

similar pace, older face // World J. Surg. – 2007. – Vol. 31. №11. – P.2092-2103.

12. *Teixeira P.G., Inaba K., Hadjizacharia P., et al.* Preventable or potentially preventable mortality at a mature trauma center // J. Trauma. – 2007. – Vol. 63. №6. – P.1338-1346.

13. *Winstedt D., Thomas O.D., Nilsson F., et al.* Correction of hypothermic and dilutional coagulopathy with concentrates of fibrinogen and factor XIII: an in vitro study with ROTEM //

Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 22. №73. – P.1-8.

14. *Wohlauer M.V., Moore E.E., Harr J., et al.* A standardized technique for performing thrombelastography in rodents // Shock. – 2011. – Vol. 36. №55. – P.524-526.

15. World Health Organization. World health statistics 2013. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81965/7/9789244564585_rus.pdf (accessed 08.06.2016)

REFERENCES

1. *Kinzerskiy A.A., Dolgikh V.T., Korzhuk M.S.* Temporal and structural dynamics of the low frequency of thrombotic pleasurability male rats Wistar received under xylazine+tiletamine-zolazepam anesthesia, blood sampling from the carotid artery. The certificate of state registration database № 2016620712 // Bull. № 6. Published 20.06.2016. (in Russian)

2. *Kinzerskiy A.A., Dolgikh V.T., Korzhuk M.S.* Normal values of the low frequency pleasurability male rats Wister received under xylazine+tiletamine-zolazepam anesthesia, blood sampling from the carotid artery. The certificate of state registration database № 2016620346 // Bull. № 4. Published 20.04.2016. (in Russian)

3. *Solovyov M.A., Tyutrin I.I., Udut V.V., Klimenkova V.F.* Experience in diagnostics and monitoring of critical violations // Medico-biologicheskie i sotsialno-psikhologicheskie problemi bezopasnosti v chrezvychaynikh situatsiyakh. – 2013. – №4. – P.55-60. (in Russian)

4. *Balvers K., Wirtz M.R., van Dieren S., et al.* Risk factors for trauma-induced coagulopathy- and transfusion-associated multiple organ failure in severely injured trauma patients // Front. Med. (Lausanne). – 2015. – Vol. 2. №24. – P.1-11.

5. *Cohen M.J., Call M., Nelson M., et al.* Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients // Ann. Surg. – 2012. – Vol. 255. №2. – P.379-385.

6. *Evans J.A., van Wessem K.J., McDougall D., et al.* Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment // World J. Surg. – 2010. – Vol. 34. №1. – P.158-163.

7. *Gonzalez E., Moore E.E., Moore H.B., et al.* Trauma-induced coagulopathy an institution's 35 years perspective on practice and

research // Scand. J. Surg. – 2014. – Vol. 103. №2. – P.89-103.

8. *Hunt H., Stanworth S., Curry N., et al.* Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – №2. – P.322-330.

9. *Letson H.L., Dobson G.P.* Differential contributions of platelets and fibrinogen to early coagulopathy in a rat model of hemorrhagic shock // Thromb. Res. – 2016. – Vol. 141. – P.58-65.

10. *Maegle M.* Acute traumatic coagulopathy: Incidence, risk stratification and therapeutic options // World J. Emerg. Med. – 2010. – Vol. 1. №1. – P.12-21.

11. *Soreide K., Krüger A.J., Vardal A.L., et al.* Epidemiology and contemporary patterns of trauma deaths: changing place, similar pace, older face // World J. Surg. – 2007. – Vol. 31. №11. – P.2092-2103.

12. *Teixeira P.G., Inaba K., Hadjizacharia P., et al.* Preventable or potentially preventable mortality at a mature trauma center // J. Trauma. – 2007. – Vol. 63. №6. – P.1338-1346.

13. *Winstedt D., Thomas O.D., Nilsson F., et al.* Correction of hypothermic and dilutional coagulopathy with concentrates of fibrinogen and factor XIII: an in vitro study with ROTEM // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 22. №73. – P.1-8.

14. *Wohlauer M.V., Moore E.E., Harr J., et al.* A standardized technique for performing thrombelastography in rodents // Shock. – 2011. – Vol. 36. №55. – P.524-526.

15. World Health Organization. World health statistics 2013. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81965/7/9789244564585_rus.pdf (accessed 08.06.2016)

Информация об авторах:

Кинзерский Александр Анатольевич – аспирант кафедры общей хирургии, e-mail: kinzerskij@mail.ru
Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, тел. (3812)230378, e-mail: prof_dolgih@mail.ru;
Коржук Михаил Сергеевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии.

Information About of the Authors:

Kinzerskiy Aleksandr A. – postgraduate student, surgery kinzerskij@mail.ru; Dolgikh Vladimir T. – MD, PhD, DSc in Medicine, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of Department of the Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course of Omsk State Medical University, tel. (3812) 230378, e-mail: prof_dolgih@mail.ru; Korzhuk Mikhail S. – MD, PhD, DSc in Medicine, Head of Department of the General surgery.

© КОРЧАГИНА Я.А., ДОЛГИХ В.Т., ЕРШОВ А.В. – 2016

УДК: 616.831-006.482-003.215-008.9-08-0532:544.11

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НУТРИЕНТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Яна Александровна Корчагина^{1,2}, Владимир Терентьевич Долгих¹, Антон Валерьевич Ершов¹
(¹Омский государственный медицинский университет, и.о. ректора – В.А. Охлопков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – проф. В.Т. Долгих; ²Омский областной клинический онкологический диспансер, гл. врач – к.м.н. Д.М. Вьюшков)

Резюме. Обследовано и пролечено 80 детей в возрасте от 6 до 16 лет со злокачественным новообразованием мозжечка – медуллобластомой. Лечение было комплексным: хирургическое удаление опухоли с последующей химиолучевой терапией (40 детей) и с нутритивной поддержкой в виде изокалорической смеси Нутрикомп Стандарт Ликвид (40 детей). Гематологические и биохимические параметры исследовали до лечения и после на протяжении 60 дней. Выявлена анемия, тромбоцитопения, лимфоцитопения и моноцитопения. Констатирована парциальная функциональная печеночная недостаточность и деструкция гепатоцитов, которые сказывались на ее белоксинтезирующей функции. Вследствие сочетания печеночной недостаточности и катаболической направленности биохимических процессов выявлены признаки усиленного накопления недоокисленных продуктов углеводного и азотистого обменов. Установлено, что нутриенты способствуют меньшей вторичной альтерации и более быстрой репарации тканей, нормализации интенсивности процессов свободнорадикального окисления, процессов детоксикации и гемопоеза, синтеза и катаболизма, интенсивности метаболических реакций.

Ключевые слова: медуллобластома у детей, гематологические и биохимические нарушения, нутриенты.

THE USE OF NUTRIENTS FOR THE CORRECTION OF FUNCTIONAL AND METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN WITH MEDULLOBLASTOMA

Ya.A. Korchagina^{1,2}, V.T. Dolgikh¹, A.V. Erschov¹

(¹Omsk State Medical University; ²Omsk Clinical Oncology Center, Russia)

Summary. We examined and treated 80 children aged from 6 to 16 years with malignant neoplasm of cerebellum – medulloblastoma. The treatment was complex - surgical removal of the tumor with subsequent chemoradiation therapy (40 children) and nutritional support in the form of isocalorically mixture Nutricomp Standard Liquid (40 children). Hematological and biochemical parameters were investigated before treatment and after treatment for 60 days. Anemia, thrombocytopenia, lymphocytopenia and monocytopenia have been revealed. There was shown the partial functional hepatic insufficiency and destruction of the hepatocytes, that affected its protein synthesizing function. Due to a combination of liver failure and catabolic orientation of biochemical processes there were showed the signs of enhanced accumulation of non-completely oxidized products of carbohydrate and nitrogen metabolism. Found that nutrients contribute to less secondary alteration and faster tissue repair, normalize the intensity of the processes of free-radical oxidation, processes of detoxication and haematopoiesis, synthesis and catabolism, the intensity of metabolic reactions.

Key words: medulloblastoma in children, hematological and biochemical disorders, nutrients.

Медуллобластома – опухоль, поражающая центральную нервную систему, наиболее часто встречается у детей в возрасте до 10 лет, причем у мальчиков наблюдается в 2-3 раза чаще, чем у девочек [3]. Десятилетняя выживаемость детей с медуллобластомой достигает 35% [2]. Причины, вызывающие возникновение медуллобластомы, на сегодняшний день остаются неизвестными, и даже трудно предположить, что является причиной, пусковым фактором или отправной точкой [4]. В этой связи более углубленное изучение на организменном уровне функционально-метаболических нарушений позволит иметь более точные представления о природе и патогенезе медуллобластом и своевременно их диагностировать, лечить и профилактировать рецидивы [1].

Цель исследования – оценить эффективность использования нутритивной поддержки у детей с медуллобластомами после оперативного лечения и стандартной химиолучевой терапии.

Материалы и методы

Проведено динамическое обследование, лечение и наблюдение 80 детей с медуллобластомой мозжечка: I группа основная (n=40), II группа сравнения (n=40) и 20 здоровых детей (III группа – контрольная). Послеоперационное лечение проходило в отделении химиотерапии Клинического онкологического диспансера г. Омска в период с 2009 по 2014 гг. Диагноз выставлялся на основании анамнеза, магнитно-резонансной и компьютерной томографии, гистологического исследования биоптата, полученного во время операции. Возраст детей на момент первичного обращения в онкологический диспансер составлял 10,5±1,7 лет. Объемное образование мозжечка и клиническая симптоматика, послужившие поводом для обращения за медицинской помощью, у всех пациентов были выявлены впервые. Перед включением детей в исследовательскую группу их родителям сообщали о характере предстоящего исследования и получали информированное согласие на участие детей в исследовании, одобренное этическим комитетом Омского государственного медицинского университета.

Для диагностики основной патологии использовали магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную томографию (КТ). МРТ проводили на аппарате 1,5-тесловом магнитно-резонансном томографе (Siemens), а КТ – на 64-срезовом компьютерном томографе фирмы «Philips». Ультразвуковое исследование до и после операции выполняли всем больным на аппаратах Voluson E8 (General Electric Medical Systems, США), PRO FOCUS BK (Швеция), HITACHI ASCENDENS (HITACHI, Япония).

Всем больным до госпитализации, после операции и после химиолучевой терапии проводили идентичный спектр лабораторных исследований венозной крови.

Биохимические показатели плазмы крови определяли с помощью стандартных наборов реактивов иммунохимическим методом (анализатор Cobas e 601, Roche Diagnostics, Франция). Развернутый анализ крови определяли на гематологическом анализаторе LH750 (Бекмен Культер, США). Регистрацию хемилюминесценции цельной крови, сыворотки крови и эритроцитов, усиленную раствором люминола, осуществляли с помощью аппарата «Хемилюминомер-003» с компьютерным обеспечением и выводом хемилюминограмм на принтер. При этом регистрировали значение таких параметров как: спонтанная светимость (у.е.), вспышка (у.е.) и светосумма (у.е.×мин).

Лечение детей с медуллобластомой мозжечка включало хирургическое удаление новообразования, лучевую и химиотерапию (II группа детей). Удаление опухоли проведено в тотальном объеме. На завершающем этапе герметично рану закрывали твердой мозговой оболочкой с дальнейшим послойным ушиванием тканей. На 20-25-й день после оперативного вмешательства проводили химиолучевое лечение согласно протоколу М-2000 (протокол лечения разработан совместно ФГУ «ФНКЦ ДГОИ» и ИНХ им. акад. Н.Н. Бурденко).

Непосредственно к началу химиолучевой терапии приступали на 7-й день госпитализации. Краниоспинальное облучение по радикальной программе проводили в следующем объеме: головной мозг с включением шейного отдела спинного мозга до уровня нижнего края С3-С4 облучали с двух параллельных боковых полей в положении лежа на боку или на животе. Суммарная очаговая доза для краниоспинального облучения составляла 36 Гр. Параллельно облучали заднюю черепную ямку, также использовали два встречных боковых поля. Верхняя граница зоны облучения на уровне мозжечкового намета, нижняя – по наружной поверхности затылочной кости. Суммарная очаговая доза при этом составляла 54 Гр. Сеанс облучения проводили ежедневно, 5 фракций (дней) в неделю, разовая доза облучения при этом составляла не более 2 Гр (1,8-2Гр). Параллельно с 7-го дня госпитализации ежедневно вводили химиопрепарат – винкристин 1,5 мг/м² внутривенно капельно (курс – 6 введений).

В основной группе (I группа), помимо перечисленных методов терапии и диагностического контроля, использовали нутриенты. При этом общепризнанным является тот факт, что дети, даже в отсутствие какой-либо нозологии, в среднем съедают, от общего объема порции 50-80%. Учитывая это, а также наблюдаемую практически в 100% случаев тошноту и/или рвоту у больных, проходящих химиолучевую терапию, для компенсации энергетических потребностей детей применяли дополнительный источник энергии. В качестве продукта использовали изокалорическую смесь Нутрикомп Стандарт Ликвид (В. Braun, Германия).

Смесь использовали, согласно инструкции. Рекомендуемый объем смеси рассчитывали по формуле $V \text{ сут.} = n \times 50 \text{ мл}$, где n – количество лет. В течение суток дети пили смесь самостоятельно или ее добавляли в готовый продукт (например, кашу, кефир, йогурт). Смесь назначали с 7-го дня госпитализации в течение всего времени пребывания в стационаре. Выбор данной смеси был обусловлен, прежде всего, основным диагнозом больных, длительным курсом химиолучевой терапии, а также отсутствием пищевых волокон, глютена и лактозы в препарате. Немаловажную роль в выборе препарата сыграли также изокалорийность смеси (1 ккал/1 мл), ее низкая осмолярность (205 мосм/л) и полноценный белковый состав (3,8 г белка/1 мл). В качестве двух контрольных точек были выбраны 30-й день послеоперационного периода (соответствует периоду повторной госпитализации в отделение химиотерапии после оперативного вмешательства) и 60-й день химиолучевой терапии (соответствует окончанию первого этапа химиолучевой терапии).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica-6. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (σ). Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения даже по одному из способов определения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75 перцентили). Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Включение нутриентов в схему стандартной химиотерапии детей с медуллобластомами головного мозга позволило к 30-м суткам наблюдения констатировать статистически значимое увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов на 8,4% и 15,8% соответственно (табл. 1), а к 60-м суткам – уже на 11,1% и 18,4%. Более того, содержание эритроцитов на 30-й день, а уровень гемоглобина на 60-й день не отличались от нормативных значений. Характерно, что у детей без нутритивной поддержки на 30-е сутки наблюдения отмечалось максимальное снижение содержания эритроцитов и гемоглобина в периферической крови. При нутритивной поддержке содержание тромбоцитов в крови у детей оказалось существенно выше, чем у детей группы сравнения: через 30 дней на 56,5%, а через 60 дней – на 20,9%.

Показатель гематокрита у детей обеих групп на протяжении двух месяцев сохранялся в пределах 0,29-0,30 л/л, что на 13-17% меньше, чем в контроле. Вероятно, это было обусловлено увеличением объема циркулирующей плазмы вследствие проводимой инфузионной терапии.

При госпитализации детей СОЭ в 5 раз превышала нормативные значения. В ходе лечения она уменьшалась, но все равно к концу наблюдения СОЭ оказывалась в 3 раза больше, чем в контроле. Аналогично из-

менялась СОЭ и у детей группы сравнения.

Что касается белой крови, то можно утверждать, что исходные параметры различных видов лейкоцитов в обеих группах были сопоставимы (табл. 1). В ходе лечения у детей группы сравнения нарастала лейкопения, а

Таблица 1
Включения нутриентов в схему стандартной химиолучевой терапии детей с медуллобластомами головного мозга на гематологические показатели (Me, LQ;HQ)

| Показатель | Группа I (n=40) | | | Группа II (n=40) | | | Группа III (n=20) |
|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| | До лечения | 30 дней | 60 дней | До лечения | 30 дней | 60 дней | |
| Гемоглобин, г/л | 112 [*] (101; 116) | 122 ^{*/#} (117; 129) | 125 ^{*/#} (123; 135) | 111 [*] (101; 119) | 108 [*] (99; 116) | 111 [#] (106; 123) | 135 (127; 138) |
| Эритроциты, 10 ¹² /л | 3,8 [*] (3,3; 4,1) | 4,4 ^{*/#} (4,0; 4,6) | 4,5 ^{*/#} (4,2; 4,8) | 3,7 [*] (3,2; 4,0) | 3,2 [*] (3,0; 4,0) | 4,0 [*] (3,4; 4,1) | 4,3 (4,1; 4,5) |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 212 [*] (179; 246) | 231 [#] (194; 263) | 226 ^{*/#} (193; 269) | 222 [*] (180; 256) | 147 ^{*/#} (119; 165) | 187 ^{*/#} (168; 239) | 295 (262; 315) |
| СОЭ, мм/ч | 27,5 [*] (19,0; 33,3) | 21,9 ^{*/#} (19,9; 26,1) | 16,5 ^{*/#} (13,0; 21,4) | 25,0 [*] (21,5; 27,0) | 21,0 [*] (19,2; 26,3) | 18,0 ^{*/#} (15,7; 21,0) | 5,2 (3,6; 5,8) |
| Лейкоциты, 10 ⁹ /л | 5,3 (5,1; 6,7) | 6,0 [#] (4,1; 7,3) | 5,6 [#] (3,9; 4,8) | 5,2 (4,6; 7,3) | 3,6 ^{*/#} (2,5; 3,9) | 4,5 [*] (3,9; 6,1) | 6,1 (5,5; 6,9) |
| Нейтрофилы, % | 69,0 (53,0; 70,0) | 73,0 [*] (59,8; 79,3) | 76,5 ^{*/#} (68,0; 80,3) | 75,0 (67,0; 79,0) | 77,0 (66,3; 82,0) | 75,5 (65,5; 80,0) | 66,5 (61,9; 69,7) |
| Эозинофилы, % | 1,0 (0,0; 2,3) | 2,0 [*] (1,0; 3,0) | 1,5 (0,0; 3,0) | 1,0 (0,0; 3,0) | 1,0 (0,0; 3,0) | 2,0 (1,0; 3,0) | 1,0 (0,0; 2,0) |
| Лимфоциты, % | 17,5 (15,0; 23,0) | 18,5 (14,0; 31,5) | 16,5 ^{*/#} (13,5; 22,0) | 17,0 (15,0; 22,3) | 16,0 (12,0; 20,0) | 16,0 (14,0; 20,0) | 25,0 (22,0; 27,0) |
| Моноциты, % | 5,0 (2,8; 7,0) | 5,0 (3,8; 7,0) | 4,5 [*] (1,8; 6,0) | 5,0 (2,0; 7,0) | 5,0 [*] (2,7; 6,2) | 5,0 [*] (2,0; 7,0) | 7,0 (6,0; 8,0) |

Примечания здесь и далее: * - $p < 0,05$ по отношению к контролю, ^ - $p < 0,05$ по отношению к параметрам до лечения, # - $p < 0,05$ между параметрами групп I и II.

в основной группе, наоборот, возрастала. Характерно, что на фоне нутритивной поддержки содержание лейкоцитов к концу наблюдения не отличалось от контроля, превышая на 50-75% содержание лейкоцитов у детей группы сравнения. Что касается лейкоцитарной формулы, то изменения процентного соотношения различных видов лейкоцитов были практически однотипными в группах. Такая динамика параметров красной и белой крови позволяет предположить о благоприятном эффекте питательных веществ, содержащихся в нутриентах, на гемопоэз на фоне интоксикации организма вследствие опухолевой прогрессии и химиотерапии.

Уровень глюкозы плазмы крови, как основного источника энергии, на протяжении всего периода химиотерапии у детей основной группы, несмотря на вводимые нутриенты, практически не отличался от группы сравнения (табл. 2). Это может свидетельствовать о том, что углеводы, по-видимому, использовались для синтеза неуглеводных продуктов и энергетического обеспечения процессов детоксикации организма. Об этом свидетельствует и тот факт, что содержание молочной и пировиноградной кислоты в течение всего периода наблюдения статистически значимо не отличалось от контроля. Более того, содержание недоокисленных продуктов в крови (лактата и пирувата) у детей, получавших химиотерапию с нутриентами, оказалось на 15-20% меньше, чем у детей группы сравнения. Это свидетельствует о том, что, помимо «субстратного голода», благодаря модификации комплексной терапии, нивелировался и «кислородный голод», что позитивно сказалось на функционально-метаболическом состоянии печени, стабилизации клеточных мембран и интенсивности процессов свободнорадикального окисления.

При сравнении уровня белка в плазме крови с исходными показателями у детей основной группы выявлен его прирост через 30 дней на 6,2%, а через 60 дней – на 9,2%. Благодаря тому, что в основной группе концентрация белка в крови в ходе наблюдения возрастала, а в группе сравнения – уменьшалась, то к 30-м и 60-м суткам статистически значимая разница между его содержанием в крови детей этих групп составляла 12,1% и 8,4%.

Сравнение белковых фракций выявило ту же дина-

Включения нутриентов в схему стандартной химиолучевой терапии детей с медуллобластомами головного мозга на биохимические показатели (Me, LQ;HQ)

| Показатель | Группа I (n=40) | | | Группа II (n=40) | | | Группа III (n=20) |
|--------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | До лечения | 30 дней | 60 дней | До лечения | 30 дней | 60 дней | |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,1 (4,6; 5,5) | 5,0 (4,7; 5,4) | 5,0 (4,5; 5,3) | 5,2 (4,8; 5,5) | 5,0 (4,6; 5,4) | 5,0 (4,7; 5,5) | 5,2 (4,8; 5,6) |
| Общий белок, г/л | 67,5 (64,0; 70,0) | 71,7 [#] (68,0; 75,3) | 73,7 ^{#*} (72,9; 76,3) | 67,5 (64,0; 71,0) | 64,0 [*] (60,8; 68,0) | 68,0 (64,7; 72,0) | 73,2 (69,1; 75,4) |
| Альбумины, г/л | 39,0 (36,8; 42,0) | 42,8 [#] (39,2; 46,0) | 44,1 ^{#*} (42,4; 47,4) | 43,0 (40,0; 45,3) | 34,0 ^{**} (30,0; 36,0) | 39,5 [*] (37,7; 42,0) | 45,4 (43,1; 47,2) |
| Глобулины, г/л | 25,0 (18,8; 26,3) | 27,0 [#] (20,3; 30,5) | 28,0 ^{#*} (27,2; 31,8) | 25,0 (23,8; 29,0) | 21,0 ^{**} (17,4; 22,1) | 21,5 [#] (17,9; 22,9) | 29,4 (25,1; 30,5) |
| Триглицериды, моль/л | 0,71 (0,64; 0,96) | 0,86 [#] (0,71; 1,04) | 0,87 [#] (0,68; 1,07) | 0,67 (0,45; 0,85) | 0,59 [*] (0,39; 0,65) | 0,64 [*] (0,39; 0,67) | 0,75 (0,69; 0,88) |
| в-липопротеины, ммоль/л | 42,0 (35,0; 43,3) | 47,2 ^{#*} (43,7; 50,3) | 47,8 ^{#*} (44,4; 51,1) | 41,1 (39,0; 43,0) | 41,0 (39,0; 42,3) | 41,0 (39,0; 42,0) | 40,5 (39,0; 43,6) |
| Мочевина, ммоль/л | 4,55 (4,08; 5,23) | 4,26 (4,04; 5,23) | 4,29 (3,78; 5,22) | 4,45 (3,88; 4,93) | 4,20 (3,28; 5,03) | 4,70 (3,75; 5,15) | 4,22 (3,95; 4,55) |
| Билирубин общий, ммоль/л | 10,5 (10,2; 10,9) | 10,5 [#] (10,0; 11,0) | 10,8 (10,4; 11,1) | 10,6 (10,2; 11,0) | 12,9 ^{**} (11,2; 15,8) | 10,8 (10,5; 11,1) | 10,8 (10,0; 11,2) |
| АСТ, ммоль/л | 0,40 (0,31; 0,49) | 0,41 [#] (0,36; 0,45) | 0,43 (0,41; 0,46) | 0,38 (0,31; 0,43) | 0,52 ^{**} (0,49; 0,79) | 0,40 [*] (0,38; 0,45) | 0,32 (0,30; 0,35) |

мику, что и со стороны общего белка крови. Так, процент содержания альбумина по отношению к исходному значению на фоне нутриентов к 30-м суткам достигал 9,7%, а к 60-м суткам – 13,1%. Содержание глобулинов в эти же сроки возросло соответственно на 8,0% и 12,0%. У детей группы сравнения выявлялось уменьшение содержания и альбуминов, и глобулинов в плазме крови. В результате столь разнонаправленных изменений белковых фракций у детей обеих групп разница в содержании альбуминов через месяц составляла 25,9%, а через 2 месяца – 11,7%, а глобулинов – 28,6% и 30,2% соответственно. Таким образом, включение нутриентов в схему химиотерапии детей с медуллобластомами головного мозга позволило изначально сниженный уровень альбуминов и глобулинов по отношению к контролю к окончанию терапии довести содержание этих белков до значений, практически не отличавшихся от контроля (табл. 2).

Модификация стандартной химиотерапии нутриентами позволила предотвратить выраженные нарушения метаболических процессов в организме детей с медуллобластомами головного мозга и предотвратить преобладание метаболических реакций катаболической направленности в белковом обмене. В частности, концентрация мочевины в плазме крови детей основной группы снижалась в среднем на 5-7%, а содержание креатинина оставалось на протяжении всего периода лечения практически неизменным (колебания концентрации креатинина в сыворотке крови не превышали 1-2%). Такие изменения, с одной стороны, свидетельствуют об отсутствии отрицательной динамики в процессах синтеза и разрушения белковых молекул, а с другой – на достаточно сохранную детоксикационную функцию печени и менее выраженную деструкцию мембран гепатоцитов, о чем свидетельствует уровень АСТ в сыворотке крови (табл. 2).

Активность АСТ в крови детей основной группы на фоне вводимых нутриентов достоверно не изменялась, имея статистически значимые различия с активностью группы сравнения: на 30-е сутки более чем на 20%. Повышенная утечка АСТ в плазму крови у детей группы сравнения свидетельствует о деструкции мембран гепатоцитов и нарушении их функционального состояния, что подтверждается ростом на 20-25% концентрации в крови общего билирубина у детей группы сравнения ($r=0,78$; $p<0,05$) и отсутствием увеличения содержания билирубина у детей основной группы ($r=0,85$; $p<0,05$).

Таким образом, анализируя морфо-функциональное состояние печени у детей с медуллобластомами головного мозга, получавших стандартную и модифицированную терапию, можно констатировать, что одним из патогенетических факторов белковой недостаточности у этой категории детей, недостаточности детоксикаци-

Таблица 2 онной функции пе-

чени, а также структурной альтерации гепатоцитов являются «энергетический голод» и уменьшение поступления экзогенных субстратов, купируемые с помощью сбалансированной нутритивной поддержки. Существование столь взаимосвязанных и взаимно усиливающих друг друга патогенетических факторов приводит к формированию порочного круга, а устранить ведущий патогенетический фактор (нутритивная недостаточность) и разорвать этот пороч-

ный круг можно путем включения в схему химиотерапии нутриентов.

Нормализация синтетической функции печени подтверждена нами и с помощью биохимических метаболитов (табл. 2). Видно, что содержание β -липопротеинов на фоне нутритивной поддержки увеличилось на 12,4% по сравнению с исходным уровнем, что на 16,5% превышало даже контрольный уровень и значимо отличалось от группы сравнения. Более существенно: на 21,1% увеличилось содержание триглицеридов в крови детей основной группы, что оказалось статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Вероятно, столь существенно увеличенное содержание липидов в крови детей основной группы способствовало развитию, как минимум, двух положительных моментов. Во-первых, будучи резервным источником энергии, жиры способствовали адекватному сопровождению энергоемких процессов как физиологических, так и возникавших вследствие влияния патогенных факторов. Во-вторых, липиды, являясь обязательным компонентом клеточных мембран, способствовали более быстрому восстановлению поврежденных клеточных структур. Это явилось одним из факторов того, что на фоне введения нутриентов степень деструкции гепатоцитов существенно уменьшалась. В результате сохранения структурной целостности печени, быстрой ее репарации не страдали метаболические процессы, протекавшие либо в печени, либо при непосредственном участии печеночных факторов.

Увеличение в крови концентрации таких онкотически активных веществ как альбумины и глобулины, сохранность структурно-функционального состояния печени, гормонального обмена (разрушение альдостерона и кортизола) и сбалансированное поступление в организм осмотически активных веществ способствовали поддержанию водно-солевого обмена у детей, получавших нутриенты, на должном уровне.

Сохранение эритропоза на значениях, близких к физиологическим, нашло свое отражение в динамике изменений параметров обмена железа (табл. 3). На 30-й день модифицированной химиотерапии уровень сывороточного железа увеличился на 16,5%, а к 60-м суткам – на 23,5% относительно исходного значения. Вследствие разнонаправленного уровня сывороточного железа в исследуемых группах разница на 30-й и 60-й день терапии между группами составила 50,3% и 33,5% соответственно в пользу преобладания показателей основной группы.

Меньшие повреждения гепатоцитов на фоне введения нутриентов сказались и на концентрации трансферрина и ферритина в крови (табл. 3). Увеличение концентрации обоих веществ не зависело от длительности

Включения нутриентов в схему стандартной химиолучевой терапии детей с медуллобластомами головного мозга на обмен железа и параметры хемиллюминесценции (Me, LQ;HQ)

| Показатель | Группа I (n=40) | | | Группа II (n=40) | | | Группа III (n=20) |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | До лечения | 30 дней | 60 дней | До лечения | 30 дней | 60 дней | |
| Сывороточное железо, мкмоль/л | 20,0 (18,0; 22,5) | 23,3 [#] (20,4; 26,6) | 24,7 ^{#*} (23,9; 28,1) | 20,0 (18,8; 23,3) | 15,5 [^] (13,0; 17,0) | 18,5 [*] (16,8; 21,3) | 23,5 (21,8; 25,0) |
| Трансферрин, г/л | 2,98 (2,57; 3,58) | 3,27 [#] (2,85; 3,89) | 3,28 [#] (2,81; 3,91) | 2,75 (2,36; 3,22) | 2,21 (2,01; 2,33) | 2,01 [^] (1,89; 2,14) | 2,95 (2,66; 3,35) |
| Ферритин, мкг/л | 82,0 (66,8; 86,0) | 89,3 ^{#*} (88,5; 106,6) | 90,2 ^{#*} (88,8; 108,5) | 80,5 (64,0; 97,3) | 72,9 [*] (54,2; 75,4) | 71,4 [*] (56,1; 75,0) | 84,1 (76,2; 90,4) |
| Светосумма, у.е. х мин | 1,44 (1,22; 1,58) | 1,90 [*] (1,23; 2,89) | 1,62 (0,99; 2,32) | 1,56 (0,86; 1,81) | 2,22 [^] (2,08; 3,51) | 1,98 [^] (1,26; 3,26) | 1,12 (0,84; 1,20) |
| Спонтанная светимость, у.е. | 0,22 (0,15; 0,54) | 0,37 ^{#*} (0,22; 0,48) | 0,33 [*] (0,21; 0,43) | 0,23 (0,16; 0,42) | 0,54 [^] (0,49; 0,79) | 0,29 [*] (0,49; 0,79) | 0,10 (0,08; 0,18) |
| Вспышка, у.е. | 1,03 (0,58; 1,48) | 0,95 (0,55; 1,43) | 0,89 (0,52; 1,37) | 1,09 (0,45; 1,22) | 1,12 (1,03; 1,41) | 1,14 (1,07; 1,55) | 0,92 (0,88; 1,05) |
| Максимальная светимость, у.е. | 1,10 (0,62; 1,63) | 1,07 (0,56; 2,16) | 0,87 (0,50; 1,77) | 0,99 (0,38; 1,04) | 1,26 [^] (1,14; 1,83) | 0,85 (0,56; 1,01) | 0,90 (0,45; 0,95) |

терапии, а было обусловлено в основном корректным нутритивным компонентом терапии. В частности, на фоне нутриентов уровень трансферрина к концу лечения возрос на 9,7%, а ферритина – на 8,9% по отношению к исходным значениям, превышая одноименные показатели группы сравнения на 25-35%.

Таким образом, можно утверждать, что повреждение печени вследствие комплексного воздействия патогенных факторов, недостаточность макро- и микроэлементов и опухолевая интоксикация формируют порочный круг, каждый из элементов которого стимулирует выраженность механизмов, вызвавших его образование. Это сопровождается комплексом негативных изменений в процессах синтеза, детоксикации и мембранодеструкции. На наш взгляд, эффект от включения нутриентов подтверждает патогенетическую значимость указанных факторов и позволяет конкретизировать каждый из них.

Вследствие увеличения печени синтеза трансферрина на фоне нутриентов в организме детей оптимизировался транспорт Fe^{3+} , что способствовало нормализации интенсивности процессов свободнорадикального окисления. На фоне нутритивной поддержки не отмечалось значимого роста общей активности окислительного феномена на фоне сохраненного повышенного содержания прооксидантных веществ (табл. 3). Видно, что у больных обеих групп на протяжении месяца выявлялось усиление интенсивности процессов свободнорадикального окисления. Отмечено, что введение нутриентов позволяло избежать столь существенного роста продуктов свободнорадикального окисления, который отмечался в группе сравнения, где светосумма максимально увеличилась на 41,0% по отношению к исходному уровню, тогда как в основной группе светосумма возросла только на 32,9%.

Очевидно, основными причинами нарастания интенсивности свободнорадикальных процессов является избыточное поступление в организм химиопрепаратов, стимулирующих образование активных форм кислорода, а также угнетение механизмов, обеспечивающих своевременное связывание активных форм кислорода,

главные из которых локализируются в печени. Предположение о большем количестве и более высокой активности факторов, связывающих в крови радикальные формы кислорода больных основной группы, свидетельствует и тот факт, что после индукции процессов свободнорадикального окисления ионами железа в пробах этих больных вспышка оказалась на 15-17% ниже, чем в группе сравнения, практически не отличаясь от показателей группы контроля. Такое предположение подтверждается и тем, что в ходе течения окислительных процессов в пробах больных основной группы максимальная светимость на 10% была ниже, чем в группе сравнения на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить существенную значимость включения нутриентов в комплексную химиотерапию детей с медуллобластомами головного мозга. При этом влияние питательных субстратов не ограничивается только нормализацией обмена основополагающих макро- и микроэлементов, а также процессов, непосредственно связанных и зависящих от их концентрации. Приближенное к физиологическим стандартам поступление основных питательных ингредиентов опосредованно способствуют меньшей вторичной альтерации и более быстрой репарации тканей, нормализации интенсивности процессов свободнорадикального окисления, процессов детоксикации и гемопоеза, синтеза и катаболизма, интенсивности метаболических реакций. Внешним проявлением этих механизмов, функциональных и структурных изменений является существенно меньшее страдание организма в ходе химиотерапии, большее соответствие физиологическим изменениям согласно возрасту ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных действиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 28.06.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

- Howell R.M., Giebel A., Koontz-Raisig W., et al. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton craniospinal irradiation for medulloblastoma // *Radiat. oncol.* – 2012. – Vol. 24. №7. – P.116-122.
- Jones B., Wilson P., Nagano A., et al. Dilemmas concerning dose distribution and the influence of relative biological effect in proton beam therapy of medulloblastoma // *Br. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 85. №10. – P.912-918.
- Slampa P., Zitterbart K., Dusek L., et al. Craniospinal irradiation of medulloblastoma in the supine position // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* – 2006. – Vol. 11. №6. – P.265-272.
- Yang Z.J., Ellis T., Markant S.L., et al. Medulloblastoma can be initiated by deletion of patched in lineage-restricted progenitors or stem cells // *Cancer Cell.* – 2008. – №14. – P.135-145.

Информация об авторах:

Корчагина Яна Александровна – аспирант кафедры, врач-онколог, e-mail: oncologiya85@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом

клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета, тел. (3812) 230378, e-mail: prof_dolgih@mail.ru; Ершов Антон Валерьевич – к.м.н., ассистент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омского государственного медицинского университета, e-mail: salavatprof@mail.ru

Information About the Authors:

Korchagina Yana A. – postgraduate student, oncologist specialist, e-mail: oncologiya85@mail.ru; Dolgikh Vladimir T. – DSc in Medicine, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of the Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, (3812) 23-03-78, e-mail: prof_dolgih@mail.ru; Erschov Anton V. – MD, PhD, assistant of the Department of the Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology, Omsk State Medical University, e-mail: salavatprof@mail.ru.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© АБРАМЕНКО Л.В., КАРТАШЕВ В.Н., КОЛЯДО В.Б., КОЛЯДО Е.В., НАСОНОВ С.В., ТРИБУНСКИЙ С.И. – 2016
УДК 614.2 – 027.21

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Лариса Владимировна Абраменко¹, Валерий Николаевич Карташев^{3,4}, Владимир Борисович Колядо^{2,3},
Елена Владимировна Колядо^{2,3}, Сергей Викторович Насонов¹, Сергей Иванович Трибунский²

(¹Главное управление Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, Барнаул, начальник – И.В. Долгова; ²Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, ректор – д.м.н., проф. И.П. Салдан; ³НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, Новокузнецк, директор – д.м.н., проф. В.В. Захаренков; ⁴Тальменская центральная районная больница, Алтайский край, гл. врач – В.Н. Карташев)

Резюме. В статье проанализировано нормативно-правовое обеспечение в области оказания населению страны высокотехнологичной медицинской помощи. Представлены материалы по развитию этого направления медицинской деятельности в Алтайском крае.

Ключевые слова: нормативно-правовое обеспечение, высокотехнологичная медицинская помощь.

THEORETICAL ASPECTS OF GOVERNMENT REGULATION OF HIGH-TECH MEDICAL CARE

L.V. Abramenko¹, V.N. Kartashev^{3,4}, V.B. Kolyado^{2,3}, E.V. Kolyado^{2,3}, S.V. Nasonov¹, S.I. Tribunskiy²

(¹Altai Territory Central Department of Public Health Care and Pharmaceuticals, Barnaul; ²Altai State Medical University, Barnaul; ³Research Institute for Complex Hygiene Problems and Professional Diseases, Novokuznetsk; ⁴Talmenka Central District Hospital, Altai Territory, Russia)

Summary. The article analyses regulatory support in the field of rendering high-tech medical care to the population of the state. The article also provides materials on development of this trend of health care in Altai Krai.

Key words: regulatory support, high-tech medical care.

Концепция развития здравоохранения в РФ до 2020 года направлена на совершенствование здравоохранения на основе применения системного, инновационного подхода к развитию его инфраструктуры и ресурсного обеспечения, а также принципов стандартизации. Решение указанных задач предусматривает улучшение материально-технического и кадрового обеспечения учреждений здравоохранения в соответствии с существующими стандартами, повышение доступности и качества оказания специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной [1,3,4]. Обеспечение населения высокотехнологичной медицинской помощью (далее – ВМП) регулируется российскими федеральными законами, нормативными правовыми актами Правительства РФ и федерального органа исполнительной власти в сфере здравоохранения – Министерством здравоохранения РФ (далее – МЗ РФ) [2].

При этом высокотехнологичная медицинская помощь финансируется из нескольких источников, в зависимости от места её оказания. На территории субъекта

РФ: а) за счет средств бюджета субъекта; б) на основе софинансирования – одновременно за счет средств краевого и федерального бюджетов; в) за счет средств обязательного медицинского страхования. За пределами субъекта РФ за счет: а) средств федерального бюджета; б) средств обязательного медицинского страхования.

Различные источники финансирования медицинской помощи определяют различия в нормативной правовой базе, определяющей организацию оказания этой помощи. Статьей 14 Федерального закона от 21.11.2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» определены полномочия федеральных органов государственной власти в области охраны здоровья граждан по формированию государственного задания на оказание ВМП гражданам РФ в федеральных медицинских организациях. Организация оказания ВМП и порядок направления граждан для ее оказания регламентированы приказом МЗ РФ на текущий год. На 2015 год соответственно приказом МЗ РФ от 29.12.2014 года №930н «Об утверждении Порядка организации оказания высокотехнологичной медицин-