% для стадии T₁. Для стадии T₂ диагностическая точность нативной МРТ составляет не более 58%. Кроме того, методы анатомической визуализации (КТ, МРТ,

МР-спектроскопия) имеют низкую чувствительность и специфичность при обнаружении метастатического РПЖ с метастазами в лимфатические узлы и другие мягкие органы и ткани [1, 5, 11].

Метаболическая визуализация

В качестве биомаркера, используемого для ранней диагностики РПЖ, применяют ПСА. ПСА неспецифичен в отношении РПЖ, хотя чем он выше, тем выше вероятность заболевания. При этом дальнейшие исследования показали, что у больных с концентрацией ПСА, близкой к норме, вероятность скрытого РПЖ составляет более 25%.

Неадекватность ПСА в качестве маркера РПЖ обусловила необходимость поиска новых маркеров. Вдобавок к диагностическим маркерам необходимы также прогностические и терапевтические маркеры для предсказания степени тяжести заболевания, выбора тактики лечения и мониторинга ответа на терапию [12].

В табл. представлен список кандидатов в биомаркеры РПЖ и их возможное клиническое применение [13].

Таблица. Кандидаты в биомаркеры и их практическое применение

№ п/п	Потенциальный биомаркер	Назначение
1	ПСМА	Визуализация, терапевтическая мишень
2	Интерлейкин 6	Повышенные концентрации в сыворотке крови на поздних стадиях РПЖ
3	Гепсин	Иммуногистохимическое выявление интраэпителиальной неоплазии и РПЖ
4	Аннексин А ₃	Сниженное образование в тканях РПЖ по результатам иммуногистохимии — прогностический признак риска
5	Е-кадгерин	Сниженная иммуногистохимическая экспрессия при РПЖ коррелирует со стадией сниженной выживаемости
6	<i>GSTP1</i>	Выявление гиперметилирования промотора этого гена для оценки целесообразности биопсии
7	<i>EZY2</i>	Экспрессия гена в тканях РПЖ является предсказательным признаком прогрессии
8	Трансформирующий фактор роста β ₁ (ТФРβ ₁)	Повышение иммуногистохимического окрашивания и содержания в сыворотке крови по мере прогрессии РПЖ и рецидивов по биохимическим признакам
9	TMPRSS2:ERG/ETV1	Выявляются в повышенной концентрации в моче у больных РПЖ и интраэпителиальной неоплазией <i>in situ</i> ; слияние генов можно определить в тканях РПЖ методом флуоресцентной гибридизации <i>in situ</i>
10	uPA/uPAR	Повышенные концентрации в тканях и сыворотке предсказывают биохимические рецидивы и метастазы
11	AMACR	Идентификация РПЖ по аутоантителам; иммуногистохимическое выявление; прогностический признак смертности и рецидивов по биохимическим признакам
12	EPCA/EPCA-2	Иммуногистохимическое выявление РПЖ; сывороточный маркер для дифференциации локального и метастатического РПЖ
13	KLK11	Ранний сывороточный предсказательный признак РПЖ
14	KLK2	Диагностическое и прогностическое предсказание экстракапсулярного распространения опухоли, объема опухоли и рецидивов по биохимическим признакам
15	Пептидный фактор высвобождения прогастрин	Мониторинг больных с метастатическим РПЖ, имеющих нейроэндокринные и независимые от андрогенов фенотипы
16	Хромогранин А	Мониторинг больных с независимым от андрогенов РПЖ с нейроэндокринной дифференциацией на поздних стадиях
17	CRISP-3	Повышенная гистохимическая окрашиваемость ткани простаты у мужчин с сильно трансформированной интраэпителиальной неоплазией; независимый предсказательный признак рецидивов РПЖ
18	PSP94	Предсказательный признак индекса Глисона* и рецидивов по биохимическим признакам после локальной операции
19	PSCA	Иммуногистохимический маркер, коррелирующий с индексом Глисона* — тканевой гистологической классификацией и стадией заболевания; терапевтическая мишень
20	PCA3	Биомаркер РПЖ, определяемый в моче

Примечание. *Индекс Глисона от 2 до 4 — хорошо дифференцированная опухоль (1-я стадия по классификации TNM), от 5 до 6 — средняя степень дифференцировки опухоли (2-я стадия по TNM), 7 — 2–3-я стадии по TNM, от 8 до 10 — 3–4-я стадия по TNM.

В настоящее время наиболее перспективными существующими и разрабатываемыми агентами (биомаркерами) для радионуклидной визуализации РПЖ, которые проходят клинические исследования, являются:

- 2-[¹⁸F]-фтордезоксиглюкоза (ФДГ);
- ¹¹¹In-7E11 антитела (ProstaScint) — российских аналогов препарата нет;
- 16β-[¹⁸F]фтор-5α-дигидротестостерон (¹⁸F-ФДГТ);
- аналоги радиоацетата;
- аналоги радиохолина;
- анти-1-амино-3-[¹⁸F]фторциклобутанкарбоновая кислота (анти-[¹⁸F]ФАЦБК) [14].

ФДГ наиболее широко используют в качестве биомаркера для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) опухолей. Однако применение ФДГ для определения локализации РПЖ, обнаружения местного рецидива после радикальной простатэктомии и дифференциации послеоперационного рубца от местного рецидива показало неясные результаты. По результатам проведенных исследований был сделан вывод, что ФДГ полезно применять для визуализации РПЖ у отдельных групп пациентов с агрессивным протекающим заболеванием [14, 15].

¹⁸F-ФДГ продемонстрировал быстрое и длительное накопление в метастазах РПЖ, однако наблюдалось значительное его накопление в области желудочно-кишечного тракта и печени [15].

Аналоги радиоацетата, как и аналоги радиохолина, используют более общий механизм их захвата опухолью, а именно синтез жирных кислот и фосфолипидов в результате обмена веществ. Именно поэтому аналоги радиоацетата накапливаются в тканях предстательной железы. Неясным остается отношение между интенсивностью накопления ¹¹C-acetate и уровнем ПСА. Аналог радиохолина (¹¹C-choline) показали себя как многообещающие радиофармпрепараты (РФП) для ранней визуализации рака, однако они не являются специфическими для РПЖ. Был описан неспецифический захват ¹¹C-choline гранулоцитами, макрофагами, лимфатическими узлами. Кроме того, обнаружено значительное накопление таких РФП в кишечнике. Не оправдало себя и ПЭТ/КТ-сканирование с ¹⁸F-choline при диагностике РПЖ, поскольку данный РФП не способен обнаруживать малые и микрометастазы (≤7 мм) [1, 8].

Анти-[¹⁸F]ФАЦБК обладает противоопухолевой активностью. В организме человека он показал изначально высокое накопление в печени и поджелудочной железе и медленное, но длительное накопление в мышцах скелета и красном костном мозге. Экскреция РФП с мочой оказалась невысокой, что является преимуществом для визуализации первичного РПЖ. В начальных клинических исследованиях анти-[¹⁸F]ФАЦБК зарекомендовал себя как эффективный РФП в обнаружении первичного и метастатического РПЖ [8, 15].

Простатспецифический мембранный антиген как кандидат в биомаркеры для диагностики и терапии

В качестве РФП для диагностики и лечения РПЖ полезно рассматривать ПСМА, который является мембранным гликопротеином и образуется в высоких концентрациях в эпителиальных клетках здоровых лиц и больных РПЖ. ПСМА в норме обнаруживается в секреторных клетках эпителия простаты, крайне слабо экспрессируется клетками других органов (почки, слюнные железы, тонкий кишечник) и практически не встречается

в доброкачественных новообразованиях предстательной железы. При этом он активно экспрессируется клетками всех гистологических типов РПЖ. Экспрессия ПСМА в клетках простаты при РПЖ в 100–1000 раз выше, чем в других тканях и нормальных клетках простаты. Важно, что интенсивность экспрессии ПСМА увеличивается при распространенном метастатическом РПЖ, и в особенности при кастрационно-резистентном раке простаты. В отличие от ПСА, ПСМА не обнаруживается в крови. Таким образом, ПСМА является идеальным маркером клеток РПЖ и прекрасной целью для радионуклидной визуализации и терапии [11, 13, 15].

Учитывая данный факт, на Западе были разработаны РФП для визуализации РПЖ на основе таргетных соединений, селективно связывающихся с ПСМА на мембране раковых клеток. Первым клиническим коммерческим тестом для визуализации ПСМА стал РФП на основе ¹¹¹In (¹¹¹In-carbomab). Несмотря на хорошие результаты визуализации первичной опухоли, не были получены удовлетворительные данные по визуализации местных и отдаленных метастазов. Кроме того, соединение слабо связывалось с рецептором ПСМА, медленно выводилось из организма и поэтому не обеспечивало достаточные коэффициенты дифференциального накопления и, соответственно, качественную визуализацию метастазов [1, 13, 15].

В дальнейшем были разработаны улучшенные варианты подобного РФП для радиоизотопной диагностики с ¹²³I и терапии с изотопами ¹³¹I, ¹⁷⁷Lu и ⁹⁰Y [11, 16]. Однако, несмотря на лучшие результаты доклинических и пилотных клинических исследований, по сравнению с ¹¹¹In-carbomab, новые РФП не нашли клинического применения, т.к. сохранили недостатки меченых антител: слабое взаимодействие с рецептором ПСМА, высокий фон в крови и долгое время ожидания визуализации.

В 2009 г. были разработаны малые пептидные молекулы-ингибиторы ПСМА (N-[N-[(S)-1,3-дикарбоксипропил]карбамоил]-4-[¹⁸F] метил-L-цистеина [¹⁸F] ДКПКМЦ), отличающиеся высоким селективным сродством к его активному центру. Данные молекулы, меченные изотопом фтора [¹⁸F] ДКПКМЦ, показали удовлетворительные результаты при ПЭТ-диагностике РПЖ в эксперименте [11, 15].

Однако наиболее обнадеживающие результаты были получены двумя группами исследователей (MIP Cambridge, США и DNM Heidelberg, Германия), использовавших новые малые пептидные молекулы, модифицированные мочевиной, отличающиеся наибольшим сродством к ПСМА. На базе этих соединений получены новые РФП для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)/КТ-(¹²³I, ^{99m}Tc, ¹¹¹In), ПЭТ/КТ (¹⁸F, ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu)-исследований и радионуклидной терапии с изотопами ¹³¹I, ¹⁸⁸Re, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y. Отличительной особенностью этих соединений является благоприятная фармакокинетика, высокое и длительное накопление в опухоли и метастазах, быстрое выведение из организма, что обеспечивает высокие значения коэффициента дифференциального накопления (отношение концентрации радиоизотопа в органе-мишени к концентрации радиоизотопа во всем теле) и качественную визуализацию мелких опухолевых очагов [16–18].

После доклинических исследований, показавших высокую диагностическую и терапевтическую эффективность этих РФП, были проведены клинические исследования I и II фазы. Вначале были исследованы РФП, меченные ¹²³I, позволившие диагностировать отдаленные органы и костные метастазы у больных РПЖ в период

1–4 ч после введения. Затем был разработан новый РФП на базе пептидного ингибитора ПСМА, меченного ^{99m}Tc для диагностики и ^{188}Re — для радионуклидной терапии. Результаты исследований I и II фазы показали, что эти РФП быстро «обнаруживают» опухоль и ее метастазы, в т.ч. в лимфатических узлах и скелете, размером менее 1 см [16–18].

В настоящее время проведены доклинические исследования РФП, меченных ^{68}Ga , для ПЭТ/КТ-диагностики и ^{177}Lu — для радиотерапии. В пилотных клинических исследованиях была показана высокая специфичность и чувствительность РФП через 1 ч после введения и способность выявлять мелкие метастазы даже при низком уровне ПСА, что важно для ранней диагностики и выбора тактики лечения. Следует отметить, что в составе указанных РФП используют новые хелаторы, отличные от известных, как для мечения $^{99m}\text{Tc}/^{188}\text{Re}$, так и для $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$. В частности, показано, что неэффективно использовать традиционные MAG-3 и DOTA [8, 16].

Несмотря на то, что в последние годы за рубежом ведется активная работа по созданию простатспецифических РФП, возможности ПСМА для диагностики и терапии все еще находятся в разработке и не используются в клинической практике [19, 20].

В настоящее время в России коллективами ученых из НИЯУ МИФИ, ГНЦ «РФ-ФЭИ им. А.И. Лейпунского», МРНЦ им. А.Ф. Цыба (филиал НМИРЦ), ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина планируется проведение исследований по созданию и внедрению в клиническую практику простатспецифических РФП на основе генераторных радионуклидов ^{99m}Tc , ^{68}Ga и ^{188}Re для ранней ОФЭКТ- и ПЭТ-диагностики, а также для радионуклидной терапии метастатического РПЖ [21, 22].

Создание в Российской Федерации высокотехнологичных простатспецифических РФП обеспечит:

- высокоэффективную доступную диагностику распространенности рака простаты, которую можно будет использовать для индивидуального планирования лечения;
- значительно более эффективный метод системного лечения метастатического рака простаты, чем гормонотерапия и точечная лучевая терапия;
- появление нового рынка медицинских услуг и препаратов;

- импортозамещение зарубежных аналогов, а также конкуренцию с зарубежными производителями благодаря более оптимальному подбору изотопов.

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует о проведении многочисленных исследований по разработке РФП на основе таргетных соединений, селективно связывающихся с ПСМА на мембране раковых клеток для визуализации и лечения РПЖ. В результате поэтапного изучения было показано, что наиболее перспективными РФП оказались малые пептидные молекулы, модифицированные мочевиной, отличающиеся наибольшим сродством к ПСМА. При этом для разработки РФП были использованы разные группы радионуклидов: ^{123}I , ^{99m}Tc , ^{111}In — для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, ^{18}F , ^{68}Ga , ^{64}Cu — для позитрон-эмиссионной томографии, ^{131}I , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{90}Y — для радионуклидной терапии опухолей предстательной железы и их метастазов. Положительной особенностью этих соединений является их благоприятная фармакокинетика в организме: высокое накопление и длительное удержание РФП в опухоли и метастазах, быстрое выведение из организма, что обеспечивает высокие значения коэффициента дифференциального уровня накопления препарата в опухолевой ткани, обеспечивающего качественную визуализацию мелких опухолевых очагов, и снижение лучевых нагрузок на окружающие опухоль органы и ткани.

Из анализа данных литературы также можно сделать вывод о том, что, несмотря на проводимые за рубежом активные исследования по созданию простатспецифических РФП, использование их в клинической практике в настоящее время не разрешено, и возможности этих РФП для диагностики и радионуклидной терапии полностью не исчерпаны.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Пер. с англ. К.А. Ширанова М. 2011. 162 с.
2. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Ивкин Е.В. Новое в гормонотерапии рака предстательной железы. *Практическая онкология*. 2012; 13 (3): 151–155.
3. Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Современные представления о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Практическая онкология*. 2012; 13 (3): 156–165.
4. Корнев И.В. Сцинтиграфия простаты с ^{99m}Tc -технетрилом в ранней добиопсийной диагностике рака предстательной железы. Автореф. дис... канд. мед. наук. Челябинск. 2009. 25 с.
5. Хмара Т.Г. Информативность современных методов диагностики рака предстательной железы. Автореф. дис... канд. мед. наук. Саратов. 2010. 26 с.
6. Apolo A.B., Pandit-Taskar N., Morris M.J. Novel Tracers and Their Development for the Imaging of Metastatic Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* 2008; 49: 2031–2041.
7. Saylor P.J., Mahmood U., Kunawudhi A., Smith M.R., Matthew R.S., Edwin L. Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibition Produces Discordant Changes between ^{99m}Tc -MDP Bone Scans and Other Disease Biomarkers: Analysis of a Phase II Study of Sunitinib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* 2012; 53 (11): 1670–1675. Doi: 10.2967/jnumed.112.105007.
8. Afshar-Oromieh A., Haberkorn U., Schlemmer H.P., Fenchel M., Eder M., Eisenhut M., Hadaschik B.A., Kopp-Schneider A., Röthke M. Comparison of PET imaging with a ^{68}Ga labeled PSMA ligand and ^{18}F choline based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014; 41: 11–20.
9. Воробьев Н.А. Локализованный рак предстательной железы: взгляд радиолога. *Практическая онкология*. 2012; 13 (3): 211–218.
10. Cho S.Y., Gage K.L., Mease R.C., Senthamizhchelvan S., Holt D.P., Jeffrey-Kwanisai A., Endres C.J., Dannals R.F., Sgouros G., Lodge M., Eisenberger M.A., Rodriguez R., Carducci M.A., Rojas C., Slusher B.S., Kozikowski A.P., Pomper M.G.

- Biodistribution, Tumor Detection, and Radiation Dosimetry of 18F DCFBC, a low-molecular-weight Inhibitor of Prostate Specific Membrane Antigen, in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* 2012; 53: 1883–1891. URL: <http://jnm.snmjournals.org/content/53/12/1883.full>
11. Osborne J.R., Akhtar N.H., Vallabhajosula Sh., Anand A., Deh K., Tagawa S.T. Prostate specific membrane antigen based imaging. *Urol. Oncol.* 2013; 31 144–154.
 12. Богомолов О.А., Школьник М.И., Жаринов Г.М. Клиническое и прогностическое значение динамики уровня простат специфического антигена до начала лечения больных раком предстательной железы. Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. *Евразийский онкологический журнал.* 2014. С. 673–674.
 13. Sardana G., Dowell B., Diamandis E.P. Emerging Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Clin. Chemistry.* 2008; 54 (12): 1951–1960.
 14. Jadvar H., Desai B., Ji L., Conti P.S., Dorff T.B., Groshen S., Pinski J. and Quinn D. Baseline 18F — ФДГ PET/CT Parameters as Imaging Biomarkers of Overall Survival in Castrate Resistant Metastatic Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 1195–1201.
 15. Mease R.C., Foss C.A., Pomper M.G. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate specific membrane antigen. *Curr. Top. Med. Chem.* 2013; 13 (8): 951–962.
 16. Hillier S.M., Maresca K.P., Lu G., Merkin R.D., Marquis J.C., Zimmerman C.N., Eckelman W.C., Joyal J.L. and Babich J.W. ^{99m}Tc-Labeled Small Molecule Inhibitors of Prostate Specific Membrane Antigen for Molecular Imaging of Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* 2013; 54: 1369–1376.
 17. Бабич Д.У., Циммерман К., Джоял Дж., Мареска К.П., Лу Г. Заявка на патент № 2011127468/04 от 04.12.2009 (РФ № 2539584) «Комплексы технеция и рения с бис (гетероариллами) и способы их применения». Оpubл. 20.01.2015 г.
 18. Помпер М.Г., Мис Р.Ч., Чен И. Заявка на патент № 2011107752/04 от 31.07.2009 (RU 2 494 096 C2) «Агенты, связывающиеся с PSMA, и их применение». Оpubл. 10.09.2012 г.
 19. Genliang L., Maresca K.P., Hillier S.M., Zimmerman C.N., Eckelman W.C., Joyal J.L., Babich J.W. Synthesis and SAR of ^{99m}Tc/Re-labeled small molecule prostate specific membrane antigen inhibitors with novel polar chelates. *Bioorganic & Med. Chem. Lett.* 2013; 23: 1557–1563.
 20. Носов А.К., Рева С.А., Воробьев А.В. Возможности индивидуализации лекарственного лечения уроонкологических больных. *Практическая онкология.* 2013; 14 (4): 232–238.
 21. German K.E., Vlasova O.P., Nerozin N.A., Kodina G.E., Maruk A.Ya., Petriev V.M., Skvortsov V.G., Epstein N.B., Airapetova N.G. Interdisciplinary consortium collaboration for the development of radiopharmaceutical approach for effective diagnostics and therapy of prostate cancer in Russia. Abstracts of the 8th International Symposium on Technetium and Rhenium: Science and Utilization. September 29th to October 3rd 2014. *France.* P. 191–192.
 22. Власова О.П., Нерозин Н.А., Шаповалов В.В., Дунин А.В., Степченко Д.В., Хамьянов С.В. Медицинские радиоизотопы, радиофармпрепараты и изделия медицинской техники ФГУП «ГНЦ РФ ФЭИ». Состояние и перспективы. Мат-лы междунар. III Форума: «Инновации в медицине: основные проблемы и пути их решения». *Новосибирск: Новосибирский академический центр человека.* 2014. С. 151–158.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Власова Оксана Петровна, кандидат биологических наук, советник по ядерной медицине директора отделения физико-химических технологий ГНЦ «Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского»

Адрес: 249033, Калужская обл., Обнинск, пл. Бондаренко, д. 1, тел.: +7 (484) 399-40-12, e-mail: ovlasova@ippe.ru

Герман Константин Эдуардович, кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии технеция ИФХЭ РАН

Адрес: 119071, Москва, Ленинский пр-т, д. 31, корп. 4, тел.: +7 (495) 335-20-04, e-mail: guerman_k@mail.ru

Крылов Валерий Васильевич, доктор медицинских наук, руководитель отделения радиохирургического лечения открытыми радионуклидами МРНЦ им. А.Ф. Цыба (филиал ФМИЦ им. П.А.Герцена)

Адрес: 249031, Калужская обл., Обнинск, ул. Жукова, д. 10, e-mail: krylov@mrrc.obninsk.ru

Петриев Василий Михайлович, доктор биологических наук, руководитель группы радиофармпрепаратов, ведущий научный сотрудник МРНЦ им. А.Ф. Цыба (филиал ФМИЦ им. П.А. Герцена)

Адрес: 249031, Калужская обл., Обнинск, ул. Жукова, д. 10, e-mail: petriev@mrrc.obninsk.ru

Эпштейн Наталья Борисовна, доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической и радиофармацевтической химии ИАТЭ НИЯУ «МИФИ»

Адрес: 249040, Калужская обл., Обнинск, Студгородок, д. 1, тел.: +7 (484) 397-94-90, доб. 252, e-mail: nbepshtejn@mephi.ru

DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1335

И.Г. Кузнецова¹, Е.Г. Дубовик², Н.С. Дубовик¹, Т.Н. Комаров¹, Ю.В. Медведев¹,
Л.А. Меньшикова¹, С.Е. Северин¹, И.Е. Шохин¹, Т.А. Ярушок¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российская Федерация

Биораспределение полимерной транспортной формы рифабутина

Одним из направлений увеличения эффективности лекарственных средств является создание транспортной системы доставки лекарств в целевой орган. Широко распространенный метод — включение лекарственного вещества в состав биodeградируемого полимера с образованием наноразмерной транспортной формы лекарства. **Цель исследования:** изучить биораспределение по тканям транспортной системы антибиотика рифабутин на основе сополимера молочной и гликолевой кислот, а также сравнить ее с чистой субстанцией рифабутин. **Методы:** препараты вводили перорально, через атравматический металлический зонд в дозе 10 мг/кг. Далее через определенные промежутки времени экспериментальных животных умерщвляли методом дислокации шейных позвонков. Пробоподготовка органов к анализу осуществлялась жидкость-жидкостной экстракцией. Концентрацию действующего вещества измеряли с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. **Результаты:** в исследование включали восьминедельных крыс линии Wistar обоего пола массой 0,22±0,02 кг. Животные были разделены на 2 группы. Исследуемая группа получала антибиотик в полимерной форме, а группа сравнения — субстанцию рифабутин. Через временные интервалы 10 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч, 15 ч, 24 ч после введения препарата производили резекцию печени, легких, селезенки, почек, кишечника, желудка, сердца и мозга, соответственно, и измеряли их массу. В мозге препарат не обнаруживался. В остальных исследуемых тканях рифабутин определялся уже через 10 мин после введения, а максимальная концентрация препарата достигалась в органах спустя 1,5–3,5 ч. Концентрации рифабутин, определяемые в легких, оказались статистически значимо ($p < 0,05$) выше после введения полимерной формы препарата. Коэффициент распределения полимерной формы в печени и легких был максимальным (15,83 и 10,14 мкг/г, соответственно) по сравнению с субстанцией. Минимальное количество (0,02 мкг/г) действующего вещества наблюдали в сердце. **Заключение:** показано, что включение рифабутин в полимерную форму значительно изменяет его локализацию по органам и тканям. Установлено повышенное накопление наноконструкции рифабутин в тканях легких, печени и селезенки.

Ключевые слова: рифабутин, сополимер молочной и гликолевой кислот, высокоэффективная жидкостная хроматография, биораспределение.

(Для цитирования: Кузнецова И.Г., Дубовик Е.Г., Дубовик Н.С., Комаров Т.Н., Медведев Ю.В., Меньшикова Л.А., Северин С.Е., Шохин И.Е., Ярушок Т.А. Биораспределение полимерной транспортной формы рифабутин. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 366–371. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1335)

366

I.G. Kuznetsova¹, E.G. Dubovik², N.S. Dubovik¹, T.N. Komarov¹, Y.V. Medvedev¹,
L.A. Menshikova¹, S.E. Severin¹, I.E. Shohin¹, T.A. Yarushok¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Russian Federation

Biodistribution of Rifabutin Polymeric Transport Form

Background: One way to increase drug efficacy is to provide a drug delivery transport system to the target organ. A widely used method is to incorporate the drug in a biodegradable polymer composition with forming nanosized drug's transport forms. **Objective:** Our aim was to investigate the tissue biodistribution of antibiotic rifabutin transport system based on lactic and glycolic acids copolymer, and to compare it with the pure substance of rifabutin. **Methods:** These substances were administered to two groups of rats intragastrically in the doses of 10 mg/kg. After a certain period of time, the animals were sacrificed by cervical dislocation. Samples preparation for analysis was carried out of the liquid-liquid extraction. Active substance's concentrations were measured by high performance liquid chromatography method. **Results:** The study included 8-week-aged Wistar rats of both sexes weighing 0.22±0.02 kg. Animals were divided into 2 groups. The study group received polymer form of antibiotic, and the comparison group received substance of rifabutin. In intervals of 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 7 h, 15 h, 24 h after drug administration liver, lung, spleen, kidney, intestines, stomach, heart and brain were resected respectively. Organs were measured by their weight. The drug was not detected in the brain. Rifabutin was determined in other examined tissues within 10 minutes and the maximum drug concentration in organs was fixed in 1.5–3.5 hours after administration. The rifabutin concentrations defined in the lungs were significantly higher in polymer form ($p < 0.05$). The polymer form's distribution coefficient was higher in the liver and lungs (15.83 and 10.14 µg/g respectively) in comparison with the substance one. The minimum amount of the active ingredient was observed in the heart (0.02 µg/g). **Conclusion:** It is shown that the inclusion of the drug in a polymeric form substantially alters its localization in organs and tissues. Extensive biodistribution nanorifabutin in lung tissue, liver and spleen is established.

Key words: rifabutin, polylactide-co-glycolide, high performance liquid chromatography, biodistribution.

(For citation: Kuznetsova I.G., Dubovik E.G., Dubovik N.S., Komarov T.N., Medvedev Y.V., Menshikova L.A., Severin S.E., Shohin I.E., Yarushok T.A. Biodistribution of Rifabutin Polymeric Transport Form *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 366–371. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1335)

Обоснование

Рифабутин, химически модифицированное производное рифамицина S, является мощным антибиотиком широкого спектра действия. Рифабутин активен в отношении микобактерий туберкулеза, в т.ч. и рифампицину-стойчивых штаммов, поэтому его применяют для лечения туберкулеза в сочетании с другими препаратами. Антибиотик также используют в составе комплексной терапии для эрадикации *Helicobacter pylori*, при гемофильной инфекции, инфекциях мягких тканей, лечении менингита, пневмонии, хламидиоза, лепры и т.д. [1].

Недостаток рифабутина заключается в его низкой растворимости. Другое отрицательное свойств рифабутина — его плохая всасываемость при приеме внутрь. Рифабутин обладает низкой селективностью действия, и при введении антибиотика больным лишь небольшая его доза попадает в клетку-мишень. Особенно сильное снижение эффективности лечения наблюдается при внутриклеточной локализации возбудителей инфекционных заболеваний [2]. Существенная часть введенной дозы рифабутина метаболизируется в организме и экскретируется, не успев оказать терапевтического воздействия на клетки-мишени. По этой причине в долгосрочной терапии рифабутином возникает множество нежелательных явлений, самыми частыми из которых являются кожные аллергические реакции, эозинофилия, тошнота, рвота, увеличение активности печеночных ферментов, головная боль, боль в суставах, канальцевый некроз, расстройство зрения и кроветворения [3]. Способность транспортных систем на основе биodeградируемых полимеров обеспечивать доставку лекарственных препаратов внутрь клетки делает их перспективными носителями для доставки рифабутина к органу-мишени. В случае внутриклеточных инфекций полимерные формы облегчают проникновение лекарственных препаратов внутрь клетки. Кроме того, полимерные частицы существенно увеличивают биодоступность лекарственных веществ при различных путях введения [4]. Поскольку введение рифабутина в состав полимерной формы приводит к изменению его свойств, необходимо изучить изменения в его распределении по органам и тканям во времени.

Целью нашего исследования было изучение распределения в тканях субстанции рифабутина и частиц на основе сополимера молочной и гликолевой кислот, содержащих рифабутин.

Методы

Дизайн исследования

Исследование по биораспределению выполнено с помощью параллельного дизайна согласно методическим руководствам и нормативным документам, правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации, согласованным с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей. Животные были разделены на 2 группы. Опытная группа получала полимерную транспортную форму рифабутина, группа сравнения — субстанцию рифабутина. Препараты вводили перорально, через атравматический металлический зонд, в дозе 10 мг/кг.

Критерии соответствия

В исследование включали здоровых крыс линии Wistar обоего пола в возрасте 8 нед.

Условия проведения

Животных содержали в стандартных условиях вивария на полусинтетическом рационе, пищевая и биологическая ценность которого полностью удовлетворяла их физиологические потребности. Доступ к пище и воде не ограничивали. Все животные до начала эксперимента находились на карантине не менее 14 сут. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние) [5]. После введения препаратов через определенные промежутки времени животных умерщвляли методом дислокации шейных позвонков.

Продолжительность исследования

Исследовалась однократная доза рифабутина 10 мг/кг. В качестве конечных временных точек для резекции органов были выбраны интервалы 10 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 7 ч, 15 ч, 24 ч после введения препаратов.

Описание медицинского вмешательства

Исследуемой группе животных вводили полимерную транспортную форму рифабутина, выполненную по методике, описанной ниже. Полимерные частицы получали методом преципитации непосредственно перед применением препарата путем смешения концентрата с водным раствором до конечной концентрации диметилсульфоксида 5–10%. Для получения концентрата в трехгорлую стеклянную колбу при 20–25 °С последовательно загружали ингредиенты, приведенные в табл. 1.

Смесь перемешивали и нагревали на колбонагревателе при 50–60 °С до полного растворения твердой фазы, после чего охлаждали до комнатной температуры в течение 20–30 мин [6].

Исходы исследования

Достижением исхода исследования считалось определение концентрации рифабутина в легких, печени, селезенке, кишечнике, желудке, почках, сердце.

Методы регистрации исходов

Пробоподготовку органов к анализу осуществляли посредством жидкость-жидкостной экстракции. Для проведения пробоподготовки навеску органа измельчали и гомогенизировали с 5 мл фосфатного буфера (0,1 М, рН = 7,4). До анализа гомогенат хранился при температуре от -45 до -50 °С. Непосредственно перед анализом образцы гомогената размораживали, встряхивали на орбитальном шейкере в течение 10 мин. К 400 мкл гомогената добавляли 0,02% бутилгидрокситолуол в 200 мкл ацетонитрила для стабилизации рифабутина, затем интенсивно перемешивали на вортексе в течение 30 с. Рифабутин экстрагировали из полученной смеси 2 мл раствора дихлорметана и н-гексана (1:1). Далее пробы центрифугировали в течение 10 мин с частотой 13 000 об./мин.

Таблица 1. Состав полимерной формы рифабутина

Наименование компонента	% масс.
Рифабутин	2,95÷3,05
Сополимер молочной и гликолевой кислот 50/50	2,95÷3,05
D-маннит	2,95÷3,05
Полисорбат 80	0,95÷1,00
Диметилсульфоксид	Остальное

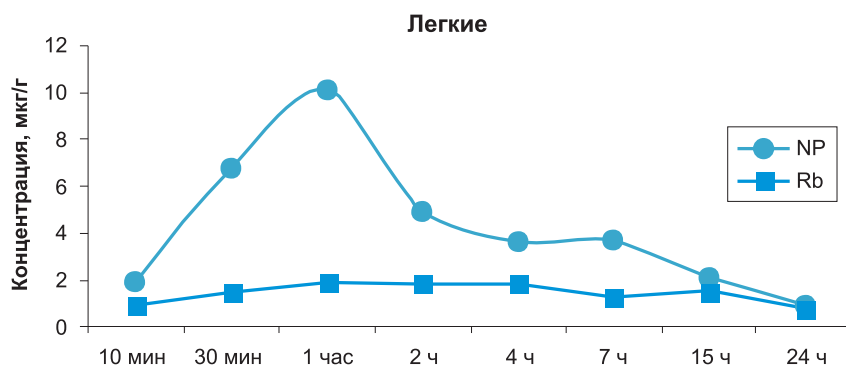


Рис. 1. Концентрации полимерной формы рифабутина (NP) и субстанции рифабутина (Rb) в легких крыс при пероральном введении.

Органический слой отделяли. Процедуру экстракции повторяли еще раз. Объединенные фракции органического слоя переносили в пробирки для испарителя и упаривали под током азота при 43 °С досуха в испарителе Thermo Reacti-Therm (США) [7]. Получившийся сухой остаток перерастворяли в 400 мкл ацетонитрила и переносили надосадочную жидкость в хроматографические пробирки.

Хроматографический анализ образцов проводили на жидкостном хроматографе Agilent серии 1200 Infinity с фотодиодматричным детектором (Agilent Technologies, США), оснащенном бинарным насосом, автосамплером, предколонкой, термостатом колонок. Данные обрабатывали при помощи программного обеспечения ChemStation (Agilent Technologies, США). Хроматографическое разделение проводили на хроматографической колонке Zorbax Eclipse Plus C18 4,6×150 мм, 5 мкм (США) с предколонкой Zorbax Eclipse Plus C18 4,6×12,5 мм, 5 мкм (США) при 40 °С. В качестве подвижной фазы использовали 0,05 М ацетатный буферный раствор с рН 4,5 — ацетонитрил 52:48. Скорость потока подвижной фазы составила 1 мл/мин, объем вводимой пробы — 5 мкл. Детекцию производили при длине волны 278,0±4,0 нм с записью спектра в диапазоне 200–400 нм. Время хроматографирования одной пробы составило 10 мин, время выхода рифабутина — около 6,3 мин.

Для пробоподготовки использовали шейкер типа вортекс Heidolph Reax Top (Германия), шейкер Biosan (Латвия), центрифугу Thermo Scientific SL16 (Германия); взятие навески осуществляли при помощи весов A&D GR-200 (Япония); реактивы и биоматериал дозировали с использованием дозаторов Ленпипет Лайт (Россия) объемом 100–1000, 20–200 и 10–100 мкл.

В работе применяли следующие реактивы: субстанция рифабутина (Taizhou Tianrui Chempharm Co., Ltd, Китай); сополимер молочной и гликолевой кислот (polylactide-co-glycolide, PLGA, 50/50, Lactel, США); D-маннит (Sigma-Aldrich, США), диметилсульфоксид (Riedel-de Haen, Германия), бутилгидрокситолуол (химически чистый, Scharlau, Испания), ацетонитрил (Scharlau, Испания), гексан (Scharlau, Испания), дихлорметан (Scharlau, Испания), воду очищенную.

Стандартные растворы хранили в холодильнике при температуре 2–8 °С. Исходный раствор рифабутина готовили путем растворения навески стандарта в метаноле и хранили в фармацевтическом холодильнике при температуре 2–8 °С. Рабочие стандартные растворы готовили путем разведения исходного стандартного раствора метанолом.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA v. 8.0 (StatSoft, Inc, США) и Excel (Microsoft, США) для персонального компьютера. Достоверность измерений оценивали при помощи t-теста Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и соответствующих им стандартных ошибок среднего (m).

Результаты

Объект исследования

Исследование проводили на 120 здоровых восьминедельных крысах линии Wistar обоего пола массой 0,22±0,02 кг.

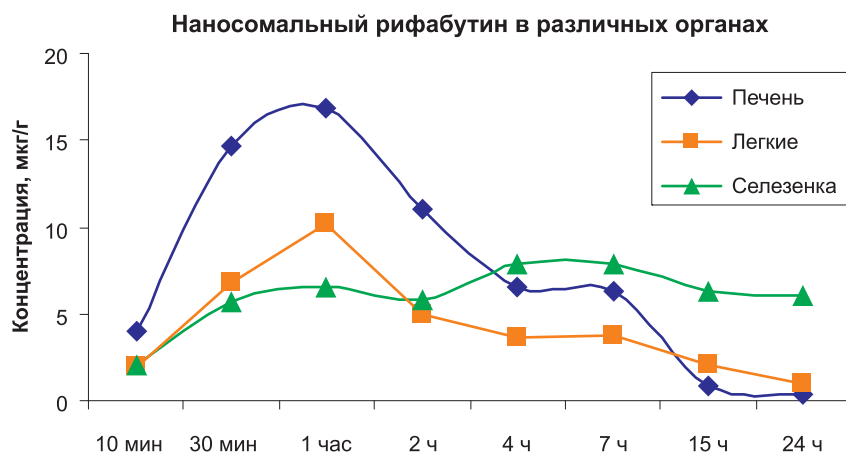


Рис. 2. Концентрации полимерной формы рифабутина в различных органах крыс при пероральном введении.

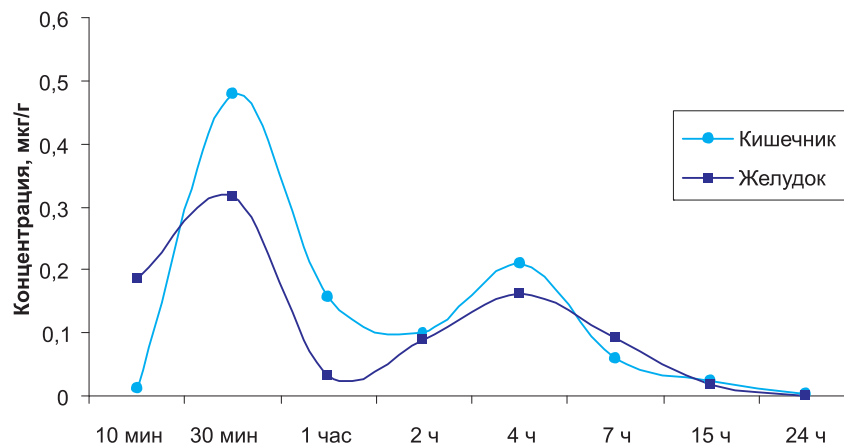


Рис. 3. Концентрации полимерной формы рифабутин в желудке и кишечнике крыс при пероральном введении.

Основные результаты исследования

Для оценки биорапределения по тканям транспортную форму рифабутин на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (NP) и субстанцию рифабутин (Rb) вводили экспериментальным животным перорально в дозе 10 мг/кг.

На рис. 1 заметно типичное для частиц накопление в легких, обусловленное их захватом макрофагами легких [8].

Содержание рифабутин в печени и селезенке в случае введения полимерной композиции также увеличено, что обусловлено захватом частиц клетками ретикулоэндотелиальной системы и их поступлением в печень и селезенку (рис. 2) [9].

При пероральном приеме максимальная концентрация полимерной композиции рифабутин в желудочно-кишечном тракте достигалась через 30 мин после введения. Через 4 ч после введения полимерной формы

рифабутин в желудке и кишечнике наблюдали второй, менее выраженный, подъем концентрации рифабутин (рис. 3).

Результаты нашего исследования показали снижение концентрации рифабутин в почках в случае введения его наносомальной формы (рис. 4).

Также заметно уменьшение содержания рифабутин в сердце в случае введения полимерной формы (рис. 5).

Максимальная концентрация действующего вещества в органах достигается достаточно быстро, о чем свидетельствуют значения T_{max} . Наибольшее накопление препарата обнаружено в печени и легких, наименьшее — в сердце. Определяемые в органах концентрации рифабутин в полимерной форме представлены в табл. 2.

Обсуждение

Сравнение профилей распределения лекарственного вещества в составе полимерного носителя и в форме субстанции является важным этапом разработки полимерных систем доставки действующих веществ и оценки их будущей эффективности. Транспортная форма рифабутин на основе сополимера молочной и гликолевой кислот хорошо проникает в сильно васкуляризованные органы. Попадая в кровоток, полимерные частицы быстро адсорбируют белки плазмы, в т.ч. опсонизируются компонентами системы комплемента. Опсонизированные частицы распознаются и захватываются ретикулоэндотелиальной системой, макрофагами печени, селезенки, альвеолярными макрофагами. Основная роль в процессе захвата и метаболизма принадлежит купферовским клеткам печени. Захват частиц макрофагами происходит путем эндо- и фагоцитоза. В результате внутриклеточная

Таблица 2. Максимальная концентрация (C_{max}) полимерной формы рифабутин в органах и время ее достижения (T_{max})

Орган	C_{max} , мкг/г	T_{max} , ч
Легкие	10,1437±0,0002	0,91±0,004
Печень	15,8321±0,0049	1,7±0,02
Селезенка	7,8895±0,0487	4,0±0,01
Кишечник	0,4794±0,0312	0,5±0,02
Желудок	0,3175±0,002	0,67±0,03
Почки	0,0956±0,068	1,14±0,02
Сердце	0,0152±0,0001	0,58±0,01

Почки

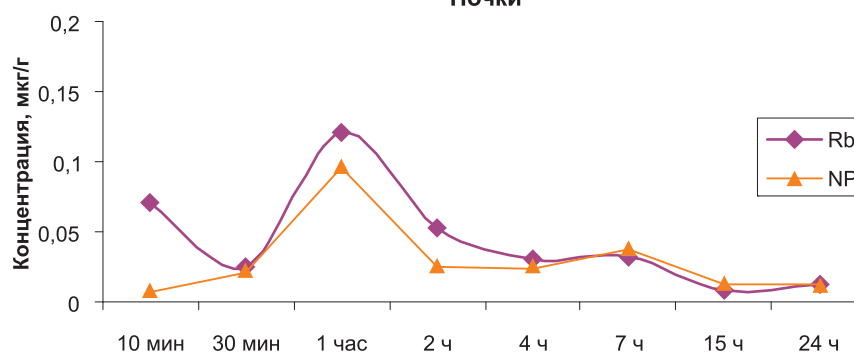


Рис. 4. Концентрации полимерной формы рифабутин (NP) и субстанции рифабутин (Rb) в почках крыс при пероральном введении.

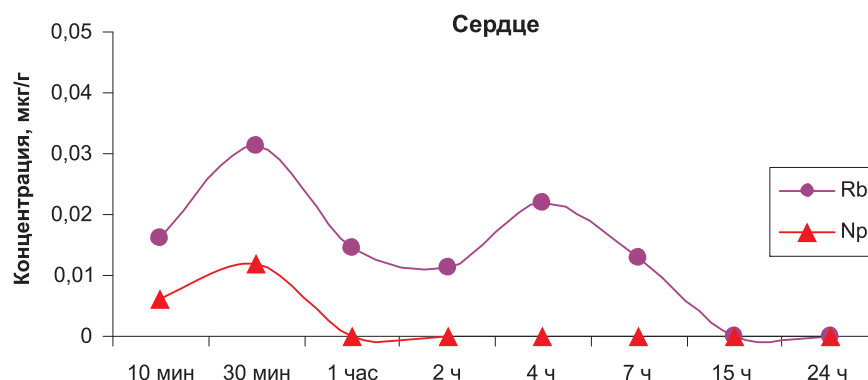


Рис. 5. Концентрации полимерной формы рифабутина (NP) и субстанции рифабутина (Rb) в сердце крыс при пероральном введении.

концентрация после введения лекарственного вещества в составе полимерных частиц в несколько раз превышает концентрацию, достигаемую при введении препарата в стандартной форме. Этим объясняется высокая эффективность антибиотиков в составе полимерных частиц при лечении инфекций, локализованных внутри макрофагов [10].

Все полученные нами кривые биораспределения рифабутина в полимерной форме значительно отличаются от кривых чистой субстанции ($p < 0,05$).

370

Эффективность абсорбции и транспорта полимерных частиц через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта определяется способностью этих частиц прилипать к стенкам желудочно-кишечного тракта (биоадгезивные свойства). Использование полимерных систем особенно эффективно при использовании труднорастворимых веществ с низкой биодоступностью, как в случае с рифабутином. При пероральном введении рифабутина в составе полимерных частиц увеличивается абсолютная биодоступность, а максимальная концентрация препарата в плазме достигается быстрее.

Важным аспектом рифабутина является его биораспределение в почках. Применение рифабутина сопряжено с развитием нефропатии [11]. Поскольку максимальная концентрация полимерной формы рифабутина ниже максимальной концентрации при применении субстанции, то использование препарата в таком виде способно снизить его нефротоксическое воздействие

[12]. Таким же образом можно снизить кардиотоксичность рифабутина.

Заключение

Применение полимерной транспортной системы позволяет оптимизировать биораспределение антибиотика рифабутина. В исследовании установлено повышенное накопление полимерной композиции рифабутина в тканях легких, печени и селезенки. Поскольку частицы эффективно захватываются легочными макрофагами, полимерная форма рифабутина может использоваться для терапии внутриклеточно расположенных патогенов. Такой подход позволит увеличить эффективность лечения тяжелых бактериальных респираторных заболеваний, например туберкулеза легких. При этом снизится вероятность развития нежелательных явлений, поскольку происходит накопление действующего вещества в целевых клетках и снижается концентрация в периферических тканях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kunin С.М. Antimicrobial activity of rifabutin. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22 (Suppl. 1): 3–14.
2. Chaisson R.E. Potential role of rifabutin in prophylaxis for tuberculosis and infections due to multiple opportunistic pathogens. *Clin. Infect. Diseases.* 1996; 22: 61–69.
3. Griffith D.E. Risk-Benefit Assessment of Therapies for Mycobacterium avium Complex Infections. *Drug Safety.* 1999; 21 (2): 137–152.
4. Kulkarni P.R., Yadav J.D., Vaidya K.A. Liposomes: a novel drug delivery system. *Int. J. Curr. Pharmaceutic. Res.* 2011; 3 (2): 10–18.
5. Приказ МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Правила лабораторной практики». Доступно на: URL: <http://www.rg.ru/2010/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html> (дата обращения: 05.03.2015).
6. Кузнецова И.Г., Северин С.Е. Использование сополимера молочной и гликолевой кислот для получения наноразмерных лекарственных форм. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2013; 4: 30–37.
7. Kaur J., Muttli P., Verma R.K., Kumar K., Yadav A.B., Sharma R., Misra A. A hand-held apparatus for «nose-only» exposure of mice to inhalable microparticles as a dry powder inhalation targeting lung and airway macrophages. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2008; 7 (4–5): 351.
8. Verma R.K., Kaur J., Kumar K., Yadav A.B., Misra A. Intracellular time course, pharmacokinetics, and biodistribution of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52 (9): 3195–3201.
9. Kumar V.R., Mukker J.K., Singh R.S., Kumar K., Verma P.R., Misra A. Partial biodistribution and pharmacokinetics of isoniazid and rifabutin following pulmonary delivery of inhalable microparticles to rhesus macaques. *Mol. Pharm.* 2012; 2; 9 (4): 1011–1016.
10. Koudriakova T., Iatsimirskaia E., Tulebaev S., Spetie D., Utkin I., Mullet D., Thompson T., Vouros P., Gerber N. *In vivo* disposition and metabolism by liver and enterocyte microsomes of the antitubercular drug rifabutin in rats. *J. Pharm. Exp. Ther.* 1996; 279 (3): 1300–1309.

11. Card J.W., Zeldin D.C., Bonner J.C., Nestmann E.R. Pulmonary applications and toxicity of engineered nanoparticles. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008; 295: 400–411.
12. Benedetti M.S. Inducing properties of rifabutin and effects on the pharmacokinetics and metabolism of concomitant drugs. *Pharm. Res.* 1995; 32 (4): 177–187.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кузнецова Ирина Геннадьевна, старший преподаватель кафедры биологической химии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, доб. 3145, **e-mail:** irinal105@rambler.ru

Дубовик Екатерина Геннадьевна, аспирант кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Адрес: 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, **тел.:** +7 (495) 939-10-00, доб. 2401, **e-mail:** dubovik@mail.ru

Дубовик Наталья Сергеевна, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, доб. 1636, **e-mail:** berezanatawa@yandex.ru

Комаров Тимофей Николаевич, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 128-57-00, **e-mail:** t.n.komarov@yandex.ru

Медведев Юрий Владимирович, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 128-57-00, **e-mail:** y125195@yandex.ru

Меньшикова Лилия Андреевна, аспирант кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 128-57-00, **e-mail:** lily-chka@mail.ru

Северин Сергей Евгеньевич, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой биологической химии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (499) 613-23-20, **e-mail:** sergsev@inbox.ru

Шохин Игорь Евгеньевич, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 128-57-00, **e-mail:** sovdep2007@yandex.ru

Ярушок Татьяна Александровна, кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармацевтической химии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 128-57-00, **e-mail:** doctormarmalade@mail.ru

П.В. Лужнов², Д.М. Шамаев², Е.Н. Иомдина¹, Е.П. Тарутта¹,
Г.А. Маркосян¹, Л.А. Шамкина², А.А. Сианосян¹

¹ Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Российская Федерация

² Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана, Российская Федерация

Транспальпебральная тетраполярная реоофтальмография в задачах оценки параметров системы кровообращения глаза

Количественное определение показателей гемодинамики глаза является важным критерием офтальмологической диагностики. Исследования гемодинамики глаза необходимы для ранней диагностики таких широко распространенных заболеваний, как миопия, глаукома, диабетическая ретинопатия и др. Оценка динамики показателей кровотока также существенна для определения эффективности проводимого лечения. **Цель исследования:** изучить адекватность оценки гемодинамики глаза методом транспальпебральной реоофтальмографии с использованием тетраполярной системы отведения сигнала у пациентов с различной клинической рефракцией. **Методы:** проведено сравнительное исследование. Все тесты выполняли транспальпебрально, с помощью специально разработанной тетраполярной системы отведений. Регистрацию реоофтальмографических сигналов длительностью 20 с осуществляли в положении лежа, затем производили расчет диагностических показателей гемодинамики глаза. **Результаты:** представлены результаты обследования 76 детей, подростков и лиц молодого возраста от 5 до 22 лет (средний возраст $13,0 \pm 1,1$ года), из них 32 пациента — с миопией слабой степени (62 реоофтальмографических записи), 23 пациента — с миопией средней степени (23 реоофтальмографических записи), 5 — с миопией высокой степени (12 реоофтальмографических записей). 16 пациентов с гиперметропией слабой степени (51 реоофтальмографическая запись) составили группу контроля. Установлено, что основные различия показателей реоофтальмографии в исследуемых группах касаются реографического индекса, который в группе контроля составил $58,1 \pm 4,1$ мОм. По мере усиления рефракции этот показатель достоверно снижался: от $47,8 \pm 3,2$ мОм при миопии слабой степени до $34,0 \pm 2,5$ мОм при высокой миопии ($p = 0,050$), что говорит о дефиците кровоснабжения миопических глаз. **Заключение:** предложенная транспальпебральная реоофтальмографическая методика отличается высокой информативностью и достаточной точностью, позволяющей объективно оценивать состояние кровоснабжения глаза. Используемые диагностические показатели реоофтальмографии зависят от фазы дыхания, что согласуется с известными физиологическими закономерностями. Предложенная методика удобна в применении и не требует контакта с глазной поверхностью, что особенно важно в педиатрической практике.

Ключевые слова: реоофтальмография транспальпебральная, кровообращение глаза, миопия, диагностика.

(Для цитирования: Лужнов П.В., Шамаев Д.М., Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Шамкина Л.А., Сианосян А.А. Транспальпебральная тетраполярная реоофтальмография в задачах оценки параметров системы кровообращения глаза. Вестник РАМН. 2015; 70 (3): 372–377. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1336)

Обоснование

Показатели гемодинамики глаза — важный критерий диагностики различных глазных болезней. При таких тяжелых заболеваниях, как диабетическая ретинопатия,

глаукома, окклюзия сосудов сетчатки, прогрессирующая и осложненная миопия и ряде других, исследование гемодинамики глаза позволяет не только получать новые данные, касающиеся патогенеза данных состояний, но и дает возможность проводить раннюю диагностику па-

P.V. Luzhnov², D.M. Shamaev², E.N. Iomdina¹, E.P. Tarutta¹,
G.A. Markosyan¹, L.A. Shamkina², A.A. Sianosyan¹

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russian Federation

² Bauman Moscow State Technical University, Russian Federation

Transpalpebral Tetrapolar Reoophthalmography in the Assessment of Parameters of the Eye Blood Circulatory System

Background: Quantitative assessment of hemodynamic parameters is an important element of ophthalmic diagnostics especially in early detection of myopia, glaucoma, diabetic retinopathy. The assessment of hemodynamic changes is essential in evaluating of the efficiency of treatment. **Objective:** Our aim was to determine the adequate of eye hemodynamics assessment using reoophthalmography in patients with various clinical refractions. **Methods:** A controlled study was carried out. All tests were performed using transpalpebral tetrapolar method. Signal registration lasted for 20 seconds in the supine position, and then the diagnostic parameters were calculated. **Results:** We present the results of examination of 76 patients aged 5 to 22 years (average age 13.0 ± 1.1). 32 patients had low myopia (62 reoophthalmography records), 23 patients had moderate myopia (42 records) and 5 patients had high myopia (12 records). The control group was composed of 16 patients. The main differences were found in the rheographic index, which is equal to 58.1 ± 4.1 mOhm in the control group. It is significantly reducing with refraction increase, from 47.8 ± 3.2 mOhm in low myopia to 34.0 ± 2.5 mOhm in high myopia ($p = 0.050$). This is an evidence of blood supply deficiency in the myopic eyes. **Conclusion:** Rheographic index was shown to differ in different breathing phases, which agrees with the known physiological regularities. The proposed method is highly informative and sufficiently accurate what allows assessing the eye blood supply state objectively. It is easy to apply and requires no contact with the eye surface, which is especially important in pediatric practice.

Key words: transpalpebral reoophthalmography, eye hemodynamic, myopia, diagnosing.

(For citation: Luzhnov P.V., Shamaev D.M., Iomdina E.N., Tarutta E.P., Markosyan G.A., Shamkina L.A., Sianosyan A.A. Transpalpebral Tetrapolar Reoophthalmography in the Assessment of Parameters of the Eye Blood Circulatory System. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70 (3): 372–377. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1336)

тологического процесса [1–3]. Оценка динамики этих показателей может быть также полезна для оценки эффективности лечения.

Для исследования гемодинамики глаза используют различные методы, в т.ч. метод реоофтальмографии (РОГ) [4]. РОГ — контактный метод, основанный на регистрации изменения импеданса при прохождении через ткани глаза электрического тока высокой частоты. Классическая методика РОГ предполагает установку электродов, например, конструкции Чибирене, представляющей собой стеклянную чашечку, в которой закреплена пара серебряных электродов полукруглой формы; их фиксация осуществляется присоской, создающей давление порядка 3–5 мм рт.ст. Электроды устанавливаются непосредственно на поверхность глаза прилибально [5], что обуславливает необходимость анестезии конъюнктивы при проведении исследования, может вызывать искажение показателей гемодинамики, повышает риск занесения инфекции или повреждения тканей глазного яблока.

Согласно данным литературы, методика транспальпебральной РОГ (ТП РОГ) с применением биполярной системы отведения сигнала применялась уже в середине прошлого века, но ввиду отсутствия модели проводимого исследования и неоднозначности получаемых результатов от нее отказались. Количественные показатели кровотока, полученные с использованием классической биполярной методики, у разных авторов различаются (табл. 1). Более того, в соответствующих источниках отсутствует информация о технических характеристиках исследований и, в частности, о площади используемых электродов и параметрах зондирующего тока, что существенно влияет на получаемые результаты и уменьшает возможность их сопоставления.

Для устранения этих недостатков была предложена методика РОГ, при которой электроды накладываются

транспальпебрально (на закрытое веко), а для повышения точности исследований вместо существующей биполярной методики, предусматривающей применение электродов конструкции Чибирене, осуществляется наложение электродов по тетраполярной методике. Последняя, помимо прочего, позволяет провести математическое моделирование и учесть особенности анатомического строения сосудистого русла глазного яблока, что дополнительно повышает точность измерений [12].

На основании результатов моделирования была разработана электродная система отведения, учитывающая вышеперечисленные требования [13]. Ввиду необходимости контроля места расположения электродов, силы их прижатия к веку и возможности их адекватной установки на поверхность века у пациентов с различными антропометрическими характеристиками, была разработана также система крепления электродов при транспальпебральной РОГ.

Целью нашего исследования было изучить адекватность оценки гемодинамики глаза методом транспальпебральной реоофтальмографии с использованием тетраполярной системы отведения сигнала у пациентов с различной клинической рефракцией.

Методы

Дизайн исследования

Проведено сравнительное исследование.

Критерии соответствия

В ходе исследования отбирали пациентов с различной рефракцией (от +0,75 до 9,0 дптр.) в возрасте от 5 до 25 лет. Критериями исключения служили сопутствующие заболевания, нарушающие кровообращение и/или нормальную геометрию глаза (например, косоглазие).

Таблица 1. Реографический индекс, полученный с использованием классической биполярной методики реоофтальмографии различными авторами

Источник литературы	Возрастная группа, лет, M ± SD	Тип нейроваскулярной реакции	Число обследованных	Реографический индекс, отн.ед., M ± SD
Лазаренко [5]	13,0±1,0	Нормотонический Гипертонический Гипотонический	Нет данных	2,96±0,17 2,43±0,19 2,94±0,10
	18,0±2,0	Нормотонический Гипертонический Гипотонический	Нет данных	2,76±0,16 2,50±0,18 1,08±1,08
	28,0±7,0	Нормотонический Гипертонический Гипотонический	Нет данных	3,16±0,21 2,70±0,05 2,95±0,05
	48,0±12,0	Нормотонический Гипертонический Гипотонический	Нет данных	3,01±0,09 2,59±0,03 3,00±0,04
Чибирене [6]	10,5±4,5	Не указан	29	3,81±0,38
	18,0±2,0		21	5,88±0,41
	25,5±8,5		20	3,76±0,36
	35,5±4,5		20	3,46±0,34
	45,5±4,5		20	2,98±0,20
Козлов и др. [7]	24,4±10,5	Не указан	70	2,50±0,60
Хадикова [8]	27,0±13,5	Не указан	30	2,80±0,20
	64,0±14,0		32	2,00±0,13
Миронова и др. [9]	54,5±14,5	Не указан	43	3,38±0,15
Поплавская и др. [10]	60,0±15,0	Не указан	128	1,78±0,07
Каданцева [11]	20,9 ±0,6	Нормотонический Гипертонический Гипотонический	53	2,93±0,09
			42	2,35±0,07
			25	1,74±0,11

Условия проведения

Исследование проведено на базе отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось на протяжении 10 мес.

Описание исследования гемодинамики

Регистрацию реоофтальмографических сигналов осуществляли с применением реографа и тетраполярной системы отведений, конструкция которой позволяет использовать ее транспальпебрально. В основе конструкции лежат 4 многозарядных электрода, которые закреплены на полужестком основании. Для их позиционирования и крепления на голове пациента, а также обеспечения необходимого усилия прижатия к веку использовали специально разработанный трикотажный шлем, геометрию которого можно корректировать с учетом индивидуальных анатомических особенностей. Во время исследования пациент находился в горизонтальном положении, глаза закрыты, система отведения устанавливалась на исследуемый глаз и фиксировалась трикотажным шлемом. Для уменьшения артефактов в регистрируемом сигнале, возникающих из-за произвольных движений при перемещении взгляда, второй глаз рекомендуется оставлять открытым, чтобы у пациента была возможность фиксировать взгляд перед собой.

Исходы исследования

Основным исходом исследования была оценка информативности показателей гемодинамики, получаемых методом ТП РОГ.

Дополнительным исходом исследования явилась оценка изменений показателей гемодинамики глаза, рассчитанных по сигналу ТП РОГ, в зависимости от фазы дыха-

ния пациента. Эти данные необходимы для более точного определения диагностических показателей реоофтальмограммы, в т.ч. с учетом фазы дыхания.

Методы регистрации исходов

Клиническую рефракцию определяли по стандартным методикам с использованием авторефрактометрии в естественных условиях и в условиях циклоплегии. Регистрацию РОГ-сигналов проводили при помощи реографа, данные с которого передавались на персональный компьютер, а затем обрабатывались при помощи специализированного программного обеспечения в автоматизированном режиме.

При анализе сигналов РОГ рассчитывали ряд основных параметров реоофтальмограммы [14–16]:

- реографический индекс (РИ), отображающий величину систолического притока крови и зависящий как от величины ударного выброса, так и от тонуса сосудов (МОм);
- период максимального наполнения (ПМН), увеличивающийся при повышении тонуса и снижении эластичности сосудов (с);
- показатель модуля упругости (ПМУ), характеризующий структурные свойства сосудистых стенок, их эластичность и тонус (с).

Зарегистрированные сигналы РОГ подвергали фильтрации, затем по ним проводили определение кардиоинтервалов на выбранном участке записи. Для этого применяли фильтр скользящего среднего. Началу каждого кардиоинтервала соответствует крутой восходящий участок реографической кривой, отображающий изменение кровенаполнения сосудов во время фазы систолы. После вершины кардиоинтервала следует более пологая диастолическая часть кривой. Скорость кровенаполнения во время систолы максимальна, первая производная от реографической кривой также достигает на данном участке

374

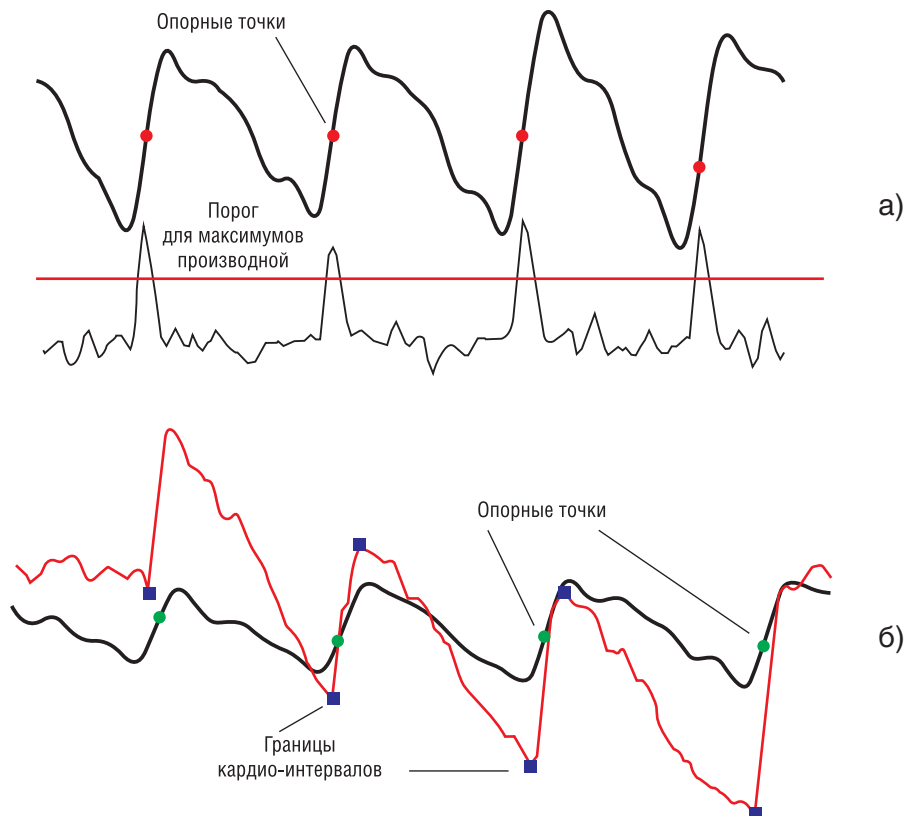


Рис. 1. Определение кардиоинтервалов на сигнале реоофтальмографии.

Примечание. а — нахождение опорных точек, б — выделение экстремумов.

максимального значения. Эту особенность реограммы использовали для выделения кардиоинтервалов. Затем определяли точки с локальными максимумами производной (опорные точки), которые использовали в качестве опорных для нахождения границ и вершин реоциклов на исходной реографической кривой. Началом кардиоинтервала считали первый минимум, предшествующий опорной точке, вершине соответствовал первый максимум, следующий после опорной точки. Определение границ кардиоинтервала продемонстрировано на рис. 1.

Поскольку спектры сигнала дыхания и кардиосигнала существенно перекрываются, обычные линейные фильтры с фиксированными параметрами неэффективны, и их применение часто приводит к искажению как реографического сигнала, так и дыхательной волны. В данной работе в качестве фильтра использовали сглаживающий кубический сплайн (метод сглаживания с использованием сплайн-функций, где для каждого интервала между узлами задается многочлен степени не выше трех, первая и вторая производная функции являются непрерывными).

Полученные значения реографических параметров разделили на 2 группы с учетом фазы дыхания, на которые попадал каждый кардиоинтервал. Интервалы, занимающее промежуточное положение между вдохом и выдохом, не учитывали. Для наглядности процедуры выделения на рис. 2 результат для фаз вдоха и выдоха отмечен желтым и синим, цветом соответственно.

Этическая экспертиза

Перед началом проведения исследований их документальные материалы были рассмотрены на заседании комитета по этике, который постановил: «Принять положительное этическое заключение об одобрении проведения медицинского исследования информативности диагностического метода импедансной плетизмографии при заболеваниях органа зрения», что зафиксировано в выписке из протокола № 15/4 заседания Комитета по этике ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России от 12.10.2012 г.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Формат представления количественных данных — среднее (M) ± стандартное отклонение (SD). При их анализе использовали U-критерий Манна–Уитни. Данный метод является непараметрическим и позволяет анализировать выборки с малым количеством данных в каждой отдельной группе, т.е. когда нет оснований утверждать, что распределение показателей в пределах одной группы является нормальным.

Результаты

Участники исследования

В ходе проведенных исследований были проанализированы сигналы РОГ, полученные от 76 пациентов с различной клинической рефракцией в возрасте от 5 до 22 лет (средний возраст $13,0 \pm 1,1$ года). В исследовании участвовали: 32 пациента с миопией слабой степени (62 записи РОГ), 23 пациента с миопией средней степени (42 записи РОГ) и 5 пациентов с высокой миопией (12 записей РОГ). Группу контроля составили 16 пациентов с гиперметропией слабой степени, у которых была проанализирована 51 запись РОГ.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были разделены на группы в зависимости от клинической рефракции: группа с миопией слабой степени (от 0,5 до 3,0 дптр.), группа с миопией средней степени (от 3,25 до 6,0 дптр.) и группа с высокой миопией (более 6,0 дптр.). Группу контроля составляли пациенты с гиперметропией слабой степени (среднее значение сферического эквивалента рефракции +0,75 дптр.).

Данные, полученные при исследовании изменения реографического индекса в разные фазы дыхания по сигналам ТП РОГ, показали, что значения этого показателя на выдохе и на вдохе отличаются на 12–17%. Это послужило основой для более точного определения диагностических показателей реоофтальмограммы, в т.ч. с учетом фазы дыхания.

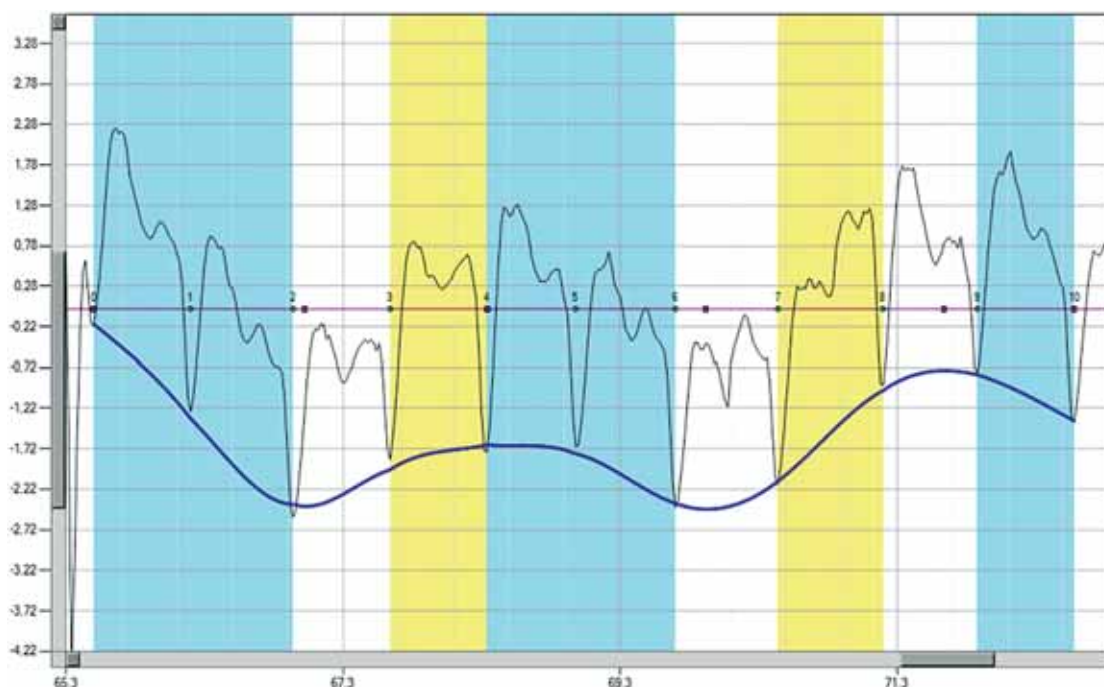


Рис. 2. Определение фаз дыхания по сигналу транспальпебральной реоофтальмографии в специализированном программном обеспечении.

Таблица 2. Результаты расчета показателей гемодинамики при анализе сигналов транспальпебральной реофтальмографии (M ± SD)

Показатели	Группа контроля (n =16)	Миопия слабой степени (n =32)	Миопия средней степени (n =23)	Миопия высокой степени (n =5)
Реографический индекс, мОм	57,70±15,60	48,29±23,39*	43,31±19,62*	37,68±17,13*, **
Период максимального наполнения, с	0,18±0,08	0,14±0,04	0,11±0,03	0,13±0,04
Показатель модуля упругости, отн.ед.	0,21±0,07	0,17±0,03	0,13±0,03	0,16±0,04

Примечание. * — статистически значимое отличие от группы контроля (p =0,050); ** — статистически значимое отличие от группы с миопией слабой и средней степени (p =0,050).

Основные результаты исследования

Результаты определения реографических показателей при использовании методики ТП РОГ у пациентов с различной клинической рефракцией представлены в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что основные отличия показателей РОГ в исследуемых группах касаются реографического индекса, который закономерно и достоверно снижается по мере усиления рефракции. Это свидетельствует о снижении уровня кровоснабжения глаз с миопией, которое коррелирует со степенью миопии, что подтверждает информативность метода в уточнении диагноза миопии.

При использовании традиционной реографии ранее были получены аналогичные результаты [2]. Сравнение абсолютных показателей затруднительно из-за различия техники и условий проведения исследований, однако изменения используемых показателей кровообращения при различных степенях миопии относительно группы контроля соответствуют друг другу с коэффициентом корреляции 0,95 (рис. 3), что является подтверждением точности получаемых данных.

Дополнительные результаты исследования

Изменения реографического индекса в разные фазы дыхания по сигналам ТП РОГ показали, что в фазу выдоха амплитуда сигнала составляла 54,81±1,73 мОм, а в фазу вдоха — 60,59±2,31 мОм. Таким образом, амплитуда в разные фазы дыхания различается на 12–17%, что дает дополнительные возможности для проведения исследований, в частности, с использованием функциональных проб. Это позволит более точно определять параметры системы кровообращения глаза.

применении, отсутствием контакта с глазной поверхностью, что особенно важно в детской практике, а также высокой информативностью и достаточной точностью. Качественное совпадение результатов предлагаемой методики ТП РОГ с результатами ранее применявшейся традиционной РОГ [2] подтверждает ее информативность и возможность использования в клинической практике. Впервые проведенное исследование тренда показателя РИ в разные фазы дыхания по сигналам ТП РОГ, выявившее его изменение (на 12–17%) на выдохе, дало возможность провести более точное определение диагностических показателей реофтальмограммы. Выполненное ранее сравнение данной методики с одним из наиболее распространенных и надежных методов исследования системы глазного кровообращения — цветовым доплеровским картированием с ультразвуковой доплерографией, применяемым в офтальмологии для диагностики заболеваний глаз, обусловленных стенозирующими или окклюзионными процессами во внутренней сонной артерии, нарушением кровообращения в глазничной артерии и центральной артерии сетчатки (глазной ишемический синдром, окклюзионные поражения ретинальных сосудов и др.) [16, 17], показало, что методика ТП РОГ более информативна при обследовании детей и подростков с миопией слабой и средней степени [18]. Применение ТП РОГ позволяет определять ранние нарушения кровоснабжения у детей и подростков с миопией, а также, в отличие от цветового доплеровского картирования с ультразвуковой доплерографией, дает возможность объективно оценивать динамику состояния кровоснабжения глаза в результате функционального и хирургического лечения миопии, что расширяет возможности клиницистов в определении тактики ведения детей и подростков с этой патологией.

376

Обсуждение

Исследование показало, что предложенная новая методика ТП РОГ, при которой регистрация сигналов осуществляется с помощью специально разработанной тетраполярной системы отведений, характеризуется удобством в

Заключение

Анализ диагностических сигналов, зарегистрированных с помощью новой методики транспальпебральной реофтальмографии (ТП РОГ), позволяет объективно оценивать состояние кровоснабжения глаза без контакта

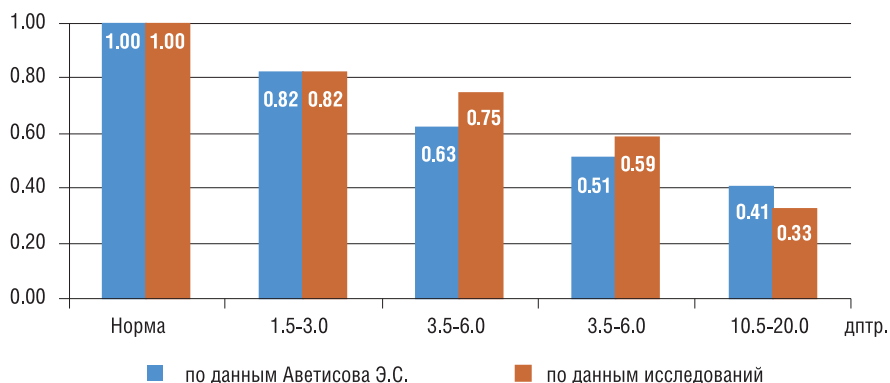


Рис. 3. Относительное изменение реографического индекса при миопии различной степени, установленное при использовании традиционной [2] и транспальпебральной реофтальмографии.

с глазной поверхностью. Установлено, что реографический индекс в разные фазы дыхания изменяется согласно известным закономерностям, что свидетельствует об адекватности предложенной методики. Количественные изменения параметров сосудистой системы глаза, регистрируемые с помощью ТП РОГ, коррелируют с результатами, полученными ранее при использовании биполярной контактной методики РОГ. При этом предложенная методика характеризуется рядом преимуществ по сравнению с известными методами (в частности, цветовым доплеровским картированием), поскольку позволяет выявлять ранние нарушения кровоснабжения у

детей и подростков с миопией слабой и средней степени, что весьма важно для клинической практики.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-08-99682.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов С.Э. Офтальмология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 1017 с.
2. Аветисов Э.С. Близорукость. Изд-е 2-е, перераб. и доп. М.: Медицина. 1999. 288 с.
3. Аветисов С.Э., Кашенко Т.П., Шамшинова А.М. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина. 2005. 873 с.
4. Кацнельсон Л.А. Реография глаза. М.: Медицина. 1977. 120 с.
5. Лазаренко В.И. Функциональная реография глаз. Красноярск: Растр. 2000. 160 с.
6. Чибирене И.-О.К. Гемодинамика и структурно-функциональные изменения сосудов глаза при ревматических заболеваниях. Автореф. дис... докт. мед. наук. М. 1984. 27 с.
7. Козлов В.И. Разночастотная реография здоровых и глаукоматозных глаз. Вестник офтальмологии. 1975; 1: 17–20.
8. Хадикова Э.В. Применение метода двухкомпонентного анализа реоофтальмограммы для оценки функционального состояния сосудов глаза. Вестник офтальмологии. 2002; 118 (6): 35–38.
9. Миронова Э.М., Шилкин Г.А., Ярцева Н.С. Электрофизиологические и реоофтальмографические исследования больных с начальной открытоугольной глаукомой. Глаукома. 2004; 2: 15–17.
10. Поплавская И.А., Завгородняя Н.Г., Колесник Е.А. Состояние внутриглазного кровотока у больных вторичной неоваскулярной глаукомой на фоне сахарного диабета по данным компьютерной реоофтальмографии. Офтальмологический журнал. 2006; 2 (3): 116–118.
11. Каданцева А.С. Клинико-физиологические закономерности и механизмы формирования типологических особенностей нейроваскулярных реакций глаза: Автореф. дис... докт. мед. наук. М. 2007. 25 с.
12. Лужнов П.В., Парашин В.Б., Шамаев Д.М., Шамкина Л.А., Иомдина Е.Н., Маркосян Г.А., Напылова О.А., Тарутта Е.П. Особенности моделирования различных сред глаза при реоофтальмографии. Биомедицинская радиоэлектроника. 2013; 10: 35–39.
13. Лужнов П.В., Парашин В.Б., Шамаев Д.М., Иомдина Е.Н., Маркосян Г.А., Напылова О.А. Использование тетраполярной методики при реоофтальмографии для оценки кровоснабжения глаза. Биомедицинская радиоэлектроника. 2012; 10: 18–21.
14. Нестеров А.П. Внутриглазное давление. Физиология и патология. М.: Наука. 1974. 430 с.
15. Шершнева В.Г. Клиническая реография. Киев: Здоров'я. 1977. 168 с.
16. Киселёва Т.Н. Ультразвуковые методы исследования кровотока в диагностике ишемических поражений глаза. Вестник офтальмологии. 2004; 4: 3–5.
17. Насникова И.Ю., Харлап С.И., Круглова Е.В. Пространственная ультразвуковая диагностика заболевания глаза и орбиты. М.: Изд-во РАМН. 2004. 176 с.
18. Иомдина Е.Н., Лужнов П.В., Шамаев Д.М., Тарутта Е.П., Киселёва Т.Н., Маркосян Г.А., Рамазанова К.А., Напылова О.А., Курылева И.М., Шамкина Л.А. Оценка транспальпебральной реоофтальмографии как нового метода исследования кровоснабжения глаза при миопии. Российский офтальмологический журнал. 2014; 7 (4): 20–24.

377

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лужнов Пётр Вячеславович, кандидат технических наук, доцент кафедры «Медико-технические информационные технологии» (БМТ-2) МГТУ им. Н.Э. Баумана

Адрес: 105005, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5, тел.: +7 (499) 263-63-72, e-mail: peterl@hotmail.ru

Шамаев Дмитрий Михайлович, ассистент кафедры «Медико-технические информационные технологии» (БМТ-2) МГТУ им. Н.Э. Баумана

Адрес: 105005, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5, тел.: +7 (499) 263-63-72, e-mail: dmitry.shamaev@yandex.ru

Иомдина Елена Наумовна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца

Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел.: +7 (495) 625-32-56, e-mail: iomdina@mail.ru

Тарутта Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца

Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел.: +7 (495) 608-42-00, e-mail: tarutta@yandex.ru

Маркосян Гаянэ Айказовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца

Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел.: +7 (495) 608-42-00, e-mail: rvahler@yandex.ru

Шамкина Людмила Андреевна, ассистент кафедры «Медико-технические информационные технологии» (БМТ-2) МГТУ им. Н.Э. Баумана

Адрес: 105005, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5, тел.: +7 (499) 263-63-72, e-mail: lshamkina@yandex.ru

Сианосян Аюса Альбертовна, аспирант Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца

Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел.: +7 (495) 608-42-00, e-mail: asianosyan@hotmail.ru

Н.С. Миноранская¹, П.В. Сарап², Н.В. Андропова¹, Е.И. Миноранская¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

² Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича, Российская Федерация

Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов

Цель исследования: определить наиболее информативные клинико-лабораторные предикторы хронизации инфекционного процесса при иксодовых клещевых боррелиозах в острый период заболевания с учетом значений «оптимального порога отсечения» и прогнозируемой вероятности исхода. **Методы:** проведено когортное ретроспективное сравнительное исследование. Применяли методики ROC-анализа для оценки информативности клинико-лабораторных показателей пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом в острую фазу заболевания с эритемной ($n = 16$), безэритемной ($n = 77$) формой иксодовых клещевых боррелиозов и сочетанным течением заболевания с клещевым энцефалитом ($n = 68$) для прогноза исходов заболевания — выздоровления или хронизации. **Результаты:** выполнен ретроспективный анализ клинико-лабораторных показателей, регистрируемых в острую фазу заболевания, у 161 пациента с хроническим течением иксодового клещевого боррелиоза. Исследованы информативные клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов заболевания: для интервалов выше и ниже их пороговых значений определены вероятности выздоровления или формирования хронического течения иксодового клещевого боррелиоза. Определен общий предиктор прогноза исхода инфекционного процесса при всех клинических формах заболевания — интерлейкин 8. Вероятность хронизации болезни после перенесенной эритемной формы составляет 100,0% при уровне его продукции более 107,89 пг/мл ($AUC = 1,0$), после безэритемной формы — $54,63 \pm 0,23\%$ при его концентрации в сыворотке выше 94,64 пг/мл ($AUC = 0,770$), после микст-инфекции с клещевым энцефалитом — $52,69 \pm 0,27\%$ при содержании интерлейкина 8 выше 84,96 пг/мл ($AUC = 0,780$). **Заключение:** результаты исследования свидетельствуют о возможности прогнозирования исходов инфекционного процесса в острый период, что позволяет своевременно оптимизировать этиопатогенетическую терапию заболевания.

Ключевые слова: хронический иксодовый клещевой боррелиоз, прогноз исходов, значения оптимального порога отсечения, ROC-анализ.

(Для цитирования: Миноранская Н.С., Сарап П.В., Андропова Н.В., Миноранская Е.И. Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (3): 378–385. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1337)

378

Обоснование

Хроническое течение иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) при отсутствии своевременной верификации и адекватного лечения сопровождается снижением качества жизни, приводит к развитию необратимых органических поражений и инвалидизации лиц трудоспособного возраста.

Спектр патогномичных клинических проявлений в острый период заболевания достаточно скуден. При от-

сутствии мигрирующей эритемы представляется весьма затруднительным на основании клинико-эпидемиологических данных верифицировать острый инфекционный процесс [1]. Медленный антителогенез при ИКБ затрудняет диагностику заболевания на госпитальном этапе, что впоследствии сказывается на результатах лечения [2]. Несвоевременная и неадекватная этиопатогенетическая терапия ИКБ является основной причиной формирования хронического течения инфекционного

N.S. Minoranskaya¹, P.V. Sarap², N.V. Andronova¹, E.I. Minoranskaya¹

¹ Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation

² Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital, Russian Federation

Clinical and Laboratory Predictors for Forecasting the Outcomes of Ixodes Tick-Borne Borreliosis

Objective: Our aim was to identify the most informative clinical and laboratory predictors of chronicity of Ixodes tick-borne borreliosis in the acute phase of the disease based on the «optimal cut-off values» (COV) and the predicted probability of the outcomes. **Methods:** A retrospective cohort controlled study was carried out. We used the technique of ROC-analysis to estimate the information content of the clinical and laboratory indicators in patients with Ixodes tick-borne borreliosis in the acute phase of the disease with erythematous ($n = 16$), non-erythematous ($n = 77$) forms of Ixodes tick-borne borreliosis and co-infection with the tick-borne encephalitis ($n = 68$) for the prediction of the outcomes: recovery or chronicization. **Results:** A retrospective analysis of clinical and laboratory parameters recorded in the acute phase of the disease in 161 patients with chronic Ixodes tick-borne borreliosis. The calculations were performed for the informative clinical and laboratory prognostic predictors of the outcomes for the intervals above and below the COV values are defined probabilities of recovery or chronicization of Ixodes tick-borne borreliosis. A general predictor of outcomes for all clinical forms of the disease — the interleukin 8 — was established: the probability of chronicization after erythematous form is 100.0% at the level of its production over 107.89 pg/ml ($AUC = 1.0$), after non-erythematous form is $54.63 \pm 0.23\%$ at serum concentrations above 94.64 pg/ml ($AUC = 0.770$), after co-infection with the tick-borne encephalitis is $52.69 \pm 0.27\%$ at the level of interleukin 8 above 84.96 pg/ml ($AUC = 0.780$). **Conclusion:** The results of the study suggest the possibility of predicting the outcomes of infection in the acute phase, which allows to optimize the etiopathogenic therapy of the disease in a timely manner.

Key words: chronic Ixodes tick-borne borreliosis, forecast outcomes, the optimal cut-off values, ROC-analysis.

(For citation: Minoranskaya N.S., Sarap P.V., Andronova N.V., Minoranskaya E.I. Clinical and Laboratory Predictors for Forecasting the Outcomes of Ixodes Tick-Borne Borreliosis. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (3): 378–385. Doi: 10.15690/vramn.v70i3.1337)

процесса [3, 4], поэтому для практического здравоохранения особую значимость представляет выявление на ранних стадиях заболевания предикторов (критериев) хронизации с целью коррекции лечения, направленного на предупреждение развития неблагоприятного исхода — хронизации ИКБ.

Перспективное направление современной инновационной медицины — своевременное предсказание варианта течения заболевания. В доступной литературе освещены результаты исследований, свидетельствующие о возможности математического моделирования оптимальной терапии инфекционных нозологий [5], распространения ВИЧ-инфекций [6], эпидемиологического порога различных инфекционных заболеваний [7]. Однако практически отсутствуют работы по прогнозированию исходов инфекционного процесса при ИКБ.

Целью нашего исследования было определить информативные клинико-лабораторные предикторы хронизации инфекционного процесса при ИКБ в острый период заболевания с установлением значения «оптимального порога отсечения» и процентной вероятности исхода.

Методы

Дизайн исследования

Исследование проведено методом репрезентативной выборки пациентов с различными клиническими формами острого течения ИКБ.

Работа выполнена в дизайне когортного ретроспективного сравнительного исследования с применением эмпирических методов и последующей математической обработкой результатов.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз хронического течения ИКБ на основании клинико-иммунологического исследования после ранее перенесенных эритемной, безэритемной формы ИКБ и сочетанного течения ИКБ с клещевым энцефалитом;
 - возраст от 18 до 65 лет.
- Критерии исключения:
- наличие в анамнезе синдромосходных соматических заболеваний, способных повлиять на чистоту эксперимента (ревматоидный артрит, дерматологические, онкологические, эндокринные, аутоиммунные заболевания, коллагенозы, гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца и сердечной проводимости);
 - сопутствующие хронические инфекционные болезни (вирусные гепатиты, токсоплазмоз, бруцеллез, ВИЧ-инфекция);
 - беременность и лактация;
 - отказ пациента от участия в исследовании.

Условия проведения

Все пациенты находились на стационарном лечении в инфекционном отделении Красноярской межрайонной клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича, которая является клинической базой кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Продолжительность исследования

Для ретроспективного анализа результатов лабораторных тестов с целью выявления ранних предикторов

хронизации инфекционного процесса отдаленные результаты учитывали в течение 2 лет.

Исходы исследования

В процессе ретроспективного исследования на основании результатов ROC-анализа определены информативные клинико-лабораторные предикторы исходов (выздоровления или хронизации) при различных формах ИКБ и рассчитаны значения их «оптимальных порогов отсечения» (COV), а также процентная вероятность того или иного исхода. Особую значимость исследованию придает возможность использования результатов в острый период болезни для коррекции этиопатогенетической терапии с целью предотвращения неблагоприятного исхода инфекционного процесса.

Методы регистрации исходов

Диагностика хронического ИКБ основывалась на клинико-anamnestических данных и подтверждалась выявлением специфических антител классов М и G к боррелиям в диагностически значимых титрах методом иммуноферментного анализа с применением тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Рассчитывали лейкоцитарные индексы интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу (ЛИИ по КК) по формуле:

$$\text{ЛИИ по КК} = ((4 \times \text{мц} + 3 \times \text{ю} + 2 \times \text{пя} + \text{ся}) \times (\text{пл} + 1)) / ((\text{э} + 1) \times (\text{лф} + \text{мн})),$$

где мц — миелоциты, ю — юные клетки, пя — палочкоядерные нейтрофилы, ся — сегментоядерные нейтрофилы, пл — плазматические клетки, э — эозинофилы, лф — лимфоциты, мн — моноциты периферической крови.

Для характеристики тонууса вегетативной нервной системы определяли индекс Кердо по формуле:

$$\text{Индекс Кердо} = (1 - d/p) \times 100,$$

где d — диастолическое артериальное давление, p — частота сердечных сокращений.

Учитывали индекс стресса, определяемый по формуле:

$$\text{Индекс стресса} = \text{лф} / \text{ся},$$

где лф — лимфоциты, ся — сегментоядерные нейтрофилы.

Определение биохимических показателей острой фазы воспаления осуществляли на биохимическом анализаторе Hitachi-912 (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием адаптированных методик. Концентрацию С-реактивного белка определяли при помощи латекс-теста, сиаловых кислот и серомукоида (Сиалотест-100, НПЦ «Эко-Сервис», Россия).

Содержание цитокинов (интерлейкинов, ИЛ, 1β, 4, 8 и фактора некроза опухоли, ФНО, α) в сыворотке крови устанавливали методом иммуноферментного анализа с применением реагентов моноклональных антител ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Согласно инструкциям к наборам реагентов для определения уровня исследуемых цитокинов, референсными значениями считали: для ИЛ 1β — до 5 пг/мл, для ИЛ 4 — до 6 пг/мл, для ИЛ 8 — до 62 пг/мл, для ФНО α — до 8,21 пг/мл.

Изучали показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звена иммунной системы. Абсолютное число лимфоцитов (АКЛ) рассчитывали по формуле:

$$\text{АКЛ} = L \times \text{лф} \times 10,$$

где L — лейкоциты периферической крови, лф — лимфоциты периферической крови.

Содержание CD3+, CD4+, CD8+ определяли методом непрямой флуоресценции с моноклональными антителами на люминесцентном микроскопе «Люмам И-1» (ОАО «ЛОМО», Россия). Использовали моноклональные антитела, производимые ЗАО «Сорбент» (Россия).

Абсолютное число CD3+-клеток определяли по формуле:

$$\text{Абс. CD3+} = (\text{АКЛ} \times \text{CD3+ \%}) / 100\%.$$

Также рассчитывали соотношение CD4+/CD8+.

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали с помощью латекс-теста с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Число фагоцитирующих нейтрофилов (ЧФН) рассчитывали по формуле:

$$\text{ЧФН} = (\text{L} \times \text{ФИ} \times \text{ся}) / 10,$$

где L — лейкоциты, ФИ — фагоцитарный индекс, ся — сегментоядерные нейтрофилы периферической крови.

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (общих IgM и IgG) исследовали методом простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini и соавт. [8].

Все лабораторные обследования проводили в острую фазу инфекционного процесса дважды: в период разгара заболевания и в период ранней реконвалесценции — через 18–25 сут.

Этическая экспертиза

Согласно нормам Хельсинкской декларации (2000), проведена этическая экспертиза Локальным этическим комитетом при КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, и получено положительное решение на проведение исследования: «Настоящее исследование не противоречит этическим нормам, выполнено с информированного согласия пациентов, направлено на улучшение прогноза исходов острого ИКБ. Права пациентов на самоопределение и конфиденциальность персональных данных соблюдены в полном объеме. Медицинские исследования безопасны, эффективны, своевременны, основываются на современных научных принципах, глубоком знании клинико-патогенетических аспектов ИКБ и результатов исследований, проведенных в полном объеме» (протокол № 51/2013 от 28.10.2013 г.).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описательные статистики для количественных, нормально распределенных данных (W-критерий Шапиро–Уилка) представлены в виде средней и ошибки средней ($M \pm m$); для качественных признаков — абсолютными значениями и процентными долями. Сравнение групп проводили с использованием критерия χ^2 .

Для получения точных результатов прогноза значения показателей должны максимально различаться между собой при различных формах заболевания. Фактически они должны максимально соответствовать так называемой бинарной классификации данных: при каждой из форм заболевания показатели принимают значения в интервалах, не наслаивающихся друг на друга. Для определения возможности использования показателей в качестве бинарных классификаторов использовали методики ROC-анализа (receiver operating characteristic), который позволяет оценивать характеристики показателей в координатах «чувствительность–специфичность» и сравнивать между собой информативность показателей.

Важнейшей характеристикой при оценке качества прогноза является значение AUC (area under curve — величина площади под кривой, колеблется в пределах 0–1), которое соответствует доли площади под кривой на графике показателя в координатах чувствительности и специфичности. Среди всех клинико-лабораторных показателей был выполнен поиск наиболее информативных

предикторов прогнозирования исхода заболевания. Детально рассмотрены показатели со «средним» (AUC >0,6), «хорошим» (AUC >0,7), «очень хорошим» (AUC >0,8) и «отличным» качеством прогнозирования (AUC >0,9).

При проведении ROC-анализа были рассчитаны значения оптимальных порогов отсечения (cut-off value, COV) с учетом значений чувствительности и специфичности, которые соответствуют оптимальным границам между интервалами показателей, позволяющих снизить до минимально возможного уровня сумму вероятностей ошибок прогнозирования для одного и для другого (условно называемых «положительным» и «отрицательным») варианта прогноза.

Результаты

Участники исследования

За период 2007–2012 гг. выполнено клинико-лабораторное обследование 581 пациента с различными клиническими формами острого течения ИКБ, из них 113 (19,4%) пациентов с эритемной формой ИКБ, 242 (41,6%) — с безэритемной формой ИКБ, 226 (39,0%) — с сочетанным с клещевым энцефалитом течением ИКБ. 420 (72,3%) пациентов выздоровели; формирование хронического течения ИКБ было зарегистрировано у 161 (27,7%). Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных показателей, регистрируемых в острую фазу заболевания, у 161 пациента с хроническим течением ИКБ (48,4% мужчин и 51,6% женщин, средний возраст $45,0 \pm 0,9$ года). Первую группу составили 16 (10,0%) пациентов, у которых формирование хронического ИКБ наблюдалось после перенесенной эритемной формы заболевания. Во вторую группу вошли 77 (47,8%) пациентов с хроническим ИКБ после перенесенной безэритемной формы заболевания. Третья группа представлена 68 (42,2%) пациентами с хроническим боррелиозом после перенесенной микст-инфекции (ИКБ с клещевым энцефалитом). Для контроля были сформированы 3 группы здоровых лиц-реконвалесцентов с соответствующими клиническими формами ИКБ. Контрольные и исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ($F = 1,538$; $p > 0,1$) и полу ($\chi^2 = 6,822$; $p > 0,1$).

Основные результаты исследования

В период разгара эритемной формы ИКБ «хорошее» качество прогноза исходов заболевания имели значения следующих показателей: серомукоида (AUC = 0,73), сиаловых кислот (AUC = 0,72), β - (AUC = 0,74) и γ -глобулинов (AUC = 0,80) сыворотки крови, а также значения CD4+ (AUC = 0,71) и соотношения CD4+/CD8+ (AUC = 0,80). Вероятность выздоровления при концентрации серомукоида выше 0,34 г/л составила $92,98 \pm 0,11\%$, сиаловых кислот выше 214,28 г/л — $96,61 \pm 0,06\%$, γ -глобулинов выше 15,12% — $94,25 \pm 0,06\%$, CD4+ выше 22,93% — $91,36 \pm 0,10\%$, соотношения CD4+/CD8+ выше 1,07 — $93,59 \pm 0,08\%$. При значениях этих показателей ниже COV формирование хронического инфекционного процесса возможно с низкой вероятностью; выздоровление можно прогнозировать по содержанию C-реактивного белка с вероятностью $78,57 \pm 0,30\%$, сиаловых кислот — $74,07 \pm 0,36\%$, γ -глобулинов — $57,69 \pm 0,05\%$, CD4+ — $71,87 \pm 0,63\%$, CD4+/CD8+ — $68,57 \pm 0,62\%$ (табл. 1).

Таким образом, для значений перечисленных показателей ниже COV наименее информативны прогнозы с учетом γ -глобулинов и соотношения CD4+/CD8+, поскольку они не позволяют однозначно прогнозировать

исход заболевания. Уровень β-глобулинов сыворотки крови более 9,47% являлся предиктором хронизации заболевания с долей вероятности 27,45±0,39%, менее этого значения — прогностическим критерием выздоровления в 96,77±0,05% случаев, что также свидетельствует об уверенном прогнозировании только при выполнении второго условия.

Показатели индекса Кердо, альбуминов, α₁-глобулинов, CD3+ абс., CD3+, CD4+ абс., IgM, ИЛ 1β, ИЛ 4, ИЛ 8, ФНО α, согласно значениям AUC, имели среднее качество прогнозирования (см. табл. 1).

Наиболее чувствительными и информативными прогностическими предикторами хронизации оказались клинико-лабораторные показатели в период реконвалесценции эритемной формы заболевания (табл. 2).

Отличное качество прогнозирования определено для показателей сиаловых кислот, α₂-глобулинов и ИЛ 8 (AUC = 0,94, 0,99 и 1,00, соответственно). Вероятность хронизации инфекционного процесса составила 62,50±0,98% при содержании сиаловых кислот выше 205,1 г/л, 69,57±0,92% — при уровне α₂-глобулинов свыше 8,15 г/л. При анализе качества прогнозирования исхода эритемной формы ИКБ в период реконвалесценции по уровню ИЛ 8 получены значения AUC = 1,00 (отличное качество). Это является статистическим отражением полного разделения интервалов показателей, относящихся к случаям с различными исходами заболевания. Абсолютная (100%) вероятность хронизации установлена при концентрации ИЛ 8 свыше 107,89 пг/мл, при более низком уровне — абсолютная (100,0%) вероятность выздоровления.

С практической точки зрения, отсутствие пересечения массивов данных пациентов с благоприятным прогнозом и данных пациентов с хроническим течением заболевания означает возможность для практического врача установить однозначный прогноз и своевременно скорректировать тактику диагностических и лечебных мероприятий.

Значения AUC для показателей «С-реактивный белок», «серомукоид», «α₂- и γ-глобулины», «ЧФН» и «ФИ» свидетельствуют об «очень хорошем» (0,8 ≤ AUC < 0,9) качестве прогноза исхода заболевания.

Установлено, что, чем ниже показатели С-реактивного белка (COV = 6,11 у.е.), серомукоида (COV = 0,32 г/л), α₂-глобулинов (COV = 7,56 %) и чем выше значения γ-глобулинов (COV = 18,45 %), ЧФН (COV = 1496,86) и ФИ (COV = 36,35 %), тем с большей долей вероятности можно прогнозировать благоприятное течение заболевания, т.е. выздоровление (см. табл. 2).

Значения ЛИИ по КК, содержания альбуминов сыворотки крови, CD8+-клеток, ИЛ 1β и ФНО α для прогнозирования исходов заболевания имели «хорошее», а АКЛ, CD4+, CD8+ и IgM — «среднее» качество прогноза (см. табл. 2).

Таким образом, наиболее чувствительные и специфичные предикторы прогноза исходов эритемной формы ИКБ имели место в период реконвалесценции заболевания, что свидетельствует о том, что на момент первого обследования прогноз исхода эритемной формы ИКБ был в меньшей степени predetermined. Актуальным следствием этого является возможность коррекции механизмов иммунопатогенеза в ранние сроки заболевания с

Таблица 1. Чувствительность и специфичность клинико-лабораторных предикторов исходов эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза в период разгара заболевания

Показатели	AUC / Качество прогноза	COV	Вероятность исхода			
			Исход заболевания	Вероятность при значениях выше COV, %	Исход заболевания	Вероятность при значениях ниже COV, %
Серомукоид, г/л	0,73 / Хорошее	0,34	Выздоровление	92,98±0,11	Хронизация	21,43±0,30
Сиаловые кислоты, г/л	0,72 / Хорошее	214,28	Выздоровление	96,61±0,06	Хронизация	25,93±0,36
β-Глобулины, %	0,74/ Хорошее	9,47	Хронизация	27,45±0,39	Выздоровление	96,77±0,05
γ-Глобулины, %	0,80 / Хорошее	15,12	Выздоровление	94,25±0,06	Хронизация	42,31±0,94
CD4+, %	0,71 / Хорошее	22,93	Выздоровление	91,36±0,10	Хронизация	28,13±0,63
CD4+/CD8+	0,80 / Хорошее	1,07	Выздоровление	93,59±0,08	Хронизация	31,43±0,62
Индекс Кердо	0,68 / Среднее	-1,82	Выздоровление	93,94±0,09	Хронизация	25,53±0,40
Альбумины, %	0,67 / Среднее	62,45	Хронизация	22,50±0,44	Выздоровление	90,41±0,12
α ₁ -Глобулины, %	0,67 / Среднее	5,83	Выздоровление	91,84±0,15	Хронизация	18,75±0,24
CD3+, абс.	0,62 / Среднее	626,59	Выздоровление	89,47±0,17	Хронизация	17,86±0,26
CD3+, %	0,65 / Среднее	23,72	Выздоровление	88,57±0,10	Хронизация	50,00±3,13
CD4+, абс.	0,67 / Среднее	422,08	Выздоровление	91,84±0,15	Хронизация	18,75±0,24
IgM, г/л	0,69 / Среднее	0,92	Выздоровление	88,51±0,12	Хронизация	23,08±0,68
ИЛ 1β, пг/мл	0,63 / Среднее	680,14	Хронизация	21,43±0,40	Выздоровление	90,14±0,13
ИЛ 4, пг/мл	0,68 / Среднее	71,35	Хронизация	25,00±0,47	Выздоровление	91,78±0,10
ИЛ 8, пг/мл	0,69 / Среднее	96,55	Хронизация	24,44±0,41	Выздоровление	92,65±0,10
ФНО α, пг/мл	0,60 / Среднее	44,08	Выздоровление	92,06±0,12	Хронизация	22,00±0,34

Примечание (здесь и в табл. 2–5). AUC (area under curve) — значение площади под кривой (колеблется в пределах 0–1); COV (cut-off value) — значение «оптимального порога отсечения».

Таблица 2. Чувствительность и специфичность клинико-лабораторных предикторов исходов эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза в период реконвалесценции

Показатели	AUC / Качество прогноза	COV	Вероятность исхода			
			Исход заболевания	Вероятность при значениях выше COV, %	Исход заболевания	Вероятность при значениях ниже COV, %
Сиаловые кислоты, г/л	0,94 / Отличное	205,10	Хронизация	62,50±0,98	Выздоровление	98,88±0,01
α ₂ -Глобулины, %	0,99 / Отличное	8,15	Хронизация	69,57±0,92	Выздоровление	100,00±0,00
ИЛ 8, пг/мл	1,00 / Отличное	107,89	Хронизация	100,00±0,00	Выздоровление	100,00±0,00
С-реактивный белок, у.е.	0,87 / Очень хорошее	6,11	Хронизация	44,44±0,91	Выздоровление	95,35±0,05
Серомукоид, г/л	0,87 / Очень хорошее	0,32	Хронизация	56,52±1,07	Выздоровление	96,67±0,04
α ₁ -Глобулины, %	0,88 / Очень хорошее	7,56	Хронизация	58,82±1,42	Выздоровление	93,75±0,06
γ-Глобулины, %	0,87 / Очень хорошее	18,45	Выздоровление	96,83±0,05	Хронизация	28,00±0,40
ЧФН, мкл ⁻¹	0,81 / Очень хорошее	1496,86	Выздоровление	94,52±0,07	Хронизация	30,00±0,53
ФИ, %	0,85 / Очень хорошее	36,35	Выздоровление	100,00±0,00	Хронизация	35,56±0,51
ЛИИ по КК	0,73 / Хорошее	0,81	Выздоровление	94,64±0,09	Хронизация	22,81±0,31
Альбумины, %	0,77 / Хорошее	57,50	Выздоровление	94,37±0,07	Хронизация	28,57±0,49
CD8+, абс.	0,72 / Хорошее	490,54	Выздоровление	95,31±0,07	Хронизация	26,53±0,40
ИЛ 1β, пг/мл	0,76 / Хорошее	621,59	Хронизация	28,21±0,52	Выздоровление	93,24±0,09
ФНО α, пг/мл	0,70 / Хорошее	38,79	Выздоровление	93,75±0,12	Хронизация	20,00±0,25
АКЛ, мкл ⁻¹	0,66 / Среднее	1524,39	Выздоровление	91,89±0,10	Хронизация	25,64±0,49
CD4+, абс.	0,67 / Среднее	558,21	Выздоровление	90,14±0,13	Хронизация	21,43±0,40
CD8+, %	0,63 / Среднее	30,75	Выздоровление	93,33±0,10	Хронизация	22,64±0,33
IgM, г/л	0,62 / Среднее	1,29	Хронизация	19,44±0,22	Выздоровление	95,12±0,11

Примечание. ЧФН — число фагоцитирующих нейтрофилов, ФИ — фагоцитарный индекс, ЛИИ по КК — лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу, АКЛ — абсолютное число лимфоцитов.

целью формирования у пациента адекватного иммунного ответа и выздоровления.

Прогнозирование исходов инфекционного процесса весьма затруднительно в клинической ситуации, когда форма заболевания (в нашем случае — безэритемная форма ИКБ или микст-инфекция ИКБ с клещевым энцефалитом) не верифицирована. В связи с этим приобретает актуальность исследование прогностических характеристик клинико-лабораторных показателей в общей группе пациентов с безэритемной формой ИКБ и микст-инфекцией ИКБ с клещевым энцефалитом до момента верификации клинической формы заболевания. Основой для подобного исследования может служить предположение о существовании общих механизмов патогенеза, ассоциированных с

исходом заболевания — формированием адекватного иммунного ответа и выздоровлением, либо общими для двух форм заболевания дефектами механизмов иммунной защиты, приводящими к хронизации инфекционного процесса. Однако нужно дополнительно подчеркнуть, что подобное исследование в смешанной группе пациентов является вынужденным и продиктовано существованием объективных трудностей дифференциальной диагностики клинических форм заболевания, а результаты подобного исследования представляют собой, прежде всего, практическую ценность.

С использованием методов ROC-анализа определены единичные показатели, информативные для прогноза исхода безэритемной формы ИКБ и сочетанного течения с клещевым энцефалитом (табл. 3).

Таблица 3. Чувствительность и специфичность лабораторных предикторов исходов безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза и сочетанного его течения с клещевым энцефалитом

Показатели	AUC / Качество прогноза	COV	Вероятность исхода			
			Исход заболевания	Вероятность при значениях выше COV, %	Исход заболевания	Вероятность при значениях ниже COV, %
<i>В период разгара заболевания</i>						
IgM, г/л	0,81 / Очень хорошее	2,38	Хронизация	57,06±0,14	Выздоровление	84,88±0,04
IgG, г/л	0,74 / Хорошее	4,79	Выздоровление	80,75±0,04	Хронизация	100,00±0,00
<i>В период ранней реконвалесценции</i>						
ИЛ 8, пг/мл	0,77 / Хорошее	84,96	Хронизация	48,09±0,11	Выздоровление	86,27±0,05

В период разгара заболевания «очень хорошим» качеством прогноза (AUC =0,81) обладал показатель продукции общих IgM: при значении выше 2,38 г/л вероятность хронизации составила 57,06±0,14%, при более низком уровне можно прогнозировать выздоровление с вероятностью 84,88±0,04%. При уровне продукции общих IgG ниже 4,79 г/л определена абсолютная (100,0%) вероятность формирования хронического течения инфекционного процесса, при более высоком значении вероятность выздоровления составила 80,75±0,04%; прогностическое качество показателя оценено как «хорошее» (AUC =0,74).

В период реконвалесценции наиболее информативным прогностическим предиктором служила интенсивность синтеза ИЛ 8 (AUC =0,77; «хорошее» качество прогноза). При содержании ИЛ 8 менее 84,96 пг/мл вероятность выздоровления составила 86,27±0,05%, при более высоком уровне продукции возможна хронизация заболевания с вероятностью 48,09±0,11% (см. табл. 3).

Определен ряд прогностических маркеров для прогноза исхода безэритемной формы ИКБ в период реконвалесценции в случае верифицированного диагноза. «Хорошее» качество прогноза отмечено для показателя ИЛ 8 (AUC =0,77), «среднее» — для значения индекса стресса (AUC =0,66). При значении ИЛ 8 свыше 94,64 пг/мл вероятность формирования хронического течения составляла 54,63±0,23%, ниже этого уровня продукции доля вероятности выздоровления соответствовала 86,57±0,09%. Выздоровление можно прогнозировать при значении индекса стресса ниже 0,65 с вероятностью 71,61±0,13%, формирование хронического течения заболевания — при более высоком его уровне с вероятностью 37,93±0,27% (табл. 4).

Для прогноза исходов микст-инфекции ИКБ с клещевым энцефалитом чувствительны и специфичны были показатели ИЛ 8 (AUC =0,78, «хорошее» качество прогноза) и С-реактивного белка (AUC =0,61, «среднее» качество прогноза). При уровне продукции ИЛ 8 ниже 84,96 пг/мл вероятность выздоровления составила 85,71±0,09%, при более высоком уровне вероятность перехода заболевания в хроническую форму оказалась равна 52,69±0,27%. Со сравнительно высокой вероятностью (70,59±0,24%) можно прогнозировать выздоровление при содержании С-реактивного белка в сыворотке крови ниже 0,22 у.е., с

низкой вероятностью (37,93±0,27%) возможна хронизация ИКБ при более высоком значении этого показателя (табл. 5).

Обсуждение

Хроническое течение ИКБ обусловлено длительной персистенцией и диссеминацией боррелий в организме человека [9, 10]. При этом отсроченная и слабовыраженная боррелиемия является причиной замедленного формирования иммунного ответа, а возможность персистенции возбудителя приводит к развитию аутоиммунных реакций. Эти особенности взаимодействия боррелий и организма пациента лежат в основе хронизации инфекции [11].

Приоритетное направление практического здравоохранения — предупреждение формирования хронического течения ИКБ. До настоящего времени исследования в области прогнозирования хронического течения ИКБ ограничивались определением специфических антител и специфических и неспецифических иммунных комплексов в остром периоде заболевания у детей [12].

Результаты настоящего исследования демонстрируют возможность раннего прогноза исходов различных клинических форм острого ИКБ на основе определения «оптимальных пороговых значений» клинико-лабораторных показателей, включая параметры иммунного и цитокинового статуса. В ходе исследования установлен общий для всех форм ИКБ и патогенетически значимый предиктор хронизации инфекционного процесса — ИЛ 8: при его повышенной продукции с большой вероятностью следует прогнозировать в дальнейшем развитие хронического течения заболевания. Наиболее информативным уровнем ИЛ 8 оказался для прогноза хронизации эритемной формы ИКБ в период ранней реконвалесценции, когда с абсолютной (100,0%) вероятностью можно прогнозировать хронизацию заболевания при уровне его более 107,89 пг/мл и выздоровление при более низком его значении (рис.). Вероятно, это объясняется тем, что продукция ИЛ 8, являющегося важнейшим провоспалительным хемокином, отражает интенсивность воспалительных реакций и хематтракцию нейтрофилов и макрофагов в очаг воспаления [13]. Соответственно, высокий уровень продукции

Таблица 4. Чувствительность и специфичность клинико-лабораторных предикторов для прогноза исходов безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза в период реконвалесценции

Показатели	AUC / Качество прогноза	COV	Вероятность исхода			
			Исход заболевания	Вероятность при значениях выше COV, %	Исход заболевания	Вероятность при значениях ниже COV, %
ИЛ 8, пг/мл	0,77 / Хорошее	94,64	Хронизация	54,63±0,23	Выздоровление	86,57±0,09
Индекс стресса	0,61 / Среднее	4,79	Хронизация	37,93±0,27	Выздоровление	71,61±0,13

Таблица 5. Чувствительность и специфичность лабораторных предикторов для прогноза исходов сочетанного течения иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в период реконвалесценции

Показатели	AUC / Качество прогноза	COV	Вероятность исхода			
			Исход заболевания	Вероятность при значениях выше COV, %	Исход заболевания	Вероятность при значениях ниже COV, %
ИЛ 8, пг/мл	0,78 / Хорошее	84,96	Хронизация	52,69±0,27	Выздоровление	85,71±0,09
С-реактивный белок, у.е.	0,61 / Среднее	0,22	Хронизация	30,50±0,15	Выздоровление	70,59±0,24

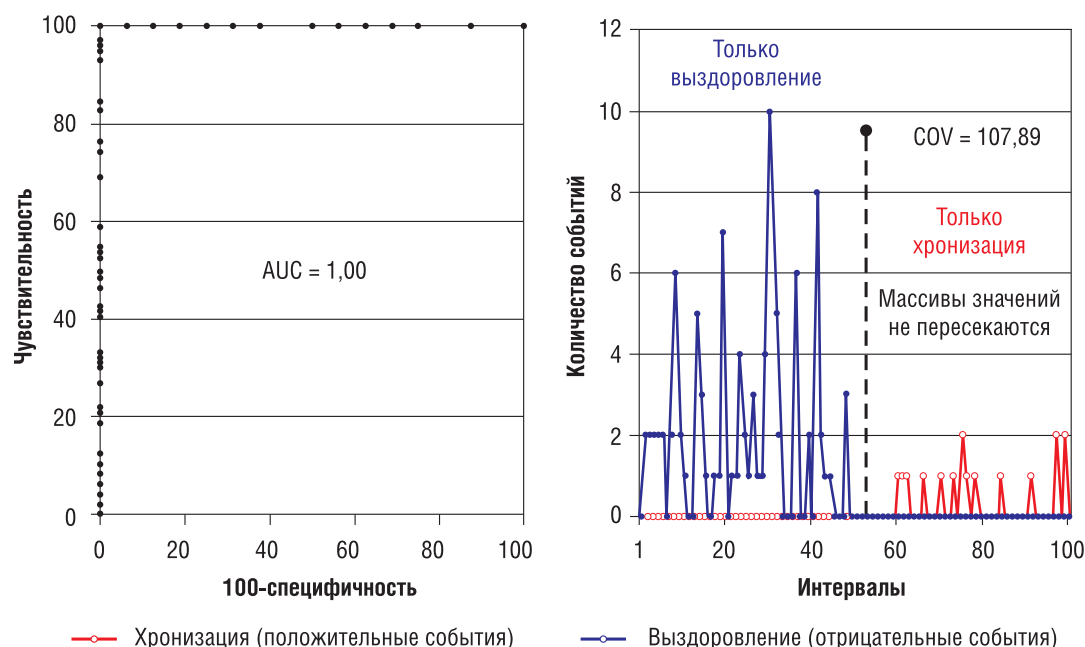


Рис. Информативность интерлейкина 8 как показателя для прогноза исходов клинических форм иксодовых клещевых боррелиозов в период ранней реконвалесценции.

384

ИЛ 8 косвенно свидетельствует о пролонгировании патологического процесса.

Проведенные исследования подтверждают справедливость использования ранее известных механизмов регуляции иммунных реакций применительно к патогенезу ИКБ [14, 15]. Также необходимо отметить, что в связи с клиническим характером работы были исследованы показатели, свойства которых детально описаны, а методики определения доступны для практического применения в клиническом здравоохранении. Тот факт, что ассоциированный с регуляцией процессов хемотракции уровень продукции ИЛ 8 показал высокую прогностическую информативность, заставляет уделять более пристальное внимание внедрению в клиническую практику исследований продукции других молекул семейства ИЛ 8 и факторов хемотракции, а также методик оценки хемотаксиса, как в качестве отдельных характеристик, так и в комплексе с другими показателями иммунной системы [13, 14, 16]. Доказанная в исследовании возможность раннего прогнозирования подтверждает гипотезу о клинико-иммунологических параллелях в патогенезе различных форм ИКБ. Актуальность применения полученных результатов для клинической медицины подчеркивает тот факт, что прогностическая информативность показа-

телей не является постоянной и изменяется в динамике заболевания. Это открывает возможности для коррекции механизмов иммунопатогенеза уже в ранние сроки заболевания с целью формирования у пациентов адекватного иммунного ответа и последующего выздоровления.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о возможности прогнозирования исходов инфекционного процесса с использованием клинико-лабораторных индикаторов при различных клинических формах иксодовых клещевых боррелиозов уже в период манифестации, что расширяет возможности своевременной коррекции лечебной тактики с целью предотвращения хронизации инфекционного процесса.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Eriksson P., Schröder M.T., Niiranen K., Nevanlinna A., Panellius J., Ranki A. The many faces of solitary and multiple Erythema Migrans. *Acta Derm. Venereol.* 2013; 93 (6): 693–700.
- Santino I., Longobardi V. Clinical and serological features of patients with suspected Lyme borreliosis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011; 24 (3): 797–801.
- Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2012; 379 (9814): 461–473.
- Lantos P.M. Chronic Lyme disease: the controversies and the science. *Exp. Rev. Anti-Infect. Ther.* 2011; 9 (7): 787–797.
- Луговская Ю.П. Математическое моделирование оптимальных процессов лечения инфекционных заболеваний. Автореф. дис.... канд. физ.-мат. наук. Самара. 2009. 18 с.
- Носова Е.А. Анализ и математическое моделирование распространения ВИЧ-инфекции. Автореф. дис.... канд. физ.-мат. наук. М. 2013. 16 с.
- Утакаева И.Х. Математические модели инфекционной динамики на основе предфрактальных графов. Автореф. дис.... канд. физ.-мат. наук. Ставрополь. 2011. 20 с.
- Manchini G., Carbonara A.O., Heremas J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radical immunodiffusion. *Immunochemistry.* 1965; 2 (3): 235–254.
- Miklossy J. Chronic or late lyme neuroborreliosis: analysis of evidence compared to chronic or late neurosyphilis. *Open Neurol. J.* 2012; 6: 146–157.

10. Ljóstad U., Mygland A. Chronic Lyme; diagnostic and therapeutic challenges. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2013; 196: 38–47.
11. Бикетов С.Ф., Фирсова В.В., Любимов И.И. Особенности этиологии и иммунопатогенеза иксодовых клещевых боррелиозов. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2009; 3 (101): 44–49.
12. Аксёнов О.А., Иванова Г.П., Сорокина М.Н., Мурина Е.А. Способ прогнозирования развития хронического течения клещевого системного боррелиоза у детей. Заявка на патент № 2140644 от 19.05.1998 г. Оpubл. 27.10.1999 г.
13. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология: руководство. М.: *Медицинская литература.* 2009. 464 с.
14. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии.* 2012; 4 (2): 5–14.
15. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Клинико-патогенетическая характеристика хронического иксодового клещевого боррелиоза с поражением опорно-двигательного аппарата. *Сибирское медицинское обозрение.* 2014; 86 (2): 62–67.
16. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: *Фолиант.* 2008. 552 с.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Миноранская Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 246-93-75, **e-mail:** bacinf@mail.ru

Сарап Павел Владимирович, доктор медицинских наук, врач-иммунолог, заведующий отделением переливания крови Красноярской межрайонной клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича
Адрес: 660062, Красноярск, ул. Курчатова, д. 17, **тел.:** +7 (391) 246-94-22, **e-mail:** mssgbox@mail.ru

Андропова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 246-93-75, **e-mail:** andronat@mail.ru

Миноранская Елена Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 246-93-75, **e-mail:** elen_minor@mail.ru

Георгий Натанович Голухов



24 июня 2015 г. исполнилось 55 лет со дня рождения Георгия Натановича Голухова — доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, лауреата премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники (2005), лауреата премии города Москвы в области медицины (2003), президента ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы», работающего в системе здравоохранения более 25 лет.

В 1983 г. Георгий Натанович окончил лечебный факультет 2-го Московского ордена Ленина государственного института им. Н.И. Пирогова (в настоящее время — Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, РНИМУ) по специальности «лечебное дело» и поступил в клиническую ординатуру. С 1985 г. обучался в очной аспирантуре на кафедре акушерства и гинекологии, которая располагалась на базе городской клинической больницы № 31. Под руководством заведующей кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова академика РАН, докт. мед. наук, профессора Галины Михайловны Савельевой успешно защитил кандидатскую диссертацию по специальности «Акушерство и гинекология» (1988), и в этом же году коллективом сотрудников ГКБ № 31 был избран главным врачом больницы. В должности главного врача больницы Георгий Натанович проработал 22 года.

Докторскую диссертацию на тему «Медико-организационные аспекты деятельности многопрофильной городской больницы в современных экономических условиях (комплексное социально-гигиеническое исследование)», посвященную проблемам управления и организации в области здравоохранения, Г.Н. Голухов защитил в 2000 г. С этого момента основным направлением его научной и практической деятельности стало реформирование российской системы здравоохранения. Являясь отличным организатором, активным сторонником социально-экономических преобразований в сфере здравоохранения, Георгий Натанович в 1999 г. на базе ГКБ № 31 учредил и возглавил Региональный общественный фонд «Клиника XXI века», цель которого — распространение положительного опыта реформирования стационарных лечебных учреждений в России.

В результате теоретической разработки и реализации программы «Клиника XXI века» обычная городская больница, какой была ГКБ № 31, превратилась в современную клинику. В настоящее время — это один из лучших многопрофильных стационаров Москвы, расположенный в архитектурно-нестандартных корпусах, предназначенных для комфортабельного пребывания больных. Ежегодно здесь получают специализированную квалифицированную медицинскую помощь по 7 медицинским профилям около 30–40 тыс. пациентов, из них 75% поступают в больницу в экстренном порядке.

К 2011 г. оборот койки увеличился на 9,3%, при этом летальность снизилась на 15,5%. Больница оснащена необходимым оборудованием, соответствующим мировым стандартам, позволяющим выполнять сложнейшие операции на современном уровне. Особое внимание уделяется внедрению новейших информационных технологий в повседневную работу больницы.

Благодаря усилиям Георгия Натановича Городская клиническая больница № 31 стала мощным учебным центром, где сформированы школы, признанные отечественной и зарубежной медициной. На базе больницы расположены 6 кафедр РНИМУ им. Н.И. Пирогова:

- кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета (заведующая — акушер-гинеколог мирового уровня, академик РАН, профессор, лауреат Государственной премии СССР, вице-президент Российской ассоциации акушеров-гинекологов, член редакционных коллегий ведущих отечественных и зарубежных журналов в области акушерства и гинекологии Галина Михайловна Савельева);
- кафедра госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета (заведующий — докт. мед. наук, профессор, заведующий Научно-образовательным центром «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» Сергей Георгиевич Шаповальянц;
- кафедра фундаментальной клинической неврологии и нейрохирургии медико-биологического факультета (заведующий — профессор Леонид Васильевич Губский);
- кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета (заведующий — лауреат премии Правительства г. Москвы, докт. мед. наук, профессор Андрей Владиславович Струтынский);
- кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии медико-биологического факультета (заведующий — докт. мед. наук, профессор Андрей Леонидович Юдин);
- кафедра общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения педиатрического факультета (заведующий — член-корреспондент РАН, профессор Наталья Валентиновна Полунина).

Высококвалифицированные специалисты ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», передавая свой опыт, участвуют в подготовке молодых медицинских кадров, в повышении профессионального уровня врачей.

В 2005 г. научный потенциал ГКБ № 31 пополнился еще одним прославленным коллективом — кафедрой травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов. Под руководством докт. мед. наук, профессора Николая Васильевича Загороднего в клиническую практику стали внедряться передовые методы лечения, применяемые в травматологии и ортопедии.

На базе урологического отделения развернула свою деятельность кафедра урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, которую возглавляет член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор Армаис Альбертович Камалов. В практику работы внедряются высокотехнологичные малоинвазивные и эндоскопические методы лечения урологических заболеваний. На протяжении нескольких лет в больнице работала редакция журнала «Урология и нефрология», главным редактором которого был Николай Алексеевич Лопаткин — академик

РАМН, трижды лауреат Государственной премии, председатель Российского и член Европейского общества урологов.

Активно работает кафедра анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (заведующий — докт. мед. наук, профессор Владимир Алексеевич Гурьянов).

В июне 2012 г. Министром здравоохранения Правительства Москвы Г.Н. Голухов был назначен руководителем Департамента здравоохранения города Москвы, в должности которого и проработал до октября 2014 г. В эти трудные годы реформирования столичного здравоохранения основным вектором деятельности Георгия Натановича была работа по оказанию высокоэффективной, качественной и доступной медицинской помощи населению Москвы: оптимизация и модернизация отрасли в рамках основных программ «Столичное здравоохранение» и «Здоровье», направленных на улучшение материально-технической базы учреждений; повышение эффективности использования имеющихся ресурсов; активное внедрение информационных систем в работу медицинских учреждений.

Работу в практическом здравоохранении Г.Н. Голухов совмещает с научной и педагогической деятельностью. В 2003 г. он получил звание профессора, а в 2004 — был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук (в настоящее время — член-корреспондент РАН). Без малого десять лет заведовал кафедрой управления и социологии здравоохранения факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова (2003–2012). За эти годы на кафедре прошли профессиональную переподготовку и повышение квалификации в области организации здравоохранения более 1500 руководителей лечебно-профилактических учреждений и органов здравоохранения г. Москвы и других регионов. В настоящее время Георгий Натанович продолжает педагогическую деятельность на кафедре общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения педиатрического факультета в должности профессора.

Г.Н. Голухов является автором 99 печатных работ, в том числе 10 монографий, 6 учебно-методических пособий. Он неоднократно участвовал в организации и проведении международных конгрессов и конференций, среди которых «Здравоохранение: пути выхода из кризиса», «Медико-производственный комплекс: современное состояние и перспективы развития», «Медико-организационные аспекты деятельности многопрофильной городской больницы в современных экономических условиях».

Г.Н. Голухов зарекомендовал себя высококвалифицированным профессионалом в области организации здравоохранения, он пользуется уважением коллег и всего медицинского сообщества города Москвы.

Кроме своей профессиональной деятельности Георгий Натанович ведет большую общественную работу. В 2011 г. он избран председателем Совета главных врачей Департамента здравоохранения г. Москвы, целью деятельности которого является оптимизация работы по обеспечению доступности и качества медицинской помощи и подготовки высококвалифицированных врачебных кадров. В 2011 г. по инициативе Г.Н. Голухова в Москве впервые был проведен фестиваль «Формула жизни», по результатам которого более чем в 20 номинациях были отмечены лучшие врачи и медицинские работники среднего звена.

Модернизация столичного здравоохранения потребовала повышения уровня и квалификационных критериев медицинского персонала, и Георгий Натанович стал одним из инициаторов направления молодых врачей на стажировку в ведущие клиники мира. Так, в 2012 г. Департамент здравоохранения Москвы заключил соглашение о сотрудничестве между Правительством Москвы и Департаментом здравоохранения Базеля, а затем были подписаны соглашения с медицинскими организациями Женевы (Швейцария), Южной Кореи, Германии, Италии, Бельгии, Израиля и Словении. Всего было отправлено на стажировку 975 медицинских работников.

Будучи активным гражданином страны и г. Москвы, Георгий Натанович неоднократно избирался советником районного Собрания города, был внештатным советником председателя Правительства РФ, доверенным лицом Мэра Москвы, а во время избирательных кампаний по выборам Президента РФ в 2004 и 2012 гг. являлся доверенным лицом кандидата в Президенты Российской Федерации Владимира Владимировича Путина. В настоящее время Георгий Натанович является советником заместителя Мэра Москвы в Правительстве Москвы по вопросам социального развития Леонида Михайловича Печатникова.

Многолетняя плодотворная работа Георгия Натановича Голухова отмечена государственными наградами: орденом Дружбы (2002), медалью «В память 850-летия Москвы», медалью Министерства здравоохранения Российской Федерации «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2014), благодарностью Президента Российской Федерации (2004), золотым почетным знаком «Общественное признание», нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (2013). Он также награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (2007) и грамотой Правительства Москвы (2010), отмечен благодарностями Мэра Москвы (2011, 2013).

Редколлегия журнала «Вестник РАМН», ученики, друзья, коллеги сердечно поздравляют юбиляра и желают Георгию Натановичу и членам его семьи крепкого здоровья, больших творческих успехов, дальнейшей плодотворной работы в области организации и совершенствования столичного здравоохранения.

Владимир Иванович Стародубов



17 мая 2015 г. исполнилось 65 лет со дня рождения директора Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, исполняющего обязанности академика-секретаря отделения медицинских наук Российской академии наук, академика РАН Владимира Ивановича Стародубова.

Годы активной практической и научной деятельности Владимира Ивановича пришлось на сложный для России период смены и становления новой социально-экономической формации, что напрямую коснулось всей системы отечественного здравоохранения. Именно в это непростое время со всей яркостью раскрылся его талант масштабного организатора здравоохранения, обладающего редкой способностью принимать взвешенные ответственные решения на основе собственного анализа и прогноза, правильной расстановки приоритетов и первоочередных задач. В результате, практически все крупные и значимые явления, события и процессы, которые произошли, да и во много происходят сейчас в российском здравоохранении, напрямую связаны с именем В.И. Стародубова.

Достаточно вспомнить ключевые реформы и события последних 20 лет, сформировавшие отечественную систему охраны здоровья населения Российской Федерации в том виде, в каком она существует в настоящее время.

Главное — это создание и последующее развитие системы обязательного медицинского страхования (ОМС), представляющей собой базовый элемент здравоохранения России и обеспечивающей финансирование более 90% всех оказываемых в стране объемов медицинской помощи. Владимир Иванович является не только одним из основоположников этой системы, ученым, во многом обеспечившим ее теоретическое обоснование, но и организатором практического развития этого вектора реформ. При активном участии В.И. Стародубова создавались теория, методология и система внедрения медицинского страхования в Российской Федерации, которые были направлены на определение роли и взаимоотношений субъектов медицинского страхования, определение их финансового взаимодействия и места в системе организации медицинской помощи. Под его руководством разрабатывались федеральные законы «О медицинском страховании граждан в РСФСР» (1991) и «О внесении изменений и дополнений в Закон РСФСР «О медицинском страховании граждан в РСФСР» (1993), которые послужили первоосновой для внедрения новых механизмов экономического управления и финансирования здравоохранения. Созданная при непосредственном участии В.И. Стародубова нормативно-методическая база в виде постановлений Правительства России, приказов и распоряжений Минздрава, Минфина России, Федерального фонда ОМС обеспечила функционирование системы обязательного медицинского страхования.

Владимир Иванович является одним из основных разработчиков важнейшего стратегического документа, который, по сути, долгие годы определяет эволюцию

системы здравоохранения России. Речь идет о Концепции развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации, одобренной постановлением Правительства РФ от 5 ноября 1997 г. № 1387. Тогда, в 1997 г., трудно было себе представить, что всего через несколько лет положения документа действительно начнут реализовываться, хотя отдельные из них многим экспертам казались абсолютно декларативными. Но жизнь доказала обратное. Так, положение: «Необходимо обеспечение адекватности финансовых ресурсов государственным гарантиям в сфере здравоохранения, поэтапное повышение доли средств, направляемых на финансирование здравоохранения, до 6–7% внутреннего валового продукта» и другие федеральные целевые программы и проекты имеют на сегодняшний день прочно закрепленное в бюджете финансирование, причем именно в том виде, которое указано в Концепции.

Следующим этапом деятельности В.И. Стародубова стали разработка и принятие в 1998 г. «Программы государственных гарантий по обеспечению населения Российской Федерации бесплатной медицинской помощью на 1999 г.». Сегодня всем организаторам здравоохранения понятно, зачем ежегодно принимается такая Программа. А тогда, в 1998 г., это был первый в истории новой России документ, на основании которого вся деятельность по обоснованию и принятию федерального бюджета в сфере здравоохранения, бюджета ОМС была упорядочена!

До этого исторического момента принятие бюджетов здравоохранения на региональном уровне осуществлялось весьма хаотично: далеко не всегда было понятно, что и в каком объеме должно финансироваться из бюджета, а что — из ОМС. Принятие нового документа во многом позволило в тот непростой период стабилизировать финансовую ситуацию в здравоохранении, удержать отрасль от деструкции и развала. Более того, Программа государственных гарантий заложила основу для дальнейшего развития национальной системы здравоохранения. Стоит заметить, что документ с тех пор практически не изменил свою структуру и по сей день лежит в основе ежегодно принимаемых в стране программ.

Новой и важнейшей вехой в развитии системы ОМС и всего здравоохранения России стало принятие решения о передаче полномочий по финансированию взносов на страхование неработающего населения на уровне субъектов федерации. И вновь ведущая роль в разработке правовых и финансовых механизмов этого весьма непростого вопроса легла на плечи В.И. Стародубова. Твердую последовательную позицию ученый проводил в течение ряда лет, и в конечном итоге она была реализована в формате федерального законодательства, что привело к заметному увеличению финансирования отрасли, причем на регулярной основе.

Незаурядные организаторские способности Владимира Ивановича проявились также при реализации крупнейшего в истории новой России приоритетного национального проекта «Здоровье», начавшегося в 2005 г. Именно тогда впервые за многие годы по инициативе и при непосредственном участии В.И. Стародубова были приняты решения по укреплению этапа первичной медико-санитарной помощи: введены доплаты участковым врачам и медсестрам, врачам общей практики, фельдшерам ФАПов, врачам скорой медицинской помощи; обновлена материально-техническая база станций скорой

медицинской помощи. Впервые в стране были введены родовые сертификаты, что позволило не только привлечь в отрасль дополнительные ресурсы (опять же на постоянной основе), но и реально добиться зависимости оплаты от качества оказанной медицинской помощи в системе родовспоможения и детям первого года жизни.

В рамках того же приоритетного национального проекта «Здоровье» под руководством и личным участии Владимира Ивановича новый импульс развития получила российская высокотехнологическая помощь. Буквально за 4–5 лет были построены новые федеральные центры по наиболее востребованным видам высокотехнологической помощи: трансплантологии, нейрохирургии, травматологии и ортопедии, перинатологии, кардиохирургии.

Следует отметить, что именно в эти годы по инициативе В.И. Стародубова было заложено сбалансированное формирование и развитие территориальной структуры российской высокотехнологичной медицинской помощи. В регионах не только создавалась сеть новых федеральных центров, но и за счет специально выделенных (и выделяемых поныне) федеральных средств появилась возможность укрепления и развития крупных региональных клиник субъектов федерации, оказывающих высокотехнологичную помощь. На деле для большинства пациентов это означало реальную возможность сохранения жизни, уменьшение тяжелой инвалидизирующей патологии.

Все эти сложные и последовательные этапы, реализацию которых инициировал или обеспечивал (а чаще и инициировал, и обеспечивал) Владимир Иванович Стародубов, позволили осуществить реальный переход отечественного здравоохранения на преимущественно одноканальное финансирование через систему ОМС. В результате радикально изменилась финансовая ситуация в отрасли, значительно укрепилась ее материально-техническая база, сформировалась, по сути, новая система управления.

Закономерным интегральным результатом эволюции отечественной системы здравоохранения стало снижение смертности, увеличение продолжительности жизни, рост рождаемости. В достижение того результата огромную, до конца не оцененную современниками лепту внес В.И. Стародубов — его идеи и их практическое воплощение.

Развитие сотрудничества в области здравоохранения Российской Федерации с другими странами и международными организациями, прежде всего со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), также происходило при самом активном и деятельном участии Владимира Ивановича. После распада Советского Союза, уменьшения обязательных взносов в ВОЗ России было необходимо восстановить и укрепить свою роль в глобальном здравоохранении. В.И. Стародубов способствовал назначению высококвалифицированных международных экспертов на должность специальных представителей Генерального директора ВОЗ в России и установлению с ними эффективных рабочих отношений. Как результат, начало века ознаменовалось заметными и резонансными выступлениями российских делегаций по широкому кругу вопросов в работе сессий руководящих органов ВОЗ. На 61-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения В.И. Стародубов был избран членом Исполнительного комитета от Российской Федерации на 2008–2010 гг. С этого момента он активно

продвигает в глобальную «повестку дня» вопросы борьбы с неинфекционными заболеваниями, способствуя становлению России в качестве лидера в этом направлении здравоохранения.

При поддержке В.И. Стародубова в Центральном НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России в 1997 г. был создан и результативно работает по сей день Документационный центр ВОЗ, а с 2014 г. развернули деятельность два сотрудничающих с ВОЗ центра — по системам здравоохранения и общественному здоровью и по информации здравоохранения. В 2014 г. институт стал одним из инициаторов Европейской инициативы ВОЗ по информатизации здравоохранения.

В.И. Стародубов без малого два десятилетия активно способствует интеграции российского и международного опыта организации систем здравоохранения. В 1998 г. он стал сопредседателем Комитета по здравоохранению российско-американской объединенной комиссии по экономическому и технологическому сотрудничеству, а в 2011 — сопредседателем подгруппы по научному сотрудничеству в сфере здравоохранения в Двусторонней президентской комиссии. В рамках двухстороннего сотрудничества он возглавляет направление профилактики фетального алкогольного синдрома новорожденных — с Францией; направление укрепления здоровья во всех секторах и оценки потенциально потерянных лет жизни из-за преждевременной смертности — с Финляндией; направление по оценке качества медицинской помощи — с Германией. С момента создания Партнерства «Северное измерение» в области здравоохранения и социального благополучия ЦНИИОИЗ играет ведущую роль в сотрудничестве со странами Северной Европы.

Академик РАН В.И. Стародубов продолжает активную деятельность и в качестве администратора медицинской науки. В настоящее время он исполняет обязанности академика-секретаря отделения медицинских наук РАН, является заместителем председателя ВАК, председателем Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций по специальности «общественное здоровье и здравоохранение».

У Владимира Ивановича все получается, потому что он — масштабный государственный, профессионал, патриот! Сложностей и испытаний в его профессиональном восхождении за последние 20 лет возникало, наверное, несоизмеримо больше, чем удовлетворенности от сделанного и признания заслуг. К сожалению, это удел результативных и масштабных людей.

Наверное, потребуется дополнительное время, чтобы не просто увидеть, но и по-новому оценить роль Владимира Ивановича в становлении и развитии российской системы здравоохранения, достижениях осязаемых и позитивных перемен. К сожалению, соотечественникам свойственно запаздывать с осмыслением того, что сделано их выдающимися современниками. Именно поэтому хорошо, что есть юбилеи, которые дают повод оценить уникальных и дерзновенных творцов современной истории России, ее лучших сынов, Граждан с большой буквы.

Президиум РАН, Бюро Отделения медицинских наук Российской академии наук, редколлегия журнала «Вестник Российской академии медицинских наук», друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Владимира Ивановича с юбилеем и желают ему здоровья, счастья, долгих лет жизни, новых творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения.

ПРАВИЛА И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРЕДСТАВЛЕНИЮ РУКОПИСЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Материал подготовил д.м.н., главный научный сотрудник Института статистических исследований и экономики знаний Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», член редколлегии журнала «Вопросы современной педиатрии» Р.Т. Сайгилов.

Впервые опубликовано на сайте журнала «Вопросы современной педиатрии»: <http://www.spr-journal.ru/ojs/index.php/VSP/about/submissions#authorGuidelines>. Там же можно ознакомиться с полной версией Правил оформления оригинальных и других типов рукописей.

Качество описания исследования определяет уровень доверия к нему и перспективу его последующего использования для формулирования новых гипотез. Настоящие правила и рекомендации сформулированы таким образом, чтобы помочь авторам подготовить рукопись высокого качества. В качестве примера рассмотрены ситуации, относящиеся преимущественно к исследованиям медицинского вмешательства. Вместе с тем Правила имеют универсальный характер и могут быть использованы при описании исследований с иными целями.

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ПРИНЯТИЯ РУКОПИСИ К РАССМОТРЕНИЮ

390

- Признание исследования оригинальным.** Критерием оригинальности статьи является тот факт, что ни сама рукопись, ни один из ее существенных фрагментов ранее не были опубликованы. Проверку на оригинальность рукописи редакторы журнала будут осуществлять с применением системы «АнтиПлагиат», а также путем свободного поиска недобросовестных заимствований с использованием общедоступных поисковых систем. Редакция журнала сохраняет за собой право в исключительных случаях размещать на страницах журнала результаты уже опубликованных исследований. Это продиктовано важностью полученных данных и необходимостью их распространения среди членов профессионального сообщества.
- Представление рукописи в структурированном виде.** Для рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований, **обязательно** наличие структурированной аннотации (см. «Правила и рекомендации по подготовке структурированной аннотации»), а также следующих разделов: «ОБОСНОВАНИЕ», «МЕТОДЫ», «РЕЗУЛЬТАТЫ», «ОБСУЖДЕНИЕ», «ЗАКЛЮЧЕНИЕ», «ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ» и/или «КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ», «ЛИТЕРАТУРА», «КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ» (табл.). Каждый из разделов должен быть разбит на подразделы с учетом нижеприведенных рекомендаций. При отсутствии необходимой информации подразделы могут быть оставлены незаполненными (см. табл.).

РАЗЪЯСНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ АСПЕКТОВ ПОДГОТОВКИ РУКОПИСИ, СОДЕРЖАЩЕЙ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

I. НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

Название статьи должно быть понятным по смыслу, однозначным в используемых формулировках и по возможности кратким. Подробнее см. <http://www.spr-journal.ru/ojs/index.php/VSP/about/submissions#authorGuidelines>

II. СТРУКТУРИРОВАННАЯ АННОТАЦИЯ

Разъяснения см. в файле «Правила и рекомендации по представлению аннотаций рукописей, содержащих результаты оригинальных исследований», размещенном на сайте журнала <http://www.spr-journal.ru/ojs/index.php/vestnikRAMN/about/submissions#authorGuidelines>

III. ОБОСНОВАНИЕ

При написании этого раздела авторам рекомендуется исходить из следующих принципов:

- кратко описать важность проблемы:
 - а) ее масштаб;
 - б) опосредованные эффекты;

Таблица. Обязательные элементы рукописи, содержащей результаты оригинального исследования

I. НАЗВАНИЕ СТАТЬИ
II. СТРУКТУРИРОВАННАЯ АННОТАЦИЯ
III. ОБОСНОВАНИЕ
IV. МЕТОДЫ
4.1. Дизайн исследования
4.2. Критерии соответствия
4.3. Условия проведения
4.4. Продолжительность исследования
4.5. Описание медицинского вмешательства
4.6. Исходы исследования
• Основной исход исследования
• Дополнительные исходы исследования
4.7. Анализ в подгруппах
4.8. Методы регистрации исходов
4.9. Этическая экспертиза
4.10. Статистический анализ
• Принципы расчета размера выборки
• Методы статистического анализа данных
V. РЕЗУЛЬТАТЫ
5.1. Участники исследования
5.2. Основные результаты исследования
5.3. Дополнительные результаты исследования
5.4. Нежелательные явления
VI. ОБСУЖДЕНИЕ
6.1. Резюме основного результата исследования
6.2. Обсуждение основного результата исследования
6.3. Ограничения исследования
VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ
VIII. ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
IX. ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ
X. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ
XI. КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

— определить решенные и нерешенные аспекты проблемы с анализом ранее опубликованных данных.

Раздел «ОБОСНОВАНИЕ» в **обязательном порядке** должен быть завершен определением цели исследования.

IV. МЕТОДЫ

Все перечисленные в табл. подразделы должны быть представлены в тексте рукописи вне зависимости от того, имеется ли необходимая для их заполнения информация, или нет.

4.1. Дизайн исследования

Важно! При описании рандомизированных исследований авторам следует придерживаться стандартов представления результатов рандомизированных контролируемых исследований (CONSORT; <http://www.consort-statement.org/consort-2010>). Контролируемые нерандомизированные исследования необходимо сопроводить детальным описанием процедуры распределения (включения) участников исследования в сравниваемые группы. В настоящем подразделе должны быть описаны все изменения плана исследования, произошедшие после его начала.

4.2. Критерии соответствия

Наличие информации о критериях соответствия условиям исследования (критерии включения, невключения, исключения)

необходимо для получения четкого представления о внешней обобщаемости выводов исследования¹ и возможности их применения, например, в обычной клинической практике.

Необходимо подробно перечислить и при необходимости охарактеризовать (например, указав пороговые значения для количественных признаков) предварительно (до начала исследования) сформулированные критерии включения и невключения в исследование. Указанные группы критериев не должны дублировать друг друга.

Критерии соответствия должны быть дополнены описанием критериев исключения из исследования (при наличии таковых, как сформулированных предварительно, так и примененных ситуационно).

4.3. Условия проведения

Результаты исследования во многом зависят от условий его проведения. В связи с этим авторам необходимо предоставить подробную информацию о месте проведения исследования с указанием населенного пункта и ведомственной принадлежности центра, участвовавшего в исследовании. При выполнении исследования на базе нескольких центров описание должно быть предоставлено по каждому из них. Наряду с местом проведения исследования авторам необходимо дать разъяснения относительно каких-либо специфических факторов (социальных, экономических, культурных), способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов исследования.

4.4. Продолжительность исследования

Обязательным условием описания результатов проспективного исследования является представление следующих данных: а) запланированная продолжительность периода включения в исследование; б) продолжительность периода наблюдения; в) описание всех промежуточных контрольных точек. В случае если в ходе исследования произошло смещение запланированных временных интервалов, этот факт следует отметить. Для ретроспективных исследований указывается период ретроспекции.

4.5. Описание медицинского вмешательства

Описание исследуемого медицинского вмешательства должно быть выполнено максимально подробно. Следует представить запланированные к применению дозы, режим их титрации, способы введения, сроки начала и продолжительность медицинского вмешательства, условия его прекращения. Для хирургических вмешательств описываются особенности предоперационной подготовки, собственно операции, включая обезболивание и послеоперационное ведение больных. Все изменения в запланированной схеме медицинского вмешательства, произошедшие в ходе исследования, должны быть освещены.

4.6. Исходы исследования

4.6.1. Основной исход исследования

Основным исходом является предварительно выбранный и в конечном итоге установленный результат исследования, возникающий от воздействия медицинского или иного вмешательства, воздействия фактора риска и т.д. В зависимости от исходных условий исходами исследования могут быть как наиболее существенные для изучаемой проблемы, так и суррогатные, характеризующие иные ее свойства. Основной исход исследования может характеризовать не только эффективность медицинского вмешательства. В ряде случаев в этом качестве рассматривается критерий его безопасности. И в том, и в другом случае основной исход исследования должен быть описан предельно конкретно и недвусмысленно. Ожидаемые по основному исходу исследования данные используются для расчета объема выборки, достаточной для достижения заданной мощности статистических критериев применяемого для проверки гипотезы исследования.

4.6.2. Дополнительные исходы исследования

Дополнительными исходами являются результаты исследования, позволяющие проанализировать эффекты медицинского вмешательства более детально либо под другим углом, нежели это можно сделать, проанализировав основной исход исследования. Одновременно в качестве дополнительного исхода может быть запланирована (и представлена в рукописи) оценка качества жизни больных; биохимический показатель, используемый

в клинической практике для мониторинга течения болезни; другой показатель, целесообразность применения которого для оценки эффектов вмешательства только изучается. Как и основные, дополнительные исходы исследования должны быть предварительно (до начала исследования) сформулированы.

4.7. Анализ в подгруппах

Проводится при необходимости оценки эффектов медицинского вмешательства или влияния иных факторов в различных подгруппах, сформированных с учетом пола, возраста, клинических и иных характеристик. В идеальном случае перечень критериев, используемых для формирования подгрупп, должен быть определен еще до начала исследования и быть обоснованным. В данном подразделе авторам рекомендуется перечислить подгруппы (или критерии, на основании которых подгруппы будут сформированы), в которых будет проводиться дополнительный анализ эффектов вмешательства. Желательно сопроводить эту информацию ссылками на данные литературы.

4.8. Методы регистрации исходов

Необходимо описать все методы и инструменты, применявшиеся для регистрации основных и дополнительных исходов исследования. Описание должно быть предметным, т.е. в привязке к конкретному исходу исследования. Широко используемые методы и инструменты достаточно просто упомянуть, отметив кто, в какие сроки и в каких условиях их применял. Методы и инструменты, информация о достоверности которых отсутствует (оригинальная методика) или ее недостаточно (экспериментальная методика), описываются более подробно. При наличии такой информации желательно привести ссылку на литературный источник. Применимость оригинальных методов и инструментов должна быть подтверждена (если не является целью исследования) кратким описанием их чувствительности, а также воспроизводимости результатов измерений. **Работы, в которых оценка основных исходов исследования проводилась с применением невалидированных оригинальных методов и инструментов, редакцией не рассматриваются.**

4.9. Этическая экспертиза

Авторам в обязательном порядке необходимо предоставить информацию о результатах проверки протокола исследования этическим комитетом любого уровня: а) процитировав в данном подразделе его заключение; б) указав номер документа; в) дату его подписания, а также г) официальное наименование этического комитета.

4.10. Статистический анализ

4.10.1. Принципы расчета размера выборки

Необходимость расчета размера выборки продиктована научными, этическими и финансовыми соображениями. Редакция журнала просит авторов:

- подробно описать процедуру расчета размера выборки, или
- представить иное обоснование размера выборки (если таковое имеется), или
- указать, что размер выборки предварительно не рассчитывался.

4.10.2. Методы статистического анализа данных

При описании этого подраздела необходимо:

- отметить формат представления количественных данных: среднее (стандартное отклонение), медиана (25-й; 75-й процентиля), 95% доверительный интервал и т.д.;
- описать статистические критерии, использованные при анализе данных, четко определив, какие критерии применяли для анализа количественных, какие — для анализа качественных данных, какие — для анализа исходных характеристик, а какие — для анализа изменения их значений в ходе исследования;
- упомянуть использованный пакет статистических программ (указав разработчика и страну происхождения).

V. РЕЗУЛЬТАТЫ

Описывая полученные результаты, не следует обсуждать их, в т.ч. ссылаясь на результаты других исследований, формулировать выводы, заключения. Вся эта информация *должна быть* представлена в разделе «ОБСУЖДЕНИЕ».

5.1. Участники исследования

Именно в этом разделе авторам следует представить описание исследуемой выборки, которое должно включать:

- представление схемы проведения исследования;
- описание исходных характеристик участников исследования.

¹ Внешняя обобщаемость (англ. *generalizability*) — возможность распространения выводов исследования на целевую популяцию: например, на всех больных с точно таким же диагнозом, как и у пациентов, включенных в исследование.

Авторам *настоятельно рекомендуется* (обязательно для исследований со сложным планом или проведенных в 3 и более этапа) представить схему исследования в виде связанных блоков, содержащих информацию о числе скринированных, числе включенных в исследование (с разделением по сравниваемым группам), числе получивших исследуемый медицинский продукт или услугу, числе завершивших исследование, числе участников, включенных в анализ. Вместе с этим необходимо отметить, вследствие каких причин скринированные не включались в исследование, а выбывшие участники прекращали свое участие в нем.

Описание участников исследования обычно включает представление исходных характеристик выборки: пол, возраст, показатели физического развития, клиничко-анамнестические признаки. Основное предназначение этой информации: у редакторов (а в последующем и у читателей) должно сформироваться четкое представление об исследованной группе. Описание всей выборки даст понимание того, насколько широко могут трактоваться результаты исследования. Описание и сравнительный статистический анализ исследуемых групп укажут на их сопоставимость, а также являются ли результаты исследования следствием изучаемого медицинского вмешательства, фактора риска, исследуемых явлений.

5.2. Основные результаты исследования

К основным результатам исследования *должно быть* отнесено описание основного исхода и связанных с ним результатов статистического анализа данных. При этом недостаточно опираться только на значения величины «р» (которые должны быть представлены — **ВАЖНО** — с точностью до **третьего знака после запятой**). Необходимо определить величину эффекта (изменения), представив его не только в виде средних значений (среднего арифметического, среднего геометрического или медианы), но и сопроводив точечные оценки интервальными, описывающими разброс данных (стандартное отклонение, процентиля) или характеризующими надежность точечных оценок (доверительный интервал). В контролируемых исследованиях при несопоставимых по исходным характеристикам группам описание основного исхода исследования *должно быть* дополнено анализом эффекта обнаруженных различий с применением методов многофакторного (например, регрессионного) анализа.

Описание основных результатов исследования может быть проведено с использованием двух принципов. Базовым является принцип анализа основных исходов исследования с включением в анализ всех участников вне зависимости от того, выполнили ли они протокол в полном объеме или нет (так называемая процедура *intention-to-treat*). Анализ результатов медицинского вмешательства только на примере участников, выполнивших протокол исследования в полном объеме (принцип анализа *per-protocol*), может лишь дополнить основные расчеты.

5.3. Дополнительные результаты исследования

Описание дополнительных результатов исследования может включать только те исходы, что были представлены авторами в подразделе «Дополнительные исходы исследования» (см. разд. «МЕТОДЫ»).

Настоящий подраздел может включать результаты оценки эффекта медицинского вмешательства в подгруппах. Анализ *должен быть* ограничен только теми подгруппами, что были перечислены (с представлением краткого обоснования) в подразд. «Анализ в подгруппах», разд. «МЕТОДЫ».

5.4. Нежелательные явления

Необходимо перечислить все нежелательные явления, возникшие в ходе проведения исследования. В качестве нежелательных следует рассматривать любые медицинские события, связь которых с проводимым медицинским вмешательством не может быть исключена. Отсутствие нежелательных явлений также должно быть отмечено. Если учет нежелательных явлений медицинского вмешательства не проводился, авторам *следует* подчеркнуть это.

VI. ОБСУЖДЕНИЕ

Основное назначение данного раздела — обсуждение не только всех достоинств, но и всех возможных недостатков, в т.ч. возможных систематических ошибок, ограничений исследования.

6.1. Резюме основного результата исследования

Подраздел должен содержать краткое описание результатов исследования, относящихся к его основной цели.

6.2. Обсуждение основного результата исследования

Обсуждение результатов, относящихся к гипотезе (основной цели) исследования, должно быть проведено в контексте ранее известных данных, мнений и теорий, а также с учетом дополнительных результатов исследования, результатов анализа в подгруппах. При необходимости авторам следует прибегнуть к обсуждению ключевых механизмов реализации эффектов медицинского вмешательства.

6.3. Ограничения исследования

Обсуждение результатов исследования *должно сопровождаться* анализом факторов, способных существенным образом повлиять на выводы исследования. Эти ограничения могут быть отнесены к каждому этапу исследования, однако наиболее существенными можно признать ограничения, связанные с методами исследования.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В разделе необходимо **кратко**:

- суммировать результаты ранее проведенных исследований;
- изложить ключевые нерешенные аспекты обозначенной проблемы;
- описать полученные результаты с разъяснением их вклада в решение проблемы.

Целесообразно дать сжатое обоснование клинического и/или научного использования результатов исследования. При этом авторам следует с осторожностью прибегать к чрезмерным обобщениям, необоснованно настаивая на применимости результатов исследования.

VIII. ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ / КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторам необходимо указать на источник финансирования исследования. Разъяснения см. на <http://www.spr-journal.ru/ojs/index.php/vestnikRAMN/about/submissions#authorGuidelines>

IX. ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторам предоставляется возможность выразить слова благодарности коллегам.

X. ЛИТЕРАТУРА

Редакция журнала не ограничивает авторов в числе цитируемых источников. Вместе с тем рекомендуется использовать **не более трех ссылок** по каждому утверждению, при том что каждое утверждение авторов, за исключением самых общеизвестных, должно быть сопровождено ссылками на источники информации. Авторам следует избегать **самоцитирования**, за исключением случаев, когда оно представляется необходимым (например, если нет других источников информации). В пристатейном списке литературы необходимо указывать фамилии и инициалы всех авторов цитируемой статьи (либо 6 первых соавторов), поскольку сокращение авторского коллектива влечет за собой потерю цитируемости неназванных соавторов.

Примеры оформления списка литературы можно найти на <http://www.spr-journal.ru/ojs/index.php/vestnikRAMN/about/submissions#authorGuidelines>

Ссылки на литературные источники необходимо представлять **в сквозном порядке**, т.е. в порядке цитирования.

XI. КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Необходимо указать контактную информацию **всех** соавторов статьи в объеме: ФИО (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, структурное подразделение и полное наименование организации (основного места работы), почтовый рабочий адрес (с индексом), адрес электронной почты, номер рабочего телефона, номер сотового телефона (необходим для оперативной связи с контактирующим автором, в публикации не указывается).