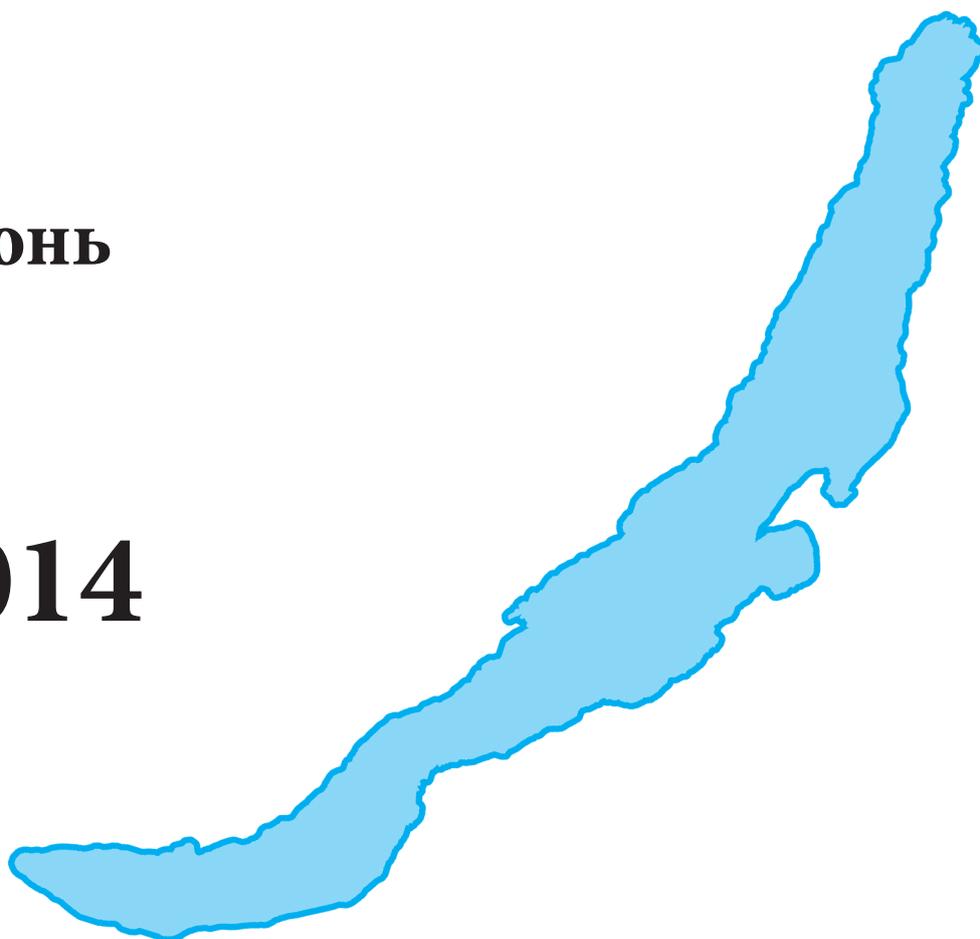


СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

4

ИЮНЬ

2014



Иркутск

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция «Сибирского медицинского журнала» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации

«Сибирский медицинский журнал» публикует статьи по проблемам медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы **рецензируются** и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2 экземплярах, напечатанной на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 14 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде рукопись статьи представляется на дискете, CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: **sibmedjur@mail.ru** в формате rtf (в разделе «тема» письма указывается ФИО автора, город и первые слова названия работы). Таблиц должно быть не более 3-4. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным. Иллюстрации выполняются в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.jpg, *.tif с разрешением не менее 300x300 dpi. Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 17 см) или во весь лист (15x20 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице рукописи должна быть подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице рукописи должны быть подписи всех авторов. К рукописи прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). Обязательно прилагается почтовый конверт с маркой.

Титульный лист (первая страница) включает на русском и английском языках: **название** работы, **инициалы и фамилии авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием инициалов, фамилии, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно содержать не менее 400-500 слов, кратко отражать цель, методы, важнейшие результаты исследования с ключевыми числовыми данными. Резюме завершают **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. В конце приводятся контактные данные авторов, почтовый и электронный адрес, телефон и электронная почта, а также полные фамилии, имена, отчества, должности, ученые степени и звания всех авторов.

Объём оригинальных статей не должен превышать 8 страниц, научного обзора литературы — 12 страниц, казуистических сообщений — 1,5 страницы, аннотаций диссертаций — 0,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: **введение** — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; **материалы и методы** — приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных и программные продукты. **Результаты** следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В **обсуждении** выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Библиография. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 60 источников. Библиографическое описание литературных источников к статье даётся в соответствии с ГОСТом 7.0.5-2008 «Библиографическое описание документов» (2008). Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

Работа должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены.

Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать работы. Ответственность за содержание статьи и интерпретацию полученных данных несёт автор.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал, центральное международное издание,
восемь номеров в год, издается с 1994 года.

Возможно размещение рекламного материала.
Тарифы на одноразовое размещение формата А4:

черно-белая:	1 стр. — 8000 руб.
	1/2 стр. — 4000 руб.
	1/4 стр. — 2500 руб.
цветная:	1 стр. — 10000 руб.
	1/2 стр. — 5000 руб.
	1/4 стр. — 3000 руб.

Компьютерная верстка: *Н.И. Долгих*
Ответственный за выпуск: **проф. А.Н. Калягин.**

Подписано в печать 25.05.2014
Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена договорная.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати,
телерадиовещанию и средств массовых коммуникаций, рег. ПИ № 77-15668 от 22 июля 2003 г.
Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.

Отпечатано по заказу Иркутского государственного медицинского университета
в ООО «Издательство Отгиск», 664025, Иркутск, ул. 5 Армии, 26. Телефон: 34-32-34.

Ключевое название: *Sibirskij medicinskij zurnal*
Сокращенное название *Sib. med. z.*
EAN13:9771815757380

Подписной индекс
10309 в каталоге «Пресса России»

Иркутский государственный медицинский университет
Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Бурятский государственный университет
Монгольский государственный медицинский университет

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4

ИЮНЬ

2014

ТОМ 127

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.А. Майборода, проф.,
д.б.н.

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых, проф., д.м.н.
А.Н. Калягин, проф., д.м.н.
Ю.В. Зобнин, доц., к.м.н.

Члены редколлегии: А.Д. Ботвинкин, проф., д.м.н.
Ю.Н. Быков, проф., д.м.н.
Г.М. Гайдаров, проф., д.м.н.
В.И. Злобин, проф., д.м.н.
Л.П. Игнатьева, проф., д.б.н.
В.Г. Лалетин, проф., д.м.н.
И.В. Малов, проф., д.м.н.
С.Б. Пинский, проф., д.м.н.
Л.А. Решетник, проф., д.м.н.
М.Ф. Савченков, проф., д.м.н.
Л.А. Усов, проф., д.м.н.

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

Научно-практический рецензируемый журнал
Основан в 1994 г.
8 номеров в год

Иркутск

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

«Сибирский медицинский журнал» издается Иркутским государственным медицинским университетом. Соучредителями научно-практического журнала при его создании в 1994 году были Алтайский и Красноярский медицинские институты, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и др. В настоящее время соучредителями журнала являются Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. С 2004 года журнал выходит с регулярностью восемь номеров в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегию и совет журнала возглавляет почетный ректор ИГМУ, профессор А.А. Майборода. В течение 12 лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. С 2006 года заместителями главного редактора стали профессор А.В. Щербатых, доцент Ю.В. Зобнин, доцент А.Н. Калягин, .

Журнал традиционно включает следующие разделы и рубрики: «Научные обзоры», «Оригинальные исследования», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Основы духовной культуры», «Аспекты медицинского права и этики», «Дискуссия», «Юбилейные даты». Публикуются реферативные сообщения о защищенных диссертациях, аннотации и рецензии монографических изданий, информационные сообщения о состоявшихся научных форумах.

Редакционная коллегия и совет журнала выражают надежду, что публикуемые материалы будут интересны для научных работников и практических врачей и приглашают их к сотрудничеству.

В 2014 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 2400 руб., при превышении этого объема взимается плата 300 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2014 г. составляет 3000 руб. (с учетом НДС), одного номера — 375 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК по Иркутской области (ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России р/сч 40501810000002000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 2540100000 Назначение платежа: (000 0 00 00000 00 0000 130, л/сч. 20346U95880) доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции (оплата) за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала».

Наш адрес:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,
Иркутский государственный медицинский университет, Редакция «Сибирского медицинского журнала».
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу только простыми письмами.

E-mail: sibmedjur@mail.ru

Телефоны редакции:
(3952) 70-86-61, 70-37-22, 24-36-61

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

И.П. Артюхов, проф., д.м.н. (Красноярск)	В.В. Шпрах, проф., д.м.н. (Иркутск)
А.В. Говорин, проф., д.м.н. (Чита)	G. Besson, Prof., PhD, MD (Франция)
Е.Г. Григорьев, проф., д.м.н. (Иркутск)	J.J. Rambeaud, Prof., PhD, MD (Франция)
С.М. Николаев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	G. Vijayaraghavan, Prof., PhD, MD (Индия)
В.Е. Хитрихеев, проф., д.м.н. (Улан-Удэ)	Y. Yang, Prof., PhD, MD (Китай)
С.В. Шойко, д.э.н. (Иркутск)	B.F. Yang, Prof., PhD, MD (Китай)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» публикуются
в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»);
Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки»
www.elibrary.ru
и на сайте Иркутского государственного медицинского университета
www.ismu.irkutsk.ru, www.mir.ismu.baikal.ru

«Сибирский медицинский журнал» с 2002 г. входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук».

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.
Подписной индекс: 10309 в каталоге «Пресса России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Влияние полиморфизма генов ADRB1, ADRB2 и CYP2D6 на эффективность и безопасность β -блокаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями5
- Дмитриенко К.В., Игитова М.Б. Современные представления об этиологии преждевременного излития околоплодных вод10
- Меринов А.В., Журба О.М., Лисецкая Л.Г. Методические подходы определения алюминия в биологических субстратах16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Полунина Е.А., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина О.С. Структурные и функциональные особенности правых отделов сердца у больных артериальной гипертензией второй и третьей стадии 19
- Енисеева Е.С., Гуртовая Г.П., Ладор Т.В., Овчаренко Е.Я., Квашин А.И. Оценка эффективности лечения больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в Иркутской областной клинической больнице . 22
- Белик Е.В., Груздева О.В., Каретникова В.Н. Гликемия при поступлении и особенности госпитального периода у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 25
- Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Захаренков В.В., Панева Н.Я., Попова Е.В., Корчагина Ю.С. Особенности ремоделирования миокарда при сочетании пылевой патологии легких с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией 29
- Мартынов И.Д. Анализ особенностей вегетативной регуляции и компенсаторных возможностей при ортостатической нагрузке у больных с нейрогенными обмороками по изменению спектральных показателей вариабельности ритма сердца 32
- Вяткин В.А., Бутолин Е.Г., Данилова О.В., Савинова Н.В. Характеристика метаболизма коллагена I-го типа в губчатой и компактной костной ткани у крыс с аллоксановым диабетом 35
- Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н. Липидный состав крови пуповины новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией 38
- Морова Н.А., Цеханович В.Н., Файль И.Л. Оценка сосудисто-тромбоцитарного гемостаза для оптимизации антиагрегантной терапии у больных после коронарного шунтирования 41
- Кенсовская И.М., Изатулин В.Г., Лебединский В.Ю. Обоснование применения препарата «Лактин» для коррекции морфогенеза рубцов кожи и его характеристик 44
- Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Барская Л.О. Изменение показателей электрокардиограммы после предельно допустимой резекции печени у крыс 48
- Пересторнина М.В., Корпачева О.В., Пальянов С.В., Долгих В.Т. Сравнение кислородных показателей капиллярной крови выживших и умерших новорожденных с экстремально низкой массой тела 52
- Барин С.В., Долгих В.Т., Долгих Т.И., Баракина О.В., Пянова Л.Г., Лихолобов В.А., Чаунин А.В. Разработка и применение формованных углеродных сорбентов при лечении хронического эндометрита 55
- Смакотина С.А., Зелендинова А.Р., Бондарева И.Н., Фомина Н.В. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом 60
- Никитина А.К., Сараева Н.О. Почечная функция у больных хроническим лимфолейкозом на этапах опухолевого процесса 63
- Вербицкая В.С., Корпачева О.В., Индутный А.В. Эндогенная интоксикация при изолированном экспериментальном ушибе сердца: механизмы формирования и коррекция глутамином 67

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Перфильев А.А., Колядо Е.В., Лазарев В.С., Батрак Ю.М., Лещенко В.А. Анализ структуры регионального сегмента реестра лицензий Алтайского края на медицинскую деятельность за 2006-2013 годы 72
- Лабунец В.А., Диева Т.В., Диев Е.В. Ведомственные нормы времени врача-стоматолога на ортопедическом приеме 74
- Золотарев П.Н. Медико-экономический анализ торгов в сфере лабораторных исследований, проведенных на территории Самарской области 78
- Геллер Л.Н., Шарапатова А.С., Охремчук Л.В., Гвак В.Г. Фармацевтическая помощь детям, больным сахарным диабетом I типа, на стационарном уровне 80

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

- Захаров И.С. Популяционные показатели минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости у женщин Кузбасса 83
- Ли М.В., Мартынова А.В. Результаты микробиологического мониторинга штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных у пациентов с госпитальными инфекциями 87
- Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Макаров О.А., Калягин А.Н. Уровень тревожности как основной фактор в адаптации студентов различных этнических групп к образовательной среде вуза 90
- Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Прогностическая значимость факторов сердечно-сосудистого риска, поражений органов мишеней для возникновения мозгового инсульта у работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге 93
- Тармаева И.Ю., Ханхареев С.С., Ефимова Н.В., Богданова О.Г. Актуальные проблемы школьного питания в Республике Бурятия 95

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Зыкова И.Д., Наймушина Л.В. Эфирное масло помело – дополнительный источник лимонена, мирцена и ноотка-тона	98
Хамаева Н.А., Лемза С.В., Торопова А.А., Петров Е.В. Влияние растительного средства «Тиреотон» на энергетический метаболизм головного мозга при экспериментальном гипотиреозе	100
Мяделец М.А., Кукушкина Т.А., Барсукова И.Н. Содержание биологически активных веществ в <i>Prunella vulgaris</i> L. (<i>Lamiaceae</i>) в зависимости от фазы развития	102
Горячкина Е.Г., Кахерская Ю.С., Федосеева Г.М. Состав фенольного комплекса представителей семейства <i>Pyrolasaeae</i>	105

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Геворкян Л.С., Горин В.С., Дзюбинская Е.С., Богун О.Г. Эффективность препарата «Гинофорт» в терапии кандидозного вульвовагинита	107
Якубович А.И., Цыренова С.А., Филиппова А.И., Шабельская В.В. Клинический случай развития синдрома Лайелла у больной, страдающей псориазом	111
Скворцов М.Б., Свиридюк Н.В. Рефлюкс-эзофагит, осложненный бронхиальной астмой, полное выздоровление после антирефлюксной операции	115
Орлова Н.В., Карселадзе Н.Д., Хачикирова А.И., Аляутдинова И.А. Изучение влияния микроциркуляции и жесткости сосудов у больных артериальной гипертензией на когнитивные нарушения	119
Быков Ю.Н., Нечаева Ю.П., Загвозкина Т.Н., Бохна А.С., Забобонина И.Н., Василькова С.В. Клиническое наблюдение затяжного течения синдрома Гийена-Барре	122

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Шевченко Е.В., Коржув А.В. Случайные открытия в естествознании, вписанные в контекст медицинской физики	125
---	-----

ЛЕКЦИИ

Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Жданович Г.С. Симуляционное обучение в нейрохирургии	128
Середа Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	133
Зобнин Ю.В., Погуляева Л.В., Степанова В.Т. По законам сердоболия. Сестринский процесс в клинической токсикологии	140

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Анкудинов А.С. 2-ой Международный Образовательный форум «Российские дни сердца-2014» (Россия, г. Санкт-Петербург)	143
---	-----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© БУНОВА С.С., УСАЧЕВА Е.В., ЗАМАХИНА О.В. - 2014
УДК: 616-036.12

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ADRB1, ADRB2 И CYP2D6 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ В-БЛОКАТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Светлана Сергеевна Бунова, Елена Владимировна Усачева, Ольга Владимировна Замахина
(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., доц. С.С. Бунова)

Резюме. Развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связано с факторами риска и генетической предрасположенностью. В настоящее время одной из основных групп лекарственных препаратов с доказанной эффективностью в лечении ССЗ являются β -адреноблокаторы, ответная реакция на которые у пациентов с ССЗ характеризуется значительной вариабельностью. Это объясняется генетическими особенностями пациентов – полиморфизмами генов β -адренорецепторов (ADRB1, ADRB2 и CYP2D6), влияющими на эффективность и безопасность β -адреноблокаторов. Поэтому применение данной группы лекарственных средств требует персонализированного подхода на основе исследования генотипа. В данном обзоре проанализированы данные различных российских и зарубежных исследований по влиянию полиморфизма генов ADRB1, ADRB2 и CYP2D6 на развитие и течение ССЗ.

Ключевые слова: полиморфизм генов, сердечно-сосудистые заболевания, β -адренорецепторы, β -адреноблокаторы, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, кардиоваскулярная профилактика, фармакокинетика, фармакодинамика.

INFLUENCE OF GENE POLYMORPHISM ADRB1, ADRB2 AND CYP2D6 ON EFFICIENCY AND SAFETY OF B-BLOCKERS IN PATIENTS WITH HEART DISEASE

S.S. Bunova, E.V. Usacheva, O.V. Zamašina
(Omsk State Medical Academy, Russia)

Summary. Development and progression of cardiovascular disease is associated with risk factors and genetic predisposition. Currently one of the main groups of drugs with proven efficacy in the treatment of cardiovascular disease is β -blockers. The response to these drugs in patients with cardiovascular diseases is characterized by significant variability. This is explained by the genetic characteristics of patients, namely polymorphisms of genes β -adrenergic receptors (ADRB1, ADRB2 and CYP2D6), which affect upon the efficacy and safety of β -blockers. Therefore, use of this group of drugs requires a personalized approach based on study of genotype. This review demonstrates the data from various Russian and foreign studies about the effect of gene polymorphisms ADRB1, ADRB2 and CYP2D6 on the development and course of cardiovascular disease.

Key words: gene polymorphisms, cardiovascular disease, β -adrenergic receptors, β -blockers, hypertension, myocardial infarction, chronic heart failure, cardiovascular prevention, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина смерти населения Российской Федерации (РФ). Вклад ССЗ в общую смертность в РФ составляет 61%. Только в 2012 году от ССЗ погибли более 1 млн. 731 тыс. человек [1]. Экономический ущерб от ССЗ в РФ в 2007 году составил 2,8% внутреннего валового продукта страны, причем к 2015 году прогнозируется увеличение ущерба [6].

В общей структуре заболеваемости доля болезней системы кровообращения составляет 29% [1], при этом экспертами Всемирной Организации здравоохранения прогнозируется дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Основными причинами смерти от сердечно-сосудистых заболеваний являются артериальная гипертензия, нарушения мозгового кровообращения и ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе инфаркт миокарда (ИМ) [1].

Возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний тесно связано с факторами риска (ФР), которые в сочетании с генетической предрасположенностью, способны ускорять развитие кардиоваскулярной патологии, поэтому большое значение имеют принципы первичной и вторичной профилактики этих заболеваний [3].

Одной из основных целей кардиоваскулярной профилактики является проведение лекарственной терапии, улучшающей прогноз, повышающей выживаемость и снижающей смертность пациентов. В настоящее время одной из основных групп лекарственных препаратов с доказанной эффективностью в лечении ССЗ являются β -адреноблокаторы (БАБ), механизм действия которых

заключается в конкурировании с катехоламинами за связывание с адренорецепторами [3].

Адренорецепторы – это белки наружной клеточной мембраны, которые распознают и связывают адреналин, норадреналин и синтетические аналоги катехоламинов и опосредуют их физиологическое и фармакологическое действие. Они присутствуют во всех органах, тканях и клетках [5].

В организме человека идентифицировано три типа β -адренорецепторов, на которые могут воздействовать БАБ: β_1 и β_2 , расположенные в сердце и сосудах, и β_3 , расположенные в жировой ткани. Соотношение числа β_1 - и β_2 -адренорецепторов в предсердиях составляет 60-70/40-30%, в желудочках – 70-80/30-20%. Стимуляция β_1 -адренорецепторов (ADRB1) приводит к увеличению автоматизма, проводимости, возбудимости и силы сокращений сердечной мышцы. Стимуляция β_2 -адренорецепторов (ADRB2) приводит к положительно-му инотропному эффекту и к вазодилатации [5].

Клинический опыт показывает, что ответная реакция на БАБ у пациентов с ССЗ характеризуется значительной вариабельностью, что объясняется наличием полиморфизма генов β -адренорецепторов. Поскольку одной из основных причин индивидуальных различий в фармакологическом ответе на БАБ являются генетические особенности пациентов, в настоящее время активно изучается влияние полиморфизма генов ADRB1, ADRB2 и CYP2D6, на эффективность и безопасность БАБ [7].

Генетические особенности пациента представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых

участвуют в осуществлении фармакокинетических и фармакодинамических процессов. Так, известно, что на фармакокинетику БАБ оказывает влияние полиморфизм генов, кодирующих транспортеры и ферменты биотрансформации лекарственного средства, тогда как на фармакодинамику БАБ влияет полиморфизм генов β -адренорецепторов, являющихся мишенью для этой группы лекарственных средств [37].

Для более ясного понимания механизма действия БАБ необходимо остановиться на их фармакокинетике и фармакодинамике в организме человека.

Особенности фармакокинетики различных БАБ в значительной мере определяются степенью их растворимости в липидах и в воде. По этому признаку различают 3 группы группы БАБ: липофильные (бетаксолол, карведилол, метопролол, небивалол, пропранолол, тимолол, талинолол); гидрофильные (атенолол, надолол, соталол); липофильно-гидрофильные (бисопролол, пиндолол, целипролол).

Все липофильные БАБ подвергаются биотрансформации путем окисления с участием изофермента цитохрома P4502D6 (CYP2D6), причем пресистемный метаболизм БАБ при первом прохождении через печень составляет до 80%. В биотрансформации карведилола, кроме CYP2D6, принимают участие изоферменты цитохрома P4501A2 (CYP1A2) и P4502C9 (CYP2C9). В биотрансформации пропранолола, кроме CYP2D6, участвуют изоферменты цитохрома P4502C18 (CYP2C18) и P4502C19 (CYP2C19).

Гидрофильные БАБ практически не подвергаются биотрансформации в печени, они выводятся почками в неизменном виде.

Липофильно-гидрофильные БАБ частично подвергаются биотрансформации в печени (40-60%) под действием CYP2D6, а частично выводятся почками в неизменном виде [4].

Полиморфизм генов, кодирующих транспортеры и ферменты биотрансформации, может приводить к изменению концентрации БАБ в плазме крови, а следовательно, и к изменению фармакологического ответа [7]. В настоящее время наиболее активно изучается влияние на фармакокинетику липофильных и липофильно-гидрофильных β -адреноблокаторов полиморфизма генов CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19 [7].

За последние годы выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 на фармакокинетику метопролола. Наиболее частыми аллельными вариантами (полиморфизмами), ассоциированными с низкой скоростью биотрансформации, которые рекомендовано определять у пациентов, принимающих метопролол, являются CYP2D6*3, CYP2D6*411, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*9, CYP2D6*1012, CYP2D6*41. Это, так называемые, «медленные» аллельные варианты (полиморфные маркеры) гена CYP2D6. Другие полиморфизмы, рекомендованные для определения у тех же пациентов, но определяющие высокую скорость биотрансформации метопролола («быстрые» аллельные варианты) – это CYP2D6*1, CYP2D6*2 [7].

Частота аллелей в популяции имеет расовые и региональные особенности. Так, у европеоидов наиболее часто встречающийся «медленный» аллель – CYP2D6*4, у монголоидов – CYP2D6*10 [7]. Частота носительства «медленного» аллеля CYP2D6*4 в российской популяции составляет около 30%, в других европейских этнических группах – около 10%. Частота носительства «быстрых» аллельных вариантов (CYP2D6*1 и CYP2D6*2) в российской популяции составляет до 3,4%, в других европейских этнических группах – до 4,3% [14].

Известно, что полиморфизм генов, отвечающих за метаболизм лекарственных средств, может определять развитие нежелательных реакций. Так, имеются данные

о том, что носительство «медленных» аллельных вариантов (CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41) ассоциируется с низкой скоростью биотрансформации метопролола в печени, более высокими его концентрациями в плазме крови и высоким риском развития нежелательных реакций, в первую очередь брадикардии [7,8].

Влияние полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику других липофильных и липофильно-гидрофильных БАБ изучено недостаточно [7]. М. Taguchi и соавт. не обнаружили влияния полиморфизма гена CYP2D6 на фармакокинетику бисопролола у японцев пожилого возраста [36]. Эти данные были подтверждены в исследовании T. Nozawa и соавт., в котором изучали реакцию частоты сердечных сокращений (ЧСС) на введение изопротеринола на фоне применения бисопролола в сопоставлении с носительством аллельных вариантов CYP2D6*4, CYP2D6*10, CYP2D6*41. Оказалось, что повышение ЧСС на введение изопротеринола не зависела от носительства на указанные функционально дефектных аллелей гена CYP2D6 [38].

Изучалась также фармакокинетика пропранолола при его однократном приеме в различных дозах (10, 20 и 40 мг) у здоровых китайских добровольцев с генотипом CYP2D6*1/*1 и с генотипом CYP2D6*1/*10, различий в значениях максимальной концентрации и периода полувыведения найдено не было [17].

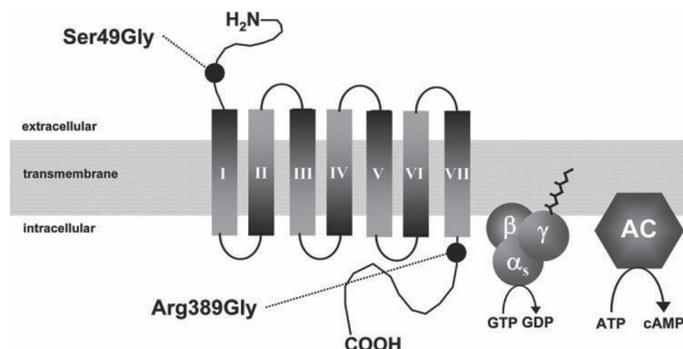
Одним из основных факторов, влияющих непосредственно на фармакодинамику БАБ и определяющих их эффективность, является полиморфизм генов, кодирующих ADRB1 и ADRB2. Эти гены представляет наибольший интерес с точки зрения фармакогенетики [2].

Ген ADRB1 расположен на 10 хромосоме локус q25.3. Существуют 2 наиболее значимых в клиническом отношении полиморфизма гена ADRB1:

1) замена в аминокислотной последовательности глицина на серин в положении 49 (полиморфный маркер Глицин49Серин (Gly49Ser));

2) замена в аминокислотной последовательности глицина на аргинин в положении 389 (полиморфный маркер Глицин389Аргенин (Gly389Arg)) [7].

Полиморфный маркер Gly389Arg находится во внутриклеточной части ADRB1, в центре связывания с G-белком, а маркер Gly49Ser локализован во внеклеточной части рецептора (рис. 1). Частота аллеля Gly49Gly приблизительно равна 15%, без расовых различий, тогда как аллель Gly389Gly чаще встречается у европеоидов



Обозначения: AC – аденилатциклаза, ATP – аденозинтрифосфат (АМФ), cAMP – цАМФ, GDP – гуанозиндифосфат, GTP – гуанозиндифосфат. ADRB1 имеют два полиморфизма в 49 кодоне и 389 кодоне. Кодон 49 ПОН находится в экстрацеллюлярном N-концевом домене и кодирует либо серин (Ser), либо глицин (Gly). Кодон 389 находится интрацеллюлярно в C-концевом участке цитоплазматической цепи рецептора и кодирует либо аргинин (Arg), либо глицин (Gly).

Рис. 1. Полиморфизм ADRB1 [39].

дов (42%), по сравнению с представителями негроидной расы (27%) [26].

Ген ADRB2 локализован на участке q31.32 хромосомы 5. ADRB2 являются внесинаптическими, однако, часть ADRB2 имеется на пресинаптической мембране

не несущими этот аллель [15]. Однако исследование MERIT-HF у больных ХСН не выявило связи полиморфизма Arg389Gly с улучшением показателей смертности и частоты госпитализаций [34].

У пациентов, получающих карведилол с гаплотипом Arg16Arg, при ХСН не найдено связи с ответом на терапию, а с гаплотипом Glu27Glu был связан лучший ответ на этот БАБ (повышение фракции выброса левого желудочка на 10%) [13].

При изучении других полиморфизмов, а именно Arg16Arg и Glu27Glu, и их влияния на исход ХСН не выявлено [12]. В то время как полиморфизм Ile164Ile связан со снижением выживаемости у пациентов с ХСН вследствие повышения ЧСС и укорочения электрической систолы желудочков [11].

В исследовании S.G. Terra на фоне длительного применения метопролола при сходной ЧСС и дозе наблюдалось более выраженное снижение конечного диастолического объема левого желудочка у пациентов, имевших в генотипе аллель Gly49Gly, по сравнению с пациентами, имевшими гаплотип Ser49Ser, у которых была больше потребность в сопутствующих лекарственных средствах во время начальной фазы титрования метопролола (сопутствующая терапия при этом не влияла на максимально переносимые дозы метопролола, на результаты 6-минутного теста или качество жизни) [31].

Комбинация полиморфизмов Arg16Arg+Gln27Gln показала наибольшую выносливость при физических нагрузках у пациентов с компенсированной ХСН, в то время как у пациентов с комбинацией Gln16Gln+Gln27Gln – наименьшую [33].

По мнению А.М. Расаповски, проводя генетическое тестирование генов β 1-адренорецепторов, можно пред-

сказать фармакологический ответ на БАБ: пациенты-гомозиготы Arg389Arg будут являться «хорошими ответчиками» на терапию, в то время как пациенты-гомозиготы Gly389Gly – «плохими ответчиками» на терапию [28].

В исследовании А.М. Расаповски показано, что на терапию метопрололом не отвечают ни гетерозиготы Arg389Gly, ни гомозиготы Gly389Gly, даже при наличии Gly49Gly или Ser49Ser [28].

Госпитализация и показатели смертности за пять лет значительно ниже для пациентов с ХСН, имеющих в генотипе аллель Ser49Ser и принимающих БАБ, при этом наименее благоприятный прогноз был у пациентов с аллелем Gly49Gly, не получившими БАБ [15]. Следует заметить, что функциональная значимость многих полиморфизмов генов в развитии ХСН до настоящего времени не определена, а данные литературы достаточно противоречивы.

Таким образом, за безопасность применения БАБ «ответственны» полиморфизмы гена CYP2D6, а за эффективность – генов ADRB1 и ADRB2. Безопасность назначения БАБ и режим их дозирования у больных с ССЗ зависят от индивидуальных особенностей организма, а применение данной группы лекарственных средств требует персонализированного подхода на основе исследования генотипа. Подобный подход позволит не только повысить эффективность и безопасность медикаментозного лечения, но и сократить расходы на коррекцию побочных реакций. Для подтверждения данного предположения необходимо дальнейшее проведение фармакогенетических исследований по изучению роли полиморфизма генов β -адренорецепторов у пациентов с ССЗ, получающими БАБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость и смертность населения России в 2012 году. Госкомстат России. Статистические материалы. – М., 2013.
2. Заварин В.В., Мазур Е.С., Егорова Е.Н., Калинин М.Н. Гендерные различия в распределении генотипов гена ADRB1 при постинфарктном кардиосклерозе // Тезисы докладов международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XVII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень, 2010. – С.116-117.
3. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под. ред. Р.Г. Оганова. – 4-е издание. – М.: Силиция-Полиграф, 2011. – 568 с.
4. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – С.18-27, 40-47.
5. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы. – М.: Семь ветров, 1999. – 639 с.
6. Статистический сборник «Краткосрочные экономические показатели Российской Федерации в 2008 году». Госкомстат России. Статистические материалы. – М., 2012.
7. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
8. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В. и др. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров для персонализации фармакотерапии в кардиологии (российский опыт). Сообщение второе: фармакогенетические исследования CYP2D6 // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – №4. – С.62-66.
9. Akhter S., D'souza K., Petrashevskaya N., et al. Myocardial beta-1- adrenergic receptor polymorphisms affect functional recovery after ischemic injury // Heart Circ Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P.1427-1432.
10. Borjesson M., Magnusson Y., Hjalmarsen A., et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta- adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P.1853-1858.
11. Brodde O.E., Biischer R., Tellkamp R., et al. Blunted cardiac Responses to receptor activation in subjects with Thr164Ile β 2-adrenoreceptors // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P.1051-1056.
12. Covolo L., Gelatti U., Metra M., et al. Role of β 1- and β 2-adrenoreceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P.1534-1541.
13. Defoor J., Martens K., Zieliska D., et al. The CAREGENE study: polymorphisms of the β 1-adrenoreceptor gene and aerobic power in coronary artery disease // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P.808-816.
14. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // Eur. J. of Clin. Pharmacol. – 2003. – Vol. 59. №4 – P.303-312.
15. Greenwood D., Veldhuisen D.J., Cuthbert R., et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic Receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HFsub-study //The European Journal of Heart Failure. – 2003. – №5. – P.463-468.
16. Heckbert S.R., Hindorff L.A., Edwards K.L., et al. Beta2-Adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P.2021-2024.
17. Huang C.W., Lai M.L., Lin M.S., et al. Dose-response relationships of propranolol in Chinese subjects with different CYP2D6 genotypes // Chin. Med. Assoc. – 2003. – Vol. 66. №1. – P.57-62.
18. Iwai C., Akita H., Kanazawa K., et al. Arg389Gly polymorphism of the human beta 1-adrenergic receptor in patients with nonfatal acute myocardial infarction // Am Heart J. – 2003. – Vol. 146. – P.106-109.
19. Laccarino G., Lanni F., Cipolletta E., et al. The Glu27 allele of the [beta] 2 adrenergic receptor increases the risk of cardiac hypertrophy in hypertension // Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P.2117-2122.
20. Luffey D.E., Jones P.G., Marsh S., et al. β 2-Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β -blocker therapy after an acute coronary syndrome // Am Med Assoc. – 2005. – Vol. 294. – P.1526-1533.
21. Liggett S. β 2-Adrenergic receptor polymorphisms and sudden cardiac death // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P.1818-1820.

22. Liggett S.B., Wagoner L.E., Craft L.L., et al. The Ile164 β 2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure // *Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102. – P.1534-1539.

23. Liu J., Liu Z.Q., Yu B.N., et al. β 1-Adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 80. – P.23-32.

24. Magnusson Y., Levin M.C., Eggertsen R., et al. Ser49Gly of β 1-adrenergic receptor is associated with effective β -blocker dose in dilated cardiomyopathy // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 78. – P.221-231.

25. Mc Graw D.W., Forbes S.L., Kramer L.A., et al. Polymorphisms of the 5' leader cistron of the human 2-adrenergic receptor regulate receptor expression // *Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102. – P.1927-1932.

26. Muszkat M., Stein C.M. Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 77. №3. – P.123-126.

27. Nonen S., Okamoto H., Akino M., et al. No positive association between adrenergic receptor variants of α 2c Del322-325, β 1 Ser49, β 1 Arg389 and the risk for heart failure in the Japanese population // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 60. – P.414.

28. Pacanowski A.M., Johnson J.A. ADRB1 Gene Summary // *Pharmacological Reviews.* – 2007. – Vol. 59. №1. – P.2-4.

29. Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H., et al. A polymorphism in the beta-1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate // *Hum Genet.* – 2002. – Vol. 70. – P.935-942.

30. Sotoodehnia N., Siscovick D.S., Vatta M., et al. β 2-Adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P.1842-1848.

31. Terra S.G., Pauly D.F., Lee C.R., et al. beta-Adrenergic

receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/ extended release in heart failure // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 77. №3. – P.127-137.

32. Tomaszewski M., Brain N.R., Charchar F.J., et al. Essential hypertension and β 2-adrenergic receptor gene: linkage and association analysis // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40. – P.286-291.

33. Wallerstedt S.M., Eriksson A.L., Ohlsson C., et al. Haplotype association analysis of the polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu of the adrenergic 2 receptor in a Swedish hypertensive population // *Hum Genet.* – 2005. – Vol. 19. – P.705-708.

34. White H., De Boer R., Maqbool A., et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study // *Eur. J. Heart Failure.* – 2003. – №5. – P.463-468.

35. Wu H., Tang W., Li H., et al. Association of the [beta] 2-adrenergic receptor gene with essential hypertension in the non-Han Chinese Yi minority human population // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. №4. – P.1041-1047.

36. Wuttke H., Rau T., Heide R., et al. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72. №4. – P.429-437.

37. Yan Q. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. – Humana Press, 2010. – 504 p.

38. Zineh I., Beitelshes A.L., Gaedigk A., et al. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 76. №6. – P.536-544.

39. β 1- and β 2-Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases Kirsten Leineweber and Gerd Heusch // *British Journal of Pharmacology.* – 2009. – Vol. 158. – P.61-69.

REFERENCES

1. Morbidity and mortality of the population of Russia in 2012. Goskomstat of Russia. Statistical materials. – Moscow, 2013. (in Russian)

2. Zavarin V.V., Mazur E.S., Egorova E.N., Kalinkin M.N. Gender differences in the distribution of genotypes ADRB1 with myocardial infarction // Abstracts of the International Congress "Cardiology at the crossroads of science" in conjunction with the V International Symposium of Echocardiography and Vascular Ultrasound, the seventeenth annual scientific and practical conference "Actual problems of cardiology". – Tyumen, 2010. – P.116-117. (in Russian)

3. National clinical guidelines. Collection / Ed. R.G. Oganov. – 4th edition. – Moscow: Silitseya-Polygraf, 2011. – 568 p. (in Russian)

4. Kukes V.G. Drug metabolism: clinical and pharmacological aspects. – Moscow: Reafarm, 2004. – P.18-27, P.40-47.

5. Sergeev P.V., Szymanowski N.L., Petrov V.I. Receptors. – Moscow: Seven Winds, 1999. – 639 p. (in Russian)

6. Statistical compilation «Short-term economic indicators of the Russian Federation in 2008». Goskomstat of Russia, Statistical materials. – Moscow, 2012. (in Russian)

7. Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatiev I.V., Kukes V.G. Clinical Pharmacogenetics: Textbook. – Moscow: GEOTAR-Media, 2007. – 248 p. (in Russian)

8. Sychev D.A., Ignatiev I.V., Ramenskaya G.V., et al. Pharmacogenetic studies of biotransformation system and conveyors for personalization Pharmacotherapy in Cardiology (Russian experience). Second message: pharmacogenetic studies CYP2D6 // *Clinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* – 2007. – №4. – P.62-66. (in Russian)

9. Akhter S., D'souza K., Petrashevskaya N., et al. Myocardial beta-1 adrenergic receptor polymorphisms affect functional recovery after ischemic injury // *Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P.1427-1432.

10. Borjesson M., Magnusson Y., Hjalmarsen A., et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta- adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P.1853-1858.

11. Brodde O.E., Biischer R., Tellkamp R., et al. Blunted cardiac Responses to receptor activation in subjects with Thr164Ile β 2-adrenoceptors // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P.1051-1056.

12. Covolo L., Gelatti U., Metra M., et al. Role of β 1- and β 2-adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P.1534-1541.

13. Defoor J., Martens K., Zieliska D., et al. The CAREGENE study: polymorphisms of the β 1-adrenoceptor gene and aerobic power in coronary artery disease // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P.808-816.

14. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 59. №4 – P.303-312.

15. Greenwood D., Veldhuisen D.J., Cuthbert R., et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic Receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study // *The European Journal of Heart Failure.* – 2003. – №5. – P.463-468.

16. Heckbert S.R., Hindorff L.A., Edwards K.L., et al. Beta2-Adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P.2021-2024.

17. Huang C.W., Lai M.L., Lin M.S., et al. Dose-response relationships of propranolol in Chinese subjects with different CYP2D6 genotypes // *Chin. Med. Assoc.* – 2003. – Vol. 66. №1. – P.57-62.

18. Iwai C., Akita H., Kanazawa K., et al. Arg389Gly polymorphism of the human beta 1-adrenergic receptor in patients with nonfatal acute myocardial infarction // *Am Heart J.* – 2003. – Vol. 146. – P.106-109.

19. Laccarino G., Lanni F., Cipolletta E., et al. The Glu27 allele of the [beta] 2 adrenergic receptor increases the risk of cardiac hypertrophy in hypertension // *Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P.2117-2122.

20. Lanfear D.E., Jones P.G., Marsh S., et al. β 2-Adrenergic receptor genotype and survival among patients receiving β -blocker therapy after an acute coronary syndrome // *Am Med Assoc.* – 2005. – Vol. 294. – P.1526-1533.

21. Liggett S. β 2-Adrenergic receptor polymorphisms and sudden cardiac death // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P.1818-1820.

22. Liggett S.B., Wagoner L.E., Craft L.L., et al. The Ile164 β 2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure // *Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102. – P.1534-1539.

23. Liu J., Liu Z.Q., Yu B.N., et al. β 1-Adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension // *Clin. Pharmacol. Ther.* –

2006. – Vol. 80. – P.23-32.

24. Magnusson Y, Levin M.C., Eggertsen R., et al. Ser49Gly of β 1-adrenergic receptor is associated with effective β -blocker dose in dilated cardiomyopathy // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 78. – P.221-231.

25. Mc Graw D.W., Forbes S.L., Kramer L.A., et al. Polymorphisms of the 5' leader cistron of the human 2-adrenergic receptor regulate receptor expression // Clin. Invest. – 1998. – Vol. 102. – P.1927-1932.

26. Muszkat M., Stein C.M. Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 77. №3. – P.123-126.

27. Nonen S., Okamoto H., Akino M., et al. No positive association between adrenergic receptor variants of α 2c Del322-325, β 1 Ser49, β 1 Arg389 and the risk for heart failure in the Japanese population // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 60. – P.414.

28. Pacanowski A.M., Johnson J.A. ADRB1 Gene Summary // Pharmacological Reviews. – 2007. – Vol. 59. №1. – P.2-4.

29. Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H., et al. A polymorphism in the beta-1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate // Hum Genet. – 2002. – Vol. 70. – P.935-942.

30. Sotoodehnia N., Siscovick D.S., Vatta M., et al. β 2-Adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P.1842-1848.

31. Terra S.G., Pauly D.F., Lee C.R., et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/ extended release in heart failure // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 77. №3. – P.127-137.

32. Tomaszewski M., Brain N.R., Charchar F.J., et al. Essential hypertension and β 2-adrenergic receptor gene: linkage and association analysis // Hypertension. – 2002. – Vol. 40. – P.286-291.

33. Wallerstedt S.M., Eriksson A.L., Ohlsson C., et al. Haplotype association analysis of the polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu of the adrenergic 2 receptor in a Swedish hypertensive population // Hum Genet. – 2005. – Vol. 19. – P.705-708.

34. White H., De Boer R., Maqbool A., et al. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study // Eur. J. Heart Failure. – 2003. – №5. – P.463-468.

35. Wu H., Tang W., Li H., et al. Association of the [beta] 2-adrenergic receptor gene with essential hypertension in the non-Han Chinese Yi minority human population // Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P.1041-1047.

36. Wuttke H., Rau T., Heide R., et al. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 72. №4. – P.429-437.

37. Yan Q. Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development. – Humana Press, 2010. – 504 p.

38. Zineh I., Beitelshes A.L., Gaedigk A., et al. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension // Clin. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 76. №6. – P.536-544.

39. β 1- and β 2-Adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases Kirsten Leineweber and Gerd Heusch // British Journal of Pharmacology. – 2009. – Vol. 158. – P.61-69.

Информация об авторах:

Бунова Светлана Сергеевна – д.м.н., заведующий кафедрой, 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: ssbunova@mail.ru; Усачева Елена Владимировна – к.м.н., доцент кафедры, e-mail: elenav.usacheva@yandex.ru; Замахина Ольга Владимировна – ассистент кафедры, e-mail: ozamakhina@yandex.ru.

Information About the Authors:

Bunova Svetlana Sergeevna – PhD, MD, Professor, Head of internal medicine department, 644099, Russia, Omsk, Lenina str., 12, office 220, tel. (3812) 234503, e-mail: ssbunova@mail.ru; Usacheva Elena Vladimirovna – PhD, MD, assistant professor of internal medicine department, e-mail: elenav.usacheva@yandex.ru; Zamakhina Olga Vladimirovna – assistant of internal medicine department, e-mail: ozamakhina@yandex.ru

© ДМИТРИЕНКО К.В., ИГИТОВА М.Б. – 2014
УДК: 618.514.8-07

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

Ксения Владимировна Дмитриенко¹, Марина Борисовна Игитова²

(¹Городская больница №11 г. Барнаул, гл. врач – д.м.н., проф. А.А. Коломиец;

²Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, ректор – д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра акушерства и гинекологии №2, зав. – к.м.н., доц. А.В. Гальченко)

Резюме. В статье представлен обзор литературы по проблеме этиологии преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности и дальнейшей индукции родовой деятельности. Рассмотрены основные теории родового разрыва околоплодных оболочек (биохимическая, инфекционная, иммунологическая, генетическая).

Ключевые слова: доношенная беременность, преждевременное излитие околоплодных вод, индукция родов

NEW PRESENTATION OF ETIOLOGY OF PREMATURE DISCHARGE OF AMNIOTIC FLUID

K.V. Dmitrienko¹, M.B. Igitova²

(¹Barnaul City Clinical Hospital №11, Russia; ²Altay State Medical University, Barnaul, Russia)

Summary. The paper reviews the literature of the evaluation of premature discharge of amniotic fluid in full-term pregnancy and further induction of labor. The main theories of premature rupture of membranes (biochemical, infectious, immunological and genetic) have been considered.

Key words: full-term pregnancy, premature discharge of amniotic fluid, labor induction.

Несмотря на позитивные тенденции рождаемости на современном этапе развития России, удельный вес нормальных родов не превышает одной трети [12]. Одним из наиболее распространенных осложнений беременности и родов является преждевременное (родовое) излитие околоплодных вод (ПИОВ), частота которого

достигает 20% и не имеет тенденции к снижению [1,3]. Отечественные акушеры-гинекологи отмечают рост осложнений на фоне ПИОВ как со стороны матери, так и со стороны плода [1,3,12].

Согласно современным представлениям человеческий амнион состоит из 5 отдельных слоев: эпителия,

базальной мембраны, компактного слоя, слоя фибробластов и промежуточного слоя [20,36]. Клетки амниотического эпителия секретируют коллаген III и IV типов, а также неколлагеновые гликопротеины (ламинин, нидоген и фибронектин), участвующие в формировании базальной мембраны амниона. Компактный слой состоит из соединительной ткани и прилегает к базальной мембране, формируя основной фиброзный скелет амниона, коллаген которого секретируется мезенхимальными клетками в слое трофобласта. Интерстициальный коллаген (I и III типов) преобладает и формирует параллельные расслоения, которые сохраняют целостность амниона. Волокна коллагена V и VI типов создают соединения с эпителием базальной мембраны. Слой фибробласта состоит из мезенхимальных клеток и макрофагов внутри экстрацеллюлярного матрикса, где коллагеновые волокна формируют рыхлую сеть с островками неколлагеновых гликопротеинов. Между амнионом и хорионом лежит промежуточный слой (губчатый слой или спонгиозная зона), представленный нефибриллярной сетчатой структурой, состоящей в основном из коллагена III типа [29,36].

Несмотря на многочисленные исследования, этиология и патогенез преждевременного разрыва околоплодных оболочек при доношенной беременности не изучены. Ряд авторов придерживается биохимической теории, считая, что причина преждевременного разрыва околоплодных оболочек заключается в нарушении продукции матричных металлопротеиназ (ММР) – протеолитических ферментов, участвующих в деструкции коллагеновых волокон околоплодных оболочек [3,19,35]. ММР-1, 2, 3, 7 и 9 типов присутствуют в околоплодных водах и плодовых оболочках при физиологической беременности, однако при ПИОВ изменяется количество матричных металлопротеиназ-1, -2, -3, -7, -8, -9, -13 [36,48]. После протеолитической активации в экстрацеллюлярном матриксе ММР-1 расщепляет в определенном участке тройную спираль коллагенового волокна, нарушая его стабильность. Вероятной причиной изменения функциональной активности данного фермента может быть полиморфизм в гене ММР-1, определенный наличием двух аллелей гена: IG и 2G. Наличие данной мутации в гомо-(2G/2G) или гетерозиготном (1G/2G) состоянии гена ММР-1 ассоциируется, по данным S. Parry и J.F. Strauss (1998), с повышенным риском преждевременного разрыва плодного пузыря [36]. Однако, В.М. Болотских и Т.Э. Иващенко (2011) не нашли значимых различий в частотах аллелей генов ММР-1 и ММР-3 у женщин с ПИОВ, хотя и отметили некоторое увеличение частоты аллеля 2G (ген ММР-1), а также увеличение частоты генотипа 5A/6A (ген ММР-3) [2]. ММР-2 способна разрушать коллаген IV типа. ПИОВ ассоциировано с повышением экспрессии данного фермента, особенно типа I ((MT1)-ММР), и снижением уровня экспрессии тканевого ингибитора протеиназы (TIMP-1), что дополнительно может служить причиной повышения его активности [29]. Рядом авторов установлено, что концентрация TIMP-2 снижается при ПИОВ, обусловленным наличием внутриутробной инфекции при доношенной беременности [29,35]. ММР-8 расщепляет фибриллярный коллаген I, II, III, V и XI типов, а также нефибриллярный коллаген IX, XII и XIV типов. ММР-8 экспрессируется лейкоцитами и клетками цитотрофобласта хориона [54,56]. Н. Wang и S. Parry (2004) выявили, что некоторые однонуклеотидные замены в гене ММР-8, являясь функционально значимыми, приводят к повышенной активности промотора и ассоциированы с ПИОВ [46]. Однако ряд авторов относит ММР-7, -8 к разряду антибактериальных факторов амниотической жидкости, которые активизируются при восходящем инфицировании околоплодной среды, рассматривая их повышение в качестве фактора риска восходящего инфицирования и преждевременного разрыва плодных оболочек [14]. ММР-9 определяется в минимальных концентрациях до наступления родовых

деятельности [46,50]. Во время родов ММР-9 отвечает за активность гелатиназы (ММР-2) в околоплодных оболочках [48]. Активированная ММР-9 способствует ослаблению околоплодных оболочек через запуск процессов апоптоза, посредством повышения концентрации фактора некроза опухолей (TNF) и интерлейкина 1-В (IL-1В), повышая продукцию простагландина E₂ (PGE₂) хориоамнионом [19]. Уровень ММР в плодовых оболочках может увеличиваться у курящих женщин в связи с иммуноингибирующими свойствами сигаретного дыма [30]. Правомочность биохимической теории ПИОВ подтверждается фактом, что при некоторых системных заболеваниях соединительной ткани частота данного осложнения встречается чаще. Преждевременное излитие околоплодных вод является частым осложнением родов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани, особенно с висцеральными и костно-мышечными проявлениями [6,7].

В связи с многочисленностью подобных наблюдений, ряд авторов высказывают мнение о генетической этиологии ПИОВ, а именно о полиморфизме генов, ответственных за метаболизм коллагена [39,47]. В 2010 году R. Romero и соавт. выявили, что однонуклеотидный полиморфизм в гене 775 гаплотипа rs1882435-rs10178458-GNSK_634673878 ассоциирован с ПИОВ при недоношенной беременности у испанских женщин в связи с ингибированием ММР-2 [39]. Ранее Н. Wang и соавт. (2006) обнаружили вариации гена в промоторе SERPINH1. Наличие SERPINH1 – 656 T аллеля является причиной ПИОВ при недоношенной беременности, поскольку SERPINH1 кодирует 47 белок теплового шока (Hsp47). Данный белок участвует в синтезе и стабилизации коллагена и может являться фактором, влияющим на количество фибриллярного коллагена в амнионе, придавая ему прочность при растяжении [47]. Так, при синдроме Эллерса-Данлоса частота ПИОВ, по данным разных авторов колеблется от 46,6 до 72% [13,36,39]. У пациенток с отсутствием синдрома Эллерса-Данлоса, но при наличии его у плода, преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности происходит в два раза чаще, чем в популяции, в то время как при наличии заболевания женщины и отсутствии его у плода – лишь в 20% случаев [39].

Наиболее распространенным мнением об этиологии ПИОВ среди практикующих акушеров-гинекологов является наличие инфекции [9,10,36]. Согласно данным доказательной медицины, более чем у одной трети беременных с ПИОВ при доношенной беременности обнаруживается инфекционный агент, который формирует воспалительный ответ организма женщины, опосредованный полиморфноядерными нейтрофилами и, в меньшей степени, макрофагами [17,23]. Последние привлекаются к месту инфекции и продуцируют цитокины, матриксные металлопротеиназы и простагландины [4,23,36]. Воспалительные цитокины, включая интерлейкин-1 (IL-1) и TNF, продуцируются активированными моноцитами, и эти цитокины повышают экспрессию ММР-1 и ММР-3 на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях в клетках хориона [21]. Бактериальная инфекция и воспалительный ответ также индуцируют продукцию простагландинов нейтрофилами в плодовых оболочках, что повышает риск ПИОВ, вызывая повышение возбудимости матки и дегградацию коллагена в околоплодных оболочках [23]. Определенные штаммы вагинальных бактерий продуцируют фосфолипазу A₂, которая способствует высвобождению арахидоновой кислоты из мембран фосфолипидов в амнион. Более того, активированные моноциты продуцируют цитокины как иммунный ответ на бактериальную инфекцию, повышая продукцию простагландина E₂ хорионическими клетками [21]. Вместе с цитокиновой стимуляцией продукции простагландина E₂ амнионом и хорионом также происходит индукция циклооксигеназы II – фермента, превращающего арахидоновую кислоту в простагландины. Детальная регуля-

ция процесса синтеза простагландина E_2 , в ответ на бактериальную инфекцию до конца не изучена, и прямая связь между продукцией простагландинов и ПИОВ не установлена. Хотя простагландины (особенно простагландин E_2 и $F_{2\alpha}$) считаются медиаторами родов у всех млекопитающих, простагландин E_2 снижает синтез коллагена в плодовых оболочках и повышает экспрессию MMP-1 и MMP-3 фибробластами человека [36]. Другим компонентом иммунного ответа на инфекцию является продукция глюкокортикоидов. В большинстве тканей противовоспалительное действие глюкокортикоидов опосредовано через супрессию продукции простагландинов [22]. Несмотря на это, в некоторых тканях, таких как амнион, глюкокортикоиды парадоксально стимулируют продукцию простагландинов. Более того, дексаметазон снижает синтез фибронектина и коллагена III типа в первичных культурах эпителиальных амниотических клеток. Возможно, глюкокортикоиды продуцируются в ответ на микробную инвазию, способствуя ПИОВ [22,36].

Многочисленные исследования подтверждают факт повышения риска ПИОВ у женщин с хроническими инфекционными заболеваниями и инфекционными осложнениями гестации. Наблюдения Н.В. Орджоникидзе и соавт. (2009), свидетельствуют, что при обострении хронического пиелонефрита во время беременности вероятность ПИОВ увеличивается до 53,5-64% [10]. По данным Т.В. Диановой, Е.С. Свердловой и С.И. Кулинич (2008), у женщин обсервационного профиля с наличием инфекций цервикального канала (хламидийная инфекция, гонорея), бактериальных инфекций влагалища (вагинит, бактериальный вагиноз), системных инфекций (сифилис), а так же вирусных инфекций (ВПГ-2, ЦМВ, ВПЧ) частота ПИОВ увеличивается до 27,6% [5]. И.А. Козловская и П.М. Самчук (2008) установили, что хламидийная инфекция выявляется только у женщин с дородовым излитием околоплодных вод [8]. Однако по данным М.Р. Морсковой (2008), начало родов с преждевременного разрыва плодного пузыря хоть и характерно для хламидийной инфекции, но составляет только 11,8% всех случаев [9]. По данным Н.С. Seong и соавт. (2008), микробная инвазия околоплодной среды при своевременном излитии вод у женщин с доношенной беременностью регистрируется в 19% случаев, а при ПИОВ составляет 34% [41]. В США и Великобритании хориоамнионит встречается с частотой от 1% до 4% и осложняет течение 1-13% случаев преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности [45]. Несмотря на противоречивые данные, инфекционный фактор этиологии ПИОВ в ряде случаев, безусловно, имеет значение. Однако S.S. Daneshmand и соавт. (2002), в своем исследовании показали, что первичным регулятором, приводящим к ПИОВ независимо от наличия или отсутствия хориоамнионита, является эндотелиальный фактор роста, определяемый в эмбриональных мембранах, а воспаление чаще возникает после ПИОВ [16].

Ряд авторов рассматривают роды как иммунологический ответ, характеризующийся секрецией хемотаксических сигналов для стимуляции проникновения лейкоцитов в ткани репродуктивной системы [15,21,34]. Эти исследователи считают, что лейкоцитарная инфильтрация тканей матки к моменту родов наблюдается всегда (даже при отсутствии инфекции) и имеет сходство с асептическим воспалением [15,21]. При физиологических родах время миграции лейкоцитов в ткани матки начинается за 12 часов до начала родовой деятельности и усиливается в активную фазу родов, что связано с экспрессией хемоаттрактантов и молекул адгезии децидуальной тканью [21,23]. При этом происходит мощный приток макрофагов, в меньшей степени нейтрофилов и Т-клеток к миометрию, совпадающий с наступлением срочных родов [23]. Лейкоциты и другие клетки, расположенные на границе материнских и плодовых тканей, создают специфическое микроокру-

жение, вызывающее коллапс, и способствуют разрыву плодовых оболочек в родах, хотя их роль в синтезе биомеханических регуляторов, провоцирующих разрыв околоплодных оболочек, недостаточно изучена. Известно, что эти медиаторы включают в себя простагландины, цитокины, матриксные металлопротеиназы и некоторые гормоны, регулирующие экспрессию и активность энзимов, разрушающих экстрацеллюлярный матрикс мембран [15,21,23]. Аналогичные медиаторы выявляются при инфекции, передающейся половым путем. Сеть сигнализаций запускается в специфической последовательности, позволяя быстро усилить взаимодействие конечных эффекторов в тесной взаимосвязи с развитием родовой деятельности [21]. Околоплодные оболочки также подвергаются инфильтрации макрофагами, нейтрофилами и Т-лимфоцитами, которые выделяют специфические хемокины и провоспалительные цитокины, создавая их возрастающий градиент от периплацентарной зоны к зоне разрыва в околоплодных оболочках. [21]. При этом уровни таких хемокинов, как CXCL-8 (известный также как интерлейкин-8 (IL-8)), CCL-3 (макрофагальный воспалительный протеин 1 α , еще известен как MIP-1 α) и CCL-4 (макрофагальный воспалительный протеин 1 β , MIP-1 β), а также IL-1B и матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) выше в зоне разрыва, чем в срединной и периплацентарной зоне, тогда как уровень CXCL-10 (интерферон гамма индуцированный протеин, IP-10) высокий в срединной зоне [21,25]. Подобным образом повышается Т-клеточная инфильтрация плодовых оболочек. Хемокины (например, CXCL-8) привлекают материнские лейкоциты в место разрыва плодовых оболочек, где эти лейкоциты (Т-клетки и нейтрофилы) выделяют цитокины (IL-1B и фактор некроза опухолей (TNF), а так же эластазу, коллагеназу и MMP-9, усиливают процесс коллапса и апоптоза плодовых оболочек, и, возможно, таким образом способствуют их разрыву [23,25,50]. Рядом авторов установлено, что на фоне ПИОВ отсутствуют значимые различия в общей лейкоцитарной хемотаксической активности между разными зонами (зоной разрыва, срединной и периплацентарной зоной) в плодовых оболочках, хотя общая лейкоцитарная хемотаксическая активность при преждевременном излитии околоплодных вод выше, чем при физиологическом разрыве плодных оболочек [21]. Поскольку большинство привлеченных лейкоцитов являются гранулоцитами, высокий уровень CXCL-10 и GM-CSF (грануляцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор) в месте разрыва влияет на миграцию гранулоцитов к месту воспаления, и CXCL-10 экспрессируется и высвобождается гранулоцитами в крайнее провоспалительное микроокружение [44]. Высокие уровни этих цитокинов/хемокинов могут быть вовлечены в инфильтрацию гранулоцитами в зоне разрыва при ПИОВ [21]. Таким образом, при ПИОВ даже без наличия первичной инфекции как мать, так и плод менее защищены от инфекционных агентов и дальнейшего развития воспалительного процесса.

N.G. Reti и соавт. (2007) представили данные о роли апоптоза в этиологии разрыва плодовых оболочек при доношенной беременности. Результаты исследований данных авторов свидетельствуют о том, что супрацервикальная область плодовых оболочек представляет собой зону с повышенным количеством маркеров апоптоза и пониженным содержанием его ингибиторов [38]. В более ранних исследованиях имеются данные о том, что в плодовых оболочках на фоне ПИОВ при доношенной беременности повышается количество матриксных металлопротеиназ и усиливается деградация тканей, запущенная медиаторами апоптоза [31,40]. Процессы апоптоза и ремоделирования коллагена могут усиливаться под воздействием увеличивающейся концентрации TNF и IL-1B, что вызывает ослабление околоплодных оболочек и может привести к их преждевременному разрыву [25]. В течение беременности апоптоз, индуцированный действием TNF, блокируется действием про-

гестерона [27].

С.]. Lockwood и соавт. (2001) высказали мнение о роли осложненного течения ранних сроков беременности в развитии ПИОВ: при наличии кровотечения в первом триместре беременности происходит экстраплацентарное отложение гемосидерина, провоцирующее экспрессию клеточного фактора (ТФ) – трансмембранного 45 kDa гликопротеина – децидуальными клетками. Сосудистое повреждение активирует свертывание, в процессе которого плазменный фактор VII связывается с экстрацеллюлярным доменом периваскулярных мембраносвязывающих ТФ. Комплекс ТФ/VIIa расщепляет протромбин до тромбина [28]. Тромбин ослабляет место в плодовой оболочке, ранее пропитанное кровью, с сопутствующей индукцией в ней выделения MMP-9 и MMP-3 [33]. Тромбин также увеличивает экспрессию децидуальными клетками IL-8 – ключевого медиатора, вызывающего инфильтрацию тканей нейтрофилами, что также является причиной экспрессии некоторых экстрацеллюлярных матриксных деградирующих протеаз [28]. С.Д. Stephenson и соавт. (2005) представили данные о способности тромбина повышать концентрацию MMP-9 в околоплодных оболочках, ослабляя их [43]. Более поздние исследования М. Puthiyachirakkal и соавт. (2013) указывают на способность тромбина ослаблять компоненты экстрацеллюлярного матрикса амниона, тем самым способствуя ПИОВ [37]. Таким образом, тромбин способен действовать как аутокринно-паракринный медиатор и способствовать разрыву околоплодных оболочек.

В 2001 г. J.R. Woods и соавт. предположили, что генерация активных форм кислорода разного происхождения может подвергнуть обратному развитию патологический процесс, приводящий к ПИОВ. Они высказали мнение, что активные формы кислорода, генерирующиеся человеческим организмом в ответ на различные воздействия, такие как инфекция, табакокурение, кровотечение или употребление наркотиков, способны активировать коллагенолитические системы и нарушать целостность плодовой оболочки [49]. Эти авторы предложили использовать антиоксиданты, в частности витамин С и Е для профилактики ПИОВ [49]. Однако исследования последних лет показали отсутствие эффекта подобной профилактики [39].

Представленный обзор литературы свидетельствует, что этиология ПИОВ ясна не до конца, несмотря на многочисленные исследования. Имеющиеся литературные сведения позволяют сделать заключение о многофакторности данного осложнения, важное место в этиологии которого принадлежит неинфекционным причинам, связанным с врожденными или приобретенными нарушениями структуры соединительной ткани.

Для определения факторов риска преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности нами проведен анализ течения и исхода 470 случаев срочных родов, которые были отобраны для

исследования методом случайной выборки. Из общего числа проанализированных случаев у 156 женщин было зарегистрировано преждевременное (дородовое) излитие околоплодных вод, у 314 рожениц воды излились своевременно. Оценка факторов риска в настоящей работе осуществлялась с позиций доказательной медицины и базировалась на комплексном клинико-анамнестическом подходе. Для расчета относительного риска (ОР) преждевременного излития околоплодных вод использовались четырехпольные таблицы на основе программы MedCalc 9.1.0.1 для Windows [18]. Результаты показали, что имеет место ряд факторов риска, которые были разделены на инфекционные и неинфекционные. В рамках настоящего исследования отмечено влияние возраста старше 35 лет на риск ПИОВ (ОР=1,62, 95% ДИ 1,06-2,49, $p=0,0272$). Среди инфекционных заболеваний матери наиболее значимыми являлись неспецифические вагиниты во время беременности (ОР=1,35, 95% ДИ 1,02-1,78, $p=0,0355$) и хронические инфекционные заболевания почек и мочевыводящих путей (ОР=1,39, 95% ДИ 1,03-1,88, $p=0,039$). К неинфекционным соматическим заболеваниям, способствующим ПИОВ, относятся нозологические формы, связанные с нарушением строения коллагеновой ткани, такие как недифференцированная дисплазия соединительной ткани (ОР=1,35, 95% ДИ 1,01 – 1,79, $p=0,0406$) и миопия (ОР=1,47, 95% ДИ 1,0 – 2,15, $p=0,0497$).

В рамках нашего исследования мы также оценили влияние наследственных факторов, а именно носительство протромбогенных мутаций на риск преждевременного излития околоплодных вод. Факт выявления у беременных гетерозиготных детерминант генетических тромбофилий оказывал умеренное влияние на величину риска (ОР=1,24, 95% ДИ 1,02 – 1,50, $p=0,0275$), а наличие у пациентки генетических полиморфизмов PAI-1 (полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 – 675 5G/4G)) и MTHFR (полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR – Ala222Val)) увеличивало риск максимально: в 2,9 (ОР=2,91, 95% ДИ 1,576 – 5,369, $p=0,0006$) и 1,9 (ОР=1,86, 95% ДИ 1,126 – 3,065, $p=0,0153$) раза соответственно. Наличие мультигенных ассоциаций протромбогенных мутаций также увеличивало риск преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности более чем в 2 раза (ОР=2,24, 95% ДИ 1,365 – 3,678, $p=0,014$). Кроме того, частота ПИОВ оказалась напрямую, в значительной степени, сопряжена с наличием таких осложнений гестации, как низкая плацентация во II триместре и наличие синдрома задержки роста плода (ОР=2,52, 95% ДИ 1,99 – 3,20, $p<0,0001$ и ОР=1,34, 95% ДИ 1,142 – 2,50, $p=0,0088$ соответственно). Таким образом, в рамках нашего исследования выявлены как неинфекционные, так и инфекционные факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при доношенной беременности, что подтверждает многочисленные исследования о полиэтиологичности данного осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Кан Н.Е. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод) клинические рекомендации // Акушерство и гинекология. – 2013. – №9. – С.123-130.
2. Болотских В.М., Иващенко Т.Э. Особенности полиморфизма генов MMP-1, MMP-3, TNF α у беременных с ПИОВ при доношенном сроке // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – №4. – С.21-25.
3. Болотских В.М. Современные методы ведения беременности и родов осложненных преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – №2. – С.30-41.
4. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Восходящее инфицирование фето-плацентарной системы. – М.: Медипресс-информ, 2006. – С.43-50.
5. Дианова Т.В., Свердлова Е.С., Кулинич С.И. Течение бе-

- ременности и родов у женщин с урогенитальными инфекциями. – М.: Мать и Дитя, 2008. – С.72-73.
6. Кесова М.И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – №2. – С.81-84.
7. Козина О.Б. Беременность и роды у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Вопросы акуш., гинекол. и перинатол. – 2007. – №1. – С.66-69.
8. Козловская И.А., Самчук П.М. Инфекции, передающиеся половым путем при дородовом излитии околоплодных вод. – М.: Мать и Дитя, 2008. – С.120-121.
9. Морскова М.Р. Течение беременности и родов при хламидийной инфекции у женщин с привычным невынашиванием. – М.: Мать и Дитя, 2008. – С.169.

10. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Панов В.О. и др. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов. – М., 2009. – С.337, 341.
11. Радзинский В.Е., Ордянц И.М. Преждевременный разрыв плодных оболочек Современный подход к диагностике и лечению. – М.: Status Praesens, 2011. – С.1-3.
12. Савельева Г.М., Курцер М.А., Караганова Е.Я. Ведение физиологических и осложненных родов // Акушерство и гинекология. – 2011. – №3. – С.6-7.
13. Юдаева Л.С., Макацария А.Д. Опыт ведения беременности и родов у больных с врожденной патологией соединительной ткани. – М.: Мать и дитя, 2006. – С.304-305.
14. Angus S.R., Segel S.Y., Chaung-Dong Ysu. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 indicatus intra-amniotic infection // Am J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 185. №5. – P.1232-1238.
15. Bardou M., Hadi T., Mace G., et al. Systemic increase in human maternal circulating CD14(+)/CD16(-) MCP-1+ monocytes as a marker of labor // Am J Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 210. №1. – P.70.
16. Daneshmand S.S., Chmait R.H., Moore T.R., et al. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 187. №5. – P.1131-1136.
17. Flenady V., King J.F. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term // The Cochrane Database Syst. Rev. – 2002. – №3. – CD001807 Available at: <http://apps.who.int/whl/reviews/CD001807.pdf>
18. Florkowski C.M. Sensitivity, Specificity, Receiver-Operating Characteristic (ROC) Curves and Likelihood Ratios: Communicating the Performance of Diagnostic Tests // Clin Biochem Rev. – 2008. – Vol. 29 (Suppl 1). – P.83-87.
19. Fortunato S.J., Menon R.J. Screening of novel matrix metalloproteinases (MMPs) in human fetal membranes // Assis. Reprod. Genet. – 2002. – Vol. 19. №10. – P.483-486.
20. Gabbe S.G., Niebhl J.R., Simpson J.L. Obstetrics Normal and Problem pregnancies. – 5th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2007. – P.6.
21. Gomez-Lopez N., Hernandez-Santiago S., Lobb A.P., et al. Normal and Premature rupture of Fetal Membranes at Term Delivery Differ in Regional Chemotactic Activity and Related Chemokine. Cytokine Production // Rep. Science. – 2013. – Vol. 20. №3. – P.276-284.
22. Guller S., Kong L., Wozniak R., et al. Reduction of extracellular matrix protein expression in human amnion epithelial cells by glucocorticoids: a potential role in preterm rupture of the fetal membranes // J Clin Endocrinol Metab. – 1995. – Vol. 80. – P.2244-2250.
23. Hamilton S., Oomomian Y., Stephen G. Macrophages Infiltrate the Human and Rat Decidua During Term and Preterm Labor: Evidence That Decidual Inflammation Precedes Labor // Biology of Reproduction. – 2012. – Vol. 86. №2. – P.39.
24. Kataoka S., Furuta I., Yamado H., et al. Increased apoptosis of human fetal membranes in rupture of human fetal membranes in rupture of membranes and chorioamnionitis // Placenta. – 2002. – Vol. 23. №2-3. – P.224-231.
25. Kuman D., Fung W., Moore R.M., et al. Proinflammatory cytokines found in amniotic fluid induce collagen remodeling, apoptosis, and biophysical weakening of cultured human fetal membranes // Biol Reprod. – 2006. – Vol. 74. №1. – P.29-34.
26. Kuman D., Schatz F., Moore R.M., et al. The effects of Thrombin and Cytokines upon the Biomechanics and Remodeling of Isolated Amnion Membrane, *in vitro* // Placenta. – 2011. – Vol. 32. №3. – P.206-213.
27. Luo G., Abrahams V.M., Tadesse S., et al. Progesterone inhibits basal and TNF-alpha-induced apoptosis in fetal membranes: a novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth // Reprod Sci. – 2010. – Vol. 17. №6. – P.532-539.
28. Lockwood C.J., Paidas M., Murk W.K., et al. Involvement of human decidua cell-expressed tissue factor in uterine hemostasis and abortion // Thromb Res. – 2009. – Vol. 124. №5. – P.516-520.
29. Maymon E., Romero R., Pacora P., et al. A role for the 72 kDa gelatinase (MMP-2) and its inhibitor (TIMP-2) in human parturition, premature rupture of membranes and intraamniotic infection // J Perinat Med. – 2001. – Vol. 29. №4. – P.308-316.
30. Meron R., Fortunato S.J., Yu J., et al. Cigarette smoke induces oxidative stress and apoptosis in normal term fetal membranes // Placenta. – 2011. – Vol. 32. №4. – P.317-322.
31. Meron R., Fortunato S.J. The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membrane // J Soc Gynecol Invest. – 2004. – Vol. 11. №7. – P.427-443.
32. Mercer B.M., Abdelrahim A., Moore R.M., et al. The impact of Vitamin C supplementation in pregnancy and invitro upon fetal membrane strength and remodeling // Reprod Sci. – 2010. – Vol. 17. №7. – P.685-695.
33. Moore R.M., Schatz F., Kuman D., et al. Alpha-lipoic acid inhibits thrombin-induced fetal membrane weakening *in vitro* // Placenta. – 2010. – Vol. 31. №10. – P.886-892.
34. Osman I., Young A., Jordan F., et al. Leukocyte density and proinflammatory mediator expression in regional human fetal membranes and decidua before and during labor at term // J Soc Gynecol Investig. – 2006. – Vol. 13. №2. – P.97-103.
35. Ota A., Yonemoto H., Someya A., et al. Changes in matrix metalloproteinase 2 activities in amniocorions during premature rupture of membranes // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2006. – Vol. 13. №8. – P.592-597.
36. Parry S., Strauss J.F. Premature rupture of fetal membranes // New Engl. J. Of Medicine. – 1998. – Vol. 338. №10. – P.663-670.
37. Puthiyachirakkal M., Lemeraud K., Kumar D., et al. Thrombin weakens the amnion extracellular matrix (ECM) directly rather than through protease activated receptors // Placenta. – 2013. – Vol. 34. №10. – P.924-931.
38. Reti N.G., Lappas M., Riley C., et al. Why do membranes rupture at term? Evidence of increased cellular apoptosis in the supracervical fetal membranes // Am J Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 196. №5. – P.484.
39. Romero R., Friel L.A., Velez E., et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabour rupture of membranes (PROM) // Am J Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 203. №4. – P.361.
40. Sagol S., Sagol O., Ozkal S., et al. Role of apoptosis, bcl-2 and bax protein expression in premature rupture of membranes // J Reprod Med. – 2002. – Vol. 47. №10. – P.809-815.
41. Seong H.S. The frequency of microbial invasion of amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor // Obstet. Gynecol. – 2008. – №19. – P.375-379.
42. Spinnato A.J., Freire S., Silva J.L., et al. Antioxidant Supplementation and Premature Rupture of the Membranes: A Planned Secondary Analysis // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 199. №4. – P.433.
43. Stephenson C.D., Lockwood C.J., Ma Y., et al. Thrombin-dependent regulation of matrix metalloproteinase (MMP)-9 levels in human fetal membranes // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2005. – Vol. 18. №1. – P.17-22.
44. Tamassia N., Le Moigne V., Calzetti F., et al. The MyD88-independent pathway is not mobilized in human neutrophils stimulated via TLR4 // J Immunol. – 2007. – Vol. 178. №11. – P.7344-7356.
45. Tita Alan T.N., Andrews W.W. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis // Clin Perinatol. – 2010. – Vol. 37. №2. – P.339-354.
46. Wang H., Parry S. Functionally significant SNP MMP-8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes // Hum. Mol. Genet. – 2004. – Vol. 13. №21. – P.2659-2669.
47. Wang H., Parry S., Macones G., et al. A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans // Proc Natl Acad Sci USA. – 2006. – Vol. 103. №36. – P.13463-13467.
48. Weiss A., Goldman S., Shalev E. The matrix metalloproteinases (MMPS) in the decidua and fetal membranes // Front. Biosci. – 2007. – Vol. 12. – P.649-659.
49. Woods J.R., Plessinger M.A., Miller R.K. Vitamins C and E: missing links in preventing preterm premature rupture of membranes? // Am J Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 185. №1. – P.5-10.
50. Xu P., Alfaidy N., Challis J.R. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in human placenta and fetal membranes in relation to preterm and term labor // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87. №3. – P.1353-1361.

REFERENCES

1. Baev O.R., Vasilchenko O.N., Kan N.E. Clinical guidelines for preterm amniorrhea // *Akusherstvo i Gynecologia*. – 2013. – №9. – P.123-130. (in Russian)
2. Bolotskih V.M., Ivashenko T.I. Particular qualities of MMP-1, MMP-3, TNF α genes in women with premature rupture of membranes at term // *Zurnal Akusherstva i Jenskikh Bolezny*. – 2011. – Vol. 60. №4. – P.21-25. (in Russian)
3. Bolotskih V.M. New methods of management pregnancy complicated with premature rupture of membranes at term // *Zurnal Akusherstva i Jenskikh Bolezny*. – 2011. – Vol. 60. №2. – P.30-41. (in Russian)
4. Gluhovez B.I., Gluhovez N.G. Ascending infection of fetoplacental system. – Moscow: Mediapress-inform, 2006. – P.43-50. (in Russian)
5. Dianova T.V., Sverdlova E.S., Kulinich S.I. Pregnancy and labor in women with urogenital infection. – Moscow: Mat' i Ditia, 2008. – P.72-73. (in Russian)
6. Kesova M.I. Pregnancy and labor in women with dysplasia connective tissue disorders // *Vestnik Natsionalnogo Mediko-Khirurgicheskogo Zentra im. N.I. Pirogova*. – 2011. – №2. – P.81-84. (in Russian)
7. Kozinova O.B. Pregnancy and delivery in patients with nondifferentiated connective tissue dysplasia // *Voprosi Akusherstva, Gynecologii i Perinatologii*. – 2007. – №1. – P.66-69. (in Russian)
8. Kozlovskaya I.A., Samchuk P.M. Genital transmitted diseases in cases of premature rupture of membranes. – Moscow: Mat' i Ditia, 2008. – P.120-121. (in Russian)
9. Morskova M.R. Pregnancy and labor in women with pregnancy loss. – Moscow: Mat' i Ditia, 2008. – P.169. (in Russian)
10. Ordjonikidze N.V., Emelianova A.I., Panov V.O. Pregnancy and labor in women with urinary system diseases. – Moscow, 2009. – P.337, 341. (in Russian)
11. Radzinsky V.E., Ordiyants I.M. Premature rupture of membranes. New methods of diagnostics and treatment. – Moscow: Status Praesens, 2011. – P.1-3. (in Russian)
12. Savelyeva G.M., Kurtser M.A., Karaganova E.Ya. Management of Physiological and Complicated labor // *Akusherstvo i Gynecologia*. – 2011. – №3. – P.6-7. (in Russian)
13. Udaeva L.S., Makazarina A.D. Management of pregnancy and labor in women with inborn connective tissue diseases. – Moscow: Mat' i Ditia, 2006. – P.304-305. (in Russian)
14. Angus S.R., Segel S.Y., Chaung-Dong Ysu. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 indicatus intra-amniotic infection // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 185. №5. – P.1232-1238.
15. Bardou M., Hadi T., Mace G., et al. Systemic increase in human maternal circulating CD14(+)/CD16(-) MCP-1+ monocytes as a marker of labor // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 210. №1. – P.70.
16. Daneshmand S.S., Chmait R.H., Moore T.R., et al. Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growth factor and its association with histologic chorioamnionitis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187. №5. – P.1131-1136.
17. Flenady V., King J.F. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term // *The Cochrane Database Syst. Rev.* – 2002. – №3. – CD001807 Available at: <http://apps.who.int/whl/reviews/CD001807.pdf>
18. Florkowski C.M. Sensitivity, Specificity, Receiver-Operating Characteristic (ROC) Curves and Likelihood Ratios: Communicating the Performance of Diagnostic Tests // *Clin Biochem Rev.* – 2008. – Vol. 29 (Suppl 1). – P.83-87.
19. Fortunato S.J., Menon R.J. Screening of novel matrix metalloproteinases (MMPs) in human fetal membranes // *Assis. Reprod. Genet.* – 2002. – Vol. 19. №10. – P.483-486.
20. Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L. *Obstetrics Normal and Problem pregnancies*. – 5th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2007. – P.6.
21. Gomez-Lopez N., Hernandez-Santiago S., Lobb A.P., et al. Normal and Premature rupture of Fetal Membranes at Term Delivery Differ in Regional Chemotactic Activity and Related Chemokine. Cytokine Production // *Rep. Science*. – 2013. – Vol. 20. №3. – P.276-284.
22. Guller S., Kong L., Wozniak R., et al. Reduction of extracellular matrix protein expression in human amnion epithelial cells by glucocorticoids: a potential role in preterm rupture of the fetal membranes // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1995. – Vol. 80. – P.2244-2250.
23. Hamilton S., Oomomian Y., Stephen G. Macrophages Infiltrate the Human and Rat Decidua During Term and Preterm Labor: Evidence That Decidual Inflammation Precedes Labor // *Biology of Reproduction*. – 2012. – Vol. 86. №2. – P.39.
24. Kataoka S., Furuta I., Yamado H., et al. Increased apoptosis of human fetal membranes in rupture of human fetal membranes in rupture of membranes and chorioamnionitis // *Placenta*. – 2002. – Vol. 23. №2-3. – P.224-231.
25. Kuman D., Fung W., Moore R.M., et al. Proinflammatory cytokines found in amniotic fluid induce collagen remodeling, apoptosis, and biophysical weakening of cultured human fetal membranes // *Biol Reprod.* – 2006. – Vol. 74. №1. – P.29-34.
26. Kuman D., Schatz F., Moore R.M., et al. The effects of Thrombin and Cytokines upon the Biomechanics and Remodeling of Isolated Amnion Membrane, *in vitro* // *Placenta*. – 2011. – Vol. 32. №3. – P.206-213.
27. Luo G., Abrahams V.M., Tadesse S., et al. Progesterone inhibits basal and TNF-alpha-induced apoptosis in fetal membranes: a novel mechanism to explain progesterone-mediated prevention of preterm birth // *Reprod Sci.* – 2010. – Vol. 17. №6. – P.532-539.
28. Lockwood C.J., Paidas M., Murk W.K., et al. Involvement of human decidua cell-expressed tissue factor in uterine hemostasis and abortion // *Thromb Res.* – 2009. – Vol. 124. №5. – P.516-520.
29. Maymon E., Romero R., Pacora P., et al. A role for the 72 kDa gelatinase (MMP-2) and its inhibitor (TIMP-2) in human parturition, premature rupture of membranes and intraamniotic infection // *J Perinat Med.* – 2001. – Vol. 29. №4. – P.308-316.
30. Meron R., Fortunato S.J., Yu J., et al. Cigarette smoke induces oxidative stress and apoptosis in normal term fetal membranes // *Placenta*. – 2011. – Vol. 32. №4. – P.317-322.
31. Meron R., Fortunato S.J. The role of matrix degrading enzymes and apoptosis in rupture of membrane // *J Soc Gynecol Invest.* – 2004. – Vol. 11. №7. – P.427-443.
32. Mercer B.M., Abdelrahim A., Moore R.M., et al. The impact of Vitamin C supplementation in pregnancy and invitro upon fetal membrane strength and remodeling // *Reprod Sci.* – 2010. – Vol. 17. №7. – P.685-695.
33. Moore R.M., Schatz F., Kuman D., et al. Alpha-lipoic acid inhibits thrombin-induced fetal membrane weakening *in vitro* // *Placenta*. – 2010. – Vol. 31. №10. – P.886-892.
34. Osman I., Young A., Jordan F., et al. Leukocyte density and proinflammatory mediator expression in regional human fetal membranes and decidua before and during labor at term // *J Soc Gynecol Investig.* – 2006. – Vol. 13. №2. – P.97-103.
35. Ota A., Yonemoto H., Someya A., et al. Changes in matrix metalloproteinase 2 activities in amniotchorions during premature rupture of membranes // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2006. – Vol. 13. №8. – P.592-597.
36. Parry S., Strauss J.F. Premature rupture of fetal membranes // *New Engl. J. Of Medicine*. – 1998. – Vol. 338. №10. – P.663-670.
37. Puthiyachirakkal M., Lemerand K., Kumar D., et al. Thrombin weakens the amnion extracellular matrix (ECM) directly rather than through protease activated receptors // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34. №10. – P.924-931.
38. Reti N.G., Lappas M., Riley C., et al. Why do membranes rupture at term? Evidence of increased cellular apoptosis in the supracervical fetal membranes // *Am J Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 196. №5. – P.484.
39. Romero R., Friel L.A., Velez E., et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabour rupture of membranes (PROM) // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 203. №4. – P.361.
40. Sagol S., Sagol O., Ozkal S., et al. Role of apoptosis, bcl-2 and bax protein expression in premature rupture of membranes // *J Reprod Med.* – 2002. – Vol. 47. №10. – P.809-815.
41. Seong H.S. The frequency of microbial invasion of amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – №19. – P.375-379.
42. Spinnato A.J., Freire S., Silva J.L., et al. Antioxidant Supplementation and Premature Rupture of the Membranes: A Planned Secondary Analysis // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 199. №4. – P.433.

43. Stephenson C.D., Lockwood C.J., Ma Y., et al. Thrombin-dependent regulation of matrix metalloproteinase (MMP)-9 levels in human fetal membranes // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2005. – Vol. 18. №1. – P.17-22.

44. Tamassia N., Le Moigne V., Calzetti F., et al. The MyD88-independent pathway is not mobilized in human neutrophils stimulated via TLR4 // J Immunol. – 2007. – Vol. 178. №11. – P.7344-7356.

45. Tita Alan T.N., Andrews W.W. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis // Clin Perinatol. – 2010. – Vol. 37. №2. – P.339-354.

46. Wang H., Parry S. Functionally significant SNP MMP-8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes // Hum. Mol. Genet. – 2004. – Vol. 13. №21. – P.2659-2669.

47. Wang H., Parry S., Macones G., et al. A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans // Proc Natl Acad Sci USA. – 2006. – Vol. 103. №36. – P.13463-13467.

48. Weiss A., Goldman S., Shalev E. The matrix metalloproteinases (MMPS) in the decidua and fetal membranes // Front. Biosci. – 2007. – Vol. 12. – P.649-659.

49. Woods J.R., Plessinger M.A., Miller R.K. Vitamins C and E: missing links in preventing preterm premature rupture of membranes? // Am J Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 185. №1. – P.5-10.

50. Xu P., Alfaidy N., Challis J.R. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in human placenta and fetal membranes in relation to preterm and term labor // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87. №3. – P.1353-1361.

Информация об авторах:

Дмитриенко Ксения Владимировна – врач акушер-гинеколог, e-mail: tishkovakseni@mail.ru;
Игитова Марина Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, e-mail: igitova-2011@mail.ru

Information About the Authors:

Dmitrienko Ksenia Vladimirovna – obstetrician, e-mail: tishkovakseni@mail.ru;
Igitova Marina Borisovna – Ph.D., MD, Professor, e-mail: igitova-2011@mail.ru

© МЕРИНОВ А.В., ЖУРБА О.М., ЛИСЕЦКАЯ Л.Г. – 2014
УДК: 543.62

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЮМИНИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СУБСТРАТАХ

Алексей Владимирович Меринов, Ольга Михайловна Журба, Людмила Гавриловна Лисецкая
(Восточно-Сибирский научный центр экологии человека СО РАМН, г. Ангарск,
директор – д.м.н., чл. – корр. РАМН, проф. В.С. Рукавишников)

Резюме. В статье рассмотрены различные методы определения алюминия в биологических материалах (кровь, моча, волосы и т.д.), приведены пределы обнаружения аналитических методов. Анализ литературы показал, что для проведения биологического мониторинга алюминия широко используются методы атомно-эмиссионной спектроскопии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и атомно-абсорбционная спектроскопия. В Российской Федерации аттестованы методы атомно-эмиссионной спектроскопии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой, использующие дорогостоящее и сложное в эксплуатации оборудование, что затрудняет их массовое использование.

Ключевые слова: алюминий, биологические материалы, методы определения.

METHODOLOGICAL ASPECTS OF CHEMICAL AND ANALYTICAL MONITORING OF ALUMINIUM IN BIOLOGICAL SUBSTRATES

A.V. Merinov, O.M. Zhurba, L.G. Lisetskaya
(East-Siberian Scientific Centre of Human Ecology SB RAMS, Angarsk, Russia)

Summary. This article describes various methods for determination of aluminum in biological materials (blood, urine, hair, etc.), shows the detection limits of analytical methods. Analysis of the literature showed that for biomonitoring aluminum widely used methods of atomic emission spectrometry and mass spectrometry with inductively coupled plasma and atomic absorption spectrometry. In Russia certified the methods of atomic-emission spectrometry and mass spectrometry with inductively coupled plasma, using expensive and complex equipment in operation, which makes it difficult for mass use.

Key words: aluminium, biological materials, methods of determination.

Определение алюминия в биологических субстратах имеет диагностическое значение, поскольку длительное воздействие соединений алюминия оказывает неблагоприятное влияние на почки, центральную нервную систему, кости, легкие, костный мозг, яичники, матку и молочные железы. Основными проявлениями избытка алюминия являются: болезнь Альцгеймера (болезнь, вызывающая слабоумие с тяжелыми поражениями нейropsychической сферы), энцефалопатии, заболевания легких и бронхов (алюминоз легких, алюминиевые бронхиты), заболевания сердца, заболевания костей [1,2,5,9].

По содержанию в организме алюминий относится к группе микроэлементов [4,8], а, исходя из биологической роли, отнесен к токсичным элементам [4,8,9].

С аналитической точки зрения биологические субстраты являются очень трудными объектами не только из-за сложного матричного состава (органические

компоненты крови, плазмы и даже сыворотки, высокий солевой фон мочи), но и в силу очень малых концентраций большинства микроэлементов [4].

Оценку содержания алюминия в организме проводят по результатам исследований крови (цельной или сыворотки), мочи, волос, ткани головного мозга [2,3,6,7,10-20].

В практике определения алюминия в организме человека применяются:

- колориметрический метод, основанный на применении аммонийной соли ауринтрикарбонной кислоты (алюминона), которая образует с алюминием ярко-красный лак [2];
- методы атомной эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-АЭС) [3,6];
- масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) [3,7,11,13,15];
- метод атомно-абсорбционной спектроскопии

с электротермической атомизацией (ААС-ЭТА) [10,12,14,16-20].

Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ИСП-АЭС). Метод, описанный в работе [6], применяется для определения микроэлементов (алюминия, бария, бериллия и т.д.) в диагностирующих биосубстратах (волосы, ногти, кровь, плазма, грудное молоко, моча, аутопсийные материалы (печень, почки, миокард, плацента), слюна, зубы), а также в препаратах аминокислот, поливитаминных препаратах с микроэлементами, в биологически активных добавках к пище и в сырье для их изготовления. Метод заключается в переведении проб в растворенную форму (обработкой проб концентрированной азотной кислотой при открытом и автоклавном разложении) и последующем анализе.

Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС). В работе [7] методика применяется для количественного определения элементов (серебра, алюминия, мышьяка, золота и т.д.) в диагностируемых биосубстратах: волосы, ногти, кровь, плазма, грудное молоко, моча, аутопсийные материалы (печень, почки, миокард, плацента), слюна, зубы и в препаратах аминокислот, поливитаминных препаратах с микроэлементами, биологически активных добавках к пище и в сырье для их изготовления. Метод заключается в пробоподготовке образцов и последующем анализе. Подготовка образцов осуществляется с использованием двух методов разложения: 1) кислотное растворение в открытых сосудах, без полного разрушения органической матрицы; 2) кислотное разложение («мокрое озонение») с использованием систем микроволновой пробоподготовки.

Атомно-абсорбционная спектрометрия с электротермической атомизацией (ААС-ЭТА). Анализ жидких биопроб методом ААС-ЭТА можно разделить на два этапа:

– Разбавление проб или азотной кислотой [16,18-20], или азотной кислотой с добавлением перекиси водорода [12], или азотной кислотой с добавлением, помимо

перекиси водорода, Тритона Х-100 (для стабилизации клеточных мембран и протеинов поверхностно активных веществ) [12,16].

– Непосредственный анализ.

При анализе образцов тканей, пробы высушивают до постоянной массы, затем вываривают с азотной кислотой и перекисью водорода в микроволновой печи с последующим разбавлением водой. Полученный раствор подвергается анализу [14]. Методика определения алюминия в волосах, описанная в работе [10], заключается в следующем:

– Измельчение образцов волос и разбавление полученной суспензии водой;

– Атомно-абсорбционный анализ с ЭТА, с предварительным смешиванием аликвот пробы с химическими модификаторами и глицерином.

Пределы обнаружения ряда методов определения алюминия в биологических субстратах представлены в таблице 1.

Говоря об общих тенденциях определения алюминия

Методики определения алюминия в биосредах

Таблица 1

№	Объект анализа	Метод анализа	Предел обнаружения	Литература
1	Волосы, ногти, кровь, плазма, грудное молоко, моча, печень, почки, миокард, плацента, слюна, зубы	ИСП-АЭС	32 мкг/л	6
2	Волосы, ногти, кровь, плазма, грудное молоко, моча, печень, почки, миокард, плацента, слюна, зубы	ИСП-МС	20 нг/л	7
3	Цельная кровь	ИСП-МС	4,73 мкг/л	13
4	Цельная кровь, сыворотка, моча	ИСП-МС	0,05 мкг/л	11
5	Моча	ААС-ЭТА	1,1 мкг/л	12
6	Сыворотка, моча	ААС-ЭТА	0,54 мкг/л и 1,89 мкг/л для сыворотки и мочи соответственно	20
7	Сыворотка, моча	ААС-ЭТА	0,4 мкг/л (и для сыворотки и для мочи)	16
8	Плазма, моча	ААС-ЭТА	1,34 мкг/л и 1,0 мкг/л для плазмы и мочи соответственно	18
9	Волосы	ААС-ЭТА	0,9 мкг/кг	10

в биопробах, необходимо отметить широкое использование методов атомно-эмиссионной спектрометрии, масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и атомно-абсорбционной спектрометрии. В то же время рассматриваемые методики ИСП-АЭС и ИСП-МС высокого разрешения практически полностью позволяют устранить мешающее влияние, но требуют больших расходов аргона высокой чистоты, по сравнению с методом ААС-ЭТА, что затрудняет их массовое использование.

В целом методики, созданные на основе этих методов, могут быть рекомендованы для клинико-диагностических исследований в рамках персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. – М.: Медицина. – 1991. – 495 с.
2. Бандман А.Л., Гудзовский Г.А., Дубейковская Л.С. и др. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV групп: справ. – Ленинград: Химия, 1988. – 512 с.
3. Детков В.Ю., Скальный А.В. Содержание химических элементов в волосах детей, проживающих в Санкт-Петербурге // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 44. №4. – С.155-158.
4. Иваненко Н.Б., Ганев А.А., Соловьев Н.Д., Москвин Л.Н. Определение микроэлементов в биологических жидкостях // Журнал аналитической химии. – 2011. – Т. 66. №9. – С.900-915.
5. Иванов В.В. Экологическая геохимия элементов: справ. – Кн. 2. – М.: Недра, 1994. – 303 с.
6. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, поливитаминных препаратах с микроэлементами, в биологически активных добавках к

пище и в сырье для их изготовления методом атомной эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Методические указания. МУК 4.1.1482-03. (дата введения 30.06. 2003 г.).

7. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Методические указания. МУК 4.1.1483-03. (дата введения 30. 06. 2003 г.).

8. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. – М.: Мир. – 2003. – 272 с.

9. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие / Под ред. Н.И. Калетиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1016 с.

10. Bermejo-Barrera P, Moreda-Piñero A, Moreda-Piñero J, Bermejo-Barrera A. Determination of aluminium and manganese in human scalp hair by electrothermal atomic absorption spectrometry using slurry sampling // Talanta. – 1998. – Vol. 45. – P.1147-1154.

11. Bocca B, Alimonti A, Petrucci F, et al. Quantification of

trace elements by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry in urine, serum, blood and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease // *Spectrochim. Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. – 2004. – Vol. 59. – P.559-566.

12. *Campillo N., Vinas P., Lopez-Garcia I., Hernandez-Cordoba M.* Determination of molybdenum, chromium and aluminium in human urine by electrothermal atomic absorption spectrometry using fast-programme methodology // *Talanta*. – 1999. – Vol. 905. – P.905-912.

13. *D'Ilio S., Violante N., Di Gregorio M., et al.* Simultaneous quantification of 17 trace elements in blood by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) equipped with a high-efficiency sample introduction system // *Anal. Chim. Acta*. – 2006. – Vol. 579. – P.202-208.

14. *House E., Esiri M., Forster G., et al.* Aluminium, iron and copper in human brain tissues donated to the medical research council's cognitive function and ageing study // *Metallomics*. – 2012. – Vol. 4. – P.56-65.

15. *Ivanenko N.B., Ivanenko A.A., Solovyev N.D., et al.* Biomonitoring of 20 trace elements in blood and urine of occupationally exposed workers by sector field inductively

coupled plasma mass spectrometry // *Talanta*. – 2013. – Vol. 116. – P.764-769.

16. *Magalhães C.G., Lelis K.L.A., Rocha C.A., da Silva J.B.B.* Direct determination of aluminium in serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry using ruthenium as permanent modifier // *Anal. Chim. Acta*. – 2002. – Vol. 464. – P.323-330.

17. *Röllin H.B., Theodorou P., Cantrell A.C.* Biological indicators of exposure to total and respirable aluminium dust fractions in a primary aluminium smelter // *Occupational and Environmental Medicine*. – 1996. – Vol. 53. – P.417-421.

18. *Roszbach B., Buchta M., Csanady G.A., Filser G.* Biological monitoring of welders exposed to aluminium // *Toxicology Letters*. – 2006. – Vol. 162. – P.239-245.

19. *Sjögren B., Iregren A., Frech W., et al.* Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese // *Occupational and Environmental Medicine*. – 1996. – Vol. 53. – P.32-40.

20. *Valkonen S., Aitio A.* Analysis of aluminium in serum and urine for the Biomonitoring of occupational exposure // *The Science of the Total Environment*. – 1997. – Vol. 199. – P.103-110.

REFERENCES

1. *Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strochkova L.S.* Microelementoses of human. – Moscow: Meditsina. – 1991. – 495 p. (in Russian)

2. *Bandman A.L., Gudzovskiy G.A., Dubeykovskaya L.S., et al.* Harmful chemicals. Inorganic compounds of elements of groups I-IV: a handbook. – Leningrad: Khimiya, 1988. – 512 p. (in Russian)

3. *Detkov V.Yu., Skalny A.V.* The content of chemical elements in the hair of children living in Saint-Petersburg // *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. – 2013. – Vol. 44. №4. – P.155-158 (in Russian)

4. *Ivanenko N.B., Ganeev A.A., Solovyev N.D., Moskvina L.N.* Determination of micro elements in biological fluids // *Zhurnal analiticheskoy khimii*. – 2011. – Vol. 66. №9. – P.900-915 (in Russian)

5. *Ivanov V.V.* Environmental geochemistry of elements: a handbook. – Moscow: Nedra, 1994. – Is. 2. – 303 p. (in Russian)

6. Determination of chemical elements in diagnosable biosubstrates, multivitamin preparations with microelements, biologically active additives to food and raw materials for their production by atomic emission spectrometry with inductively coupled argon plasma. Methodical instructions. MUK 4.1.1482-03. (data vvedeniya 30.06. 2003.). (in Russian)

7. Determination of chemical elements in diagnosable biosubstrates, multivitamin preparations with microelements, biologically active additives to food and raw materials for their production by mass spectrometry with inductively coupled argon plasma. Methodical instructions. MUK 4.1.1482-03. (data vvedeniya 30.06. 2003.). (in Russian)

8. *Skal'nyy A.V., Rudakov I.A.* Bioelements in medicine. – Moscow: Mir, 2003. – 272 p. (in Russian)

9. *Toxicological Chemistry. Metabolism and analysis of toxicants: a tutorial / Ed. N.I. Kaletinoy.* – Moscow: GEOTAR-Media, 2008. – 1016 p. (in Russian)

10. *Bermejo-Barrera P., Moreda-Piñeiro A., Moreda-Piñeiro J., Bermejo-Barrera A.* Determination of aluminium and manganese in human scalp hair by electrothermal atomic absorption spectrometry using slurry sampling // *Talanta*. – 1998. – Vol. 45. – P.1147-1154.

11. *Bocca B., Alimonti A., Petrucci F., et al.* Quantification of trace elements by sector field inductively coupled plasma mass

spectrometry in urine, serum, blood and cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease // *Spectrochim. Acta Part B: Atomic Spectroscopy*. – 2004. – Vol. 59. – P.559-566.

12. *Campillo N., Vinas P., Lopez-Garcia I., Hernandez-Cordoba M.* Determination of molybdenum, chromium and aluminium in human urine by electrothermal atomic absorption spectrometry using fast-programme methodology // *Talanta*. – 1999. – Vol. 905. – P.905-912.

13. *D'Ilio S., Violante N., Di Gregorio M., et al.* Simultaneous quantification of 17 trace elements in blood by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) equipped with a high-efficiency sample introduction system // *Anal. Chim. Acta*. – 2006. – Vol. 579. – P.202-208.

14. *House E., Esiri M., Forster G., et al.* Aluminium, iron and copper in human brain tissues donated to the medical research council's cognitive function and ageing study // *Metallomics*. – 2012. – Vol. 4. – P.56-65.

15. *Ivanenko N.B., Ivanenko A.A., Solovyev N.D., et al.* Biomonitoring of 20 trace elements in blood and urine of occupationally exposed workers by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry // *Talanta*. – 2013. – Vol. 116. – P.764-769.

16. *Magalhães C.G., Lelis K.L.A., Rocha C.A., da Silva J.B.B.* Direct determination of aluminium in serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry using ruthenium as permanent modifier // *Anal. Chim. Acta*. – 2002. – Vol. 464. – P.323-330.

17. *Röllin H.B., Theodorou P., Cantrell A.C.* Biological indicators of exposure to total and respirable aluminium dust fractions in a primary aluminium smelter // *Occupational and Environmental Medicine*. – 1996. – Vol. 53. – P.417-421.

18. *Roszbach B., Buchta M., Csanady G.A., Filser G.* Biological monitoring of welders exposed to aluminium // *Toxicology Letters*. – 2006. – Vol. 162. – P.239-245.

19. *Sjögren B., Iregren A., Frech W., et al.* Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese // *Occupational and Environmental Medicine*. – 1996. – Vol. 53. – P.32-40.

20. *Valkonen S., Aitio A.* Analysis of aluminium in serum and urine for the Biomonitoring of occupational exposure // *The Science of the Total Environment*. – 1997. – Vol. 199. – P.103-110.

Информация об авторах:

Меринов Алексей Владимирович – младший научный сотрудник лаборатории физико-химических методов исследований, e-mail: alek-merinov@mail.ru; Журба Ольга Михайловна – к.б.н., заведующая лабораторией физико-химических методов исследований, 665827, Россия, Иркутская область, г. Ангарск-27, а/я 1170, e-mail: labchem99@gmail.com; Лисецкая Людмила Гавриловна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории физико-химических методов исследований, e-mail: labchem99@gmail.com.

Information About the Authors:

Merinov Alexey Vladimirovich – junior researcher laboratory of physical-chemical methods of research, e-mail: alek-merinov@mail.ru; Zhurba Olga Mikhailovna – PhD, head laboratory of physical-chemical methods of research, e-mail: labchem99@gmail.com; Lisetskaya Lyudmila Gavrilovna – PhD, researcher laboratory of physical-chemical methods of research, e-mail: labchem99@gmail.com.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ПОЛУНИНА Е.А., ВОРОНИНА Л.П., СЕВОСТЬЯНОВА И.В., ПОЛУНИНА О.С. – 2014
УДК 616.12-008.331.1+616.124

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВТОРОЙ И ТРЕТЬЕЙ СТАДИИ

Екатерина Андреевна Полунина, Людмила Петровна Воронина,
Ирина Викторовна Севостьянова, Ольга Сергеевна Полунина
(Астраханская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Х.М. Галимзянов,
кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. О.С. Полунина)

Резюме. Проведено ультразвуковое исследование сердца у 75 больных с артериальной гипертензией (АГ) II и III стадии и 30 соматически здоровых лиц. Выявлено увеличение ($p < 0,05$) продольного и поперечного размеров правого предсердия, увеличение толщины стенки и продольного диастолического размера правого желудочка, уменьшение времени ускорения раннего диастолического наполнения правого желудочка в группах больных артериальной гипертензией II и III стадии по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Обнаружено статистически значимое увеличение диаметра легочной артерии как у больных АГ II стадии – 27 [22, 32] мм ($p = 0,002281$), так и у больных АГ III стадии – 26 [21; 29] мм ($p = 0,014913$), против группы соматически здоровых лиц – 22 [20; 24] мм. Причиной расширения легочной артерии может быть повышение давления в этом сосуде, что и было выявлено у больных АГ. Так в группе больных АГ II стадии среднее давление в легочной артерии составило 16 [11; 30] мм рт.ст. ($p = 0,001168$), а у больных АГ III стадии – 26 [21; 29] мм рт.ст. ($p = 0,014913$) против группы соматически здоровых лиц – 22 [20; 24] мм рт.ст.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование правого желудочка, легочная гипертензия, диастолическая дисфункция.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF RIGHT PARTS OF THE HEART IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF THE SECOND AND THE THIRD STAGES

E.A. Polunina, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova, O.S. Polunina
(Astrakhan State Medical Academy, Russia)

Summary. We have carried out ultrasonic examination of the heart in 75 patients with arterial hypertension (AH) in phase II and III and 30 somatically healthy persons. In the groups of patients with arterial hypertension II and III stages identified increase ($p < 0,05$) in longitudinal and transverse sizes of the right atrium, the increase in wall thickness and longitudinal diastolic size of the right ventricle, reduction of time of acceleration of early diastolic filling of the right ventricle compared with the group of somatically healthy persons. Detected a statistically significant increase in the diameter of the pulmonary artery as in patients with hypertension II stage – 27 [22, 32] mm ($p = 0,002281$) and in patients with hypertension stage III – 26 [21, 29] mm ($p = 0,014913$) against a group of somatically healthy persons – 22 [20; 24] mm. The cause of pulmonary artery dilation may be increasing pressure in the vessel, which was revealed in patients with hypertension. So in the group of patients with arterial hypertension II stage the mean pulmonary artery pressure was 16 [11; 30] mm Hg ($p = 0,001168$), and in patients with hypertension stage III – 26 [21, 29] mm Hg ($p = 0,014913$) against a group of somatically healthy individuals – 22 [20; 24] mm Hg.

Key words: arterial hypertension, cardiac remodelling of the right ventricle and pulmonary hypertension, diastolic dysfunction.

Артериальная гипертензия (АГ) в Российской Федерации остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, несмотря на усилия ученых и врачей [3,6]. Это обусловлено широким распространением данной патологии, а также тем, что АГ является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца.

В работах, посвященных поражению миокарда при АГ различных стадий, широко освещены вопросы ремоделирования левых отделов сердца, и именно гипертрофия левого желудочка считается главным элементом понятия «гипертоническое сердце», в то время как правый желудочек выпадает из поля зрения исследователей. Такое положение вещей вполне объяснимо, поскольку, во-первых, получить количественные показатели, характеризующие правый желудочек сердца, технически сложнее, чем аналогичные показатели для левого желудочка [4]; во-вторых, априорно ясно, что при АГ структурно-функциональное состояние левого желудочка сердца имеет более важное клиническое значение; чем состояние правого желудочка. Тем не менее, вопрос о ремоделировании правых отделов сердца у больных с АГ представляется достаточно интересным и достойным изучения [1,2].

Цель исследования: изучить структурно-функциональные особенности состояния правых отделов у больных артериальной гипертензией второй и третьей стадии.

Материалы и методы

В общей сложности было обследовано 105 человек, из них 75 больных артериальной гипертензией и 30 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Динамическое наблюдение за больными АГ и их комплексное обследование осуществлялось в условиях терапевтического отделения ГБУЗ АО «ГКБ №4 имени В.И. Ленина» и на базе отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница».

Диагноз больным выставлялся на основании национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению АГ от 2008 года. Все больные с АГ были разделены на две группы. Первая группа состояла из 36 больных с АГ второй стадии. Вторую группу составили 39 больных с АГ третьей стадии (в сочетании с ИБС: Стенокардией 2-3 функционального классов).

Критерии исключения: сопутствующие болезни ор-

Линейные размеры правых отделов сердца у больных артериальной гипертензией второй и третьей стадии

Показатель	Группа	Здоровые	АГ II	АГ III
ПП дл., мм		37,5 [33; 40]	46 [40; 65] p1=0,000451	48 [36; 64] p1=0,001458 p2=0,418674
ПП попер., мм		27,8 [23; 33]	35 [29; 48] p1=0,015280	36 [27; 43] p1=0,002577 p2=0,604496
ПЖ толщ. ст., мм		1,8 [1,6; 2,0]	3 [2,1; 6,0] p1=0,000383	3,5 [2,3; 6,0] p1=0,000198 p2=0,122381
ПЖ диаметр, мм		18,5 [15,5; 21,5]	20 [18; 25] p1=0,085541	21 [18; 27] p1=0,052081 p2=0,675315
ПЖ длинник диаст., мм		39,5 [36,5; 45]	45 [38; 52] p1=0,046337	46 [40; 54] p1=0,036735 p2=0,910183
ПЖ длинник сист., мм		34 [32; 37]	34,5 [23; 40] p1=0,695490	36 [30; 42] p1=0,725467 p2=0,629324

Примечания: p1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц; p2 – уровень статистической значимости различий в группе больных артериальной гипертензией второй стадии.

больше по сравнению с группой соматически здоровых лиц, где толщина стенки ПЖ составила 1,8 [1,6; 2,0] мм.

При оценке геометрии полости ПЖ было выявлено статистически значимое увеличение продольного диастолического размера ПЖ в группе больных АГ, при этом продольный систолический и поперечный размеры ПЖ значимых изменений не претерпевали. Так продольный диастолический размер ПЖ в группе больных АГ II и III стадии были статистически значимо ($p_1=0,046337$; $p_1=0,036735$) больше по сравнению с группой соматически здоровых лиц, составляя 45 [38; 52] мм и 46 [40; 54] мм против 39,5 [36,5; 45] мм соответственно. В то же время продольный систолический размер ПЖ в группе больных АГ II и III стадии составил 34,5 [23; 40] мм и 36 [30; 42] мм соответственно, что не имело статистически значимых различий ($p_1=0,695490$; $p_1=0,36735$) по сравнению с группой соматически здоровых лиц, где данный показатель составил 34 [32; 37] мм. Поперечный размер правого желудочка в группе больных АГ II и III стадии составил 20 [18; 25] мм и 21 [18; 27] мм, против 18,5 [15,5; 21,5] мм в группе соматически здоровых лиц. Несмотря на то, что различия были статистически незначимы ($p_1=0,085541$ и $p_1=0,052081$), наблюдалась тенденция к увеличению поперечника ПЖ.

Таким образом, у больных АГ как II, так и III стадии четко прослеживалось статистически значимое увеличение продольных и поперечных размеров правого предсердия, увеличение толщины стенки правого желудочка и увеличение его продольного размера в диастолу.

При оценке показателей трансатрикулярного диастолического потока изменения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения правого желудочка, а также изменения отношения данных скоростей у больных АГ выявлено не было.

При оценке продолжительности отдельных фаз диастолического наполнения правого желудочка в группе больных АГ было выявлено уменьшение времени ускорения раннего диастолического наполнения правого желудочка (АТ). Так, в группе больных АГ II стадии время АТе составило 120 [104; 160] мс, в группе больных АГ III стадии время АТе составило 120 [96; 144] мс, что было статистически значимо меньше, по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p_1=0,026942$ и $p_1=0,014913$ соответственно).

Изменения времени замедления раннего диастолического наполнения правого желудочка DTe у больных АГ выявлено не было. Также не было выявлено статистически значимого изменения общей продолжительности фазы раннего диастолического наполнения правого желудочка (ЕТе) у больных АГ по сравнению с группой

ганов дыхания (рак, туберкулез, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), легочная артериальная гипертензия любой этиологии, некоронарогенные заболевания миокарда, пороки сердца.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах «АЛОКА-5500 Prosaund» (Япония) и «G-60» фирмы «Siemens» (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и в режиме доплерэхокардиографии (с использованием импульсного и постоянно волнового спектрального доплера, а также цветного доплеровского картирования кровотока). Обследование больных проводили по стандартной методике из парастернального (по длинной и короткой осям) и апикального доступов. Оценивались следующие показатели: продольный и поперечный размеры правого предсердия (ПП дл., ПП попер.), толщина стенки правого желудочка (ПЖ толщ.), поперечный размер правого желудочка (ПЖ диаметр), продольный размер правого желудочка в диастолу и систолу (ПЖ длинник диаст., ПЖ длинник сист.), скорость раннего диастолического наполнения правого желудочка (Ve), скорость позднего диастолического наполнения правого желудочка (Va), отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения правого желудочка (Ve/Va), время замедления раннего диастолического наполнения правого желудочка (Dte), диаметр легочной артерии (d ЛА), время ускорения раннего диастолического наполнения правого желудочка (АТ), продолжительность фазы раннего диастолического наполнения правого желудочка (ЕТ), среднее давление в легочной артерии (РЛА).

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 г., протокол №2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc [5]. Объективную проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости по Лиллифору. Проверку гипотез о гомогенности генеральных дисперсий проводили с помощью теста Левене. Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану, 5 и 95 процентиля. Для проверки статистических гипотез использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

У больных АГ наблюдалось увеличение продольных и поперечных размеров правого предсердия. Так, в группе больных АГ II стадии продольные и поперечные размеры правого предсердия составили 46 [40; 65] мм и 35 [29; 48] мм соответственно (табл. 1), что было статистически значимо больше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p_1=0,000451$; $p_1=0,015280$ соответственно). В группе больных АГ III стадии продольные и поперечные размеры правого предсердия составили 46 [36; 64] мм и 36 [27; 43] мм соответственно, что было статистически значимо больше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p_1=0,001458$; $p_1=0,002577$ соответственно). Различия между группами больных АГ II и III стадии были статистически незначимы ($p_2=0,418674$; $p_2=0,604496$).

Обращает на себя внимание увеличение толщины стенки правого желудочка в группах больных АГ. Причем у большинства больных утолщение стенки ПЖ не достигает степени, позволяющей говорить о гипертрофии ПЖ, но данный показатель у больных АГ превышал толщину стенки ПЖ в группе соматически здоровых лиц. Так, в группе больных АГ II стадии толщина стенки ПЖ составила 3 [2,1; 6,0] мм, а в группе больных АГ III стадии – 3,5 [2,3; 6,0] мм, что было статистически значимо ($p_1=0,000383$; $p_1=0,000198$ соответственно)

соматически здоровых лиц.

Далее были проведены оценка диаметра легочной артерии и расчет среднего давления в легочной артерии у больных АГ (табл. 2).

– 26 [21; 29] мм ($p=0,014913$), против группы соматически здоровых лиц – 22,0 [20,0; 24] мм.

Причиной расширения ЛА может быть только повышение давления в этом сосуде, что и было выявлено у больных АГ. Так в группе больных АГ II стадии d ЛА составило 16 [11; 30] ($p=0,001168$), а у больных АГ III стадии – 26 [21; 29] мм ($p=0,014913$), против группы соматически здоровых лиц – 22,0 [20,0; 24] мм.

Таблица 2

Параметры трансстрикуспидального диастолического потока у больных артериальной гипертензией второй и третьей стадии

Показатель	Группа	Здоровые	АГ II	АГ III
Ve, м/с		0,56 [0,53; 0,79]	0,52 [0,46; 0,78] $p_1=0,118030$	0,56 [0,46; 0,65] $p_1=0,319454$ $p_2=0,595693$
Va, м/с		0,41 [0,38; 0,54]	0,44 [0,33; 0,68] $p_1=0,458243$	0,42 [0,33; 0,55] $p_1=0,883689$ $p_2=0,246934$
Ve/Va		1,33 [1,24; 2,07]	1,23 [0,78; 1,69] $p_1=0,161126$	1,33 [0,86; 1,65] $p_1=0,683092$ $p_2=0,261383$
DTe, мс		88 [80; 104]	96 [72; 128] $p_1=0,315256$	88 [72; 120] $p_1=0,812683$ $p_2=0,832627$
d ЛА, мм		22,0 [20,0; 24]	27 [22; 32] $p_1=0,002281$	26 [21; 29] $p_1=0,014913$ $p_2=0,084323$
ATe, мс		144 [136; 152]	120 [104; 160] $p_1=0,026942$	120 [96; 144] $p_1=0,001810$ $p_2=0,733356$
ETe, мс		296 [288; 304]	296 [256; 352] $p_1=0,937521$	308 [256; 336] $p_1=0,197129$ $p_2=0,520015$
РЛА, мм рт.ст.		10,5 [10; 13]	16 [11; 30] $p_1=0,001168$	21 [14; 26] $p_1=0,000613$ $p_2=0,037864$

Примечания: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц; p_2 – уровень статистической значимости различий в группе больных артериальной гипертензией второй стадии.

Было выявлено статистически значимое увеличение диаметра как у больных АГ II стадии, составившего 27 [22, 32] мм ($p=0,002281$), так и у больных АГ III стадии

Таким образом, у больных АГ мы наблюдали структурно-функциональные изменения правых отделов сердца, а именно увеличение продольного и поперечного размеров правого предсердия, увеличение толщины стенки и продольного диастолического размера правого желудочка. Можно предположить, что увеличение толщины стенки правого желудочка привело к изменению геометрии правого желудочка – увеличению его продольного диастолического размера, а также к появлению функциональных изменений – уменьшению времени ускорения раннего диастолического наполнения правого желудочка. Нарушение диастолы правого желудочка привело к избыточной нагрузке на правое предсердие, что могло быть причиной его расширения. Определенный вклад в развитие данных изменений вносит увеличение у больных АГ давления в легочной артерии, не достигающего, однако, высоких цифр, поэтому механизмы подобных структурно-функциональных изменений ПЖ требуют дальнейшего изучения.

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией: эпидемиология, патогенез, диагностика, прогноз» (МК-4540.2014.7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Иванова С.В. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при артериальной гипертензии – причина или следствие хронической сердечной недостаточности? // Сердечная недостаточность. – 2005. – №3. – С.117-119.
2. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В. Диастолическая дисфункция левого и правого желудочка у больных артериальной гипертензией и возможности ее коррекции // Сердечная недостаточность. – 2005. – №3. – С.107-109.
3. Демидова Н.Ю. Эхокардиографические критерии «гипертонического сердца»: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Нижний Новгород, 2008. – 51 с.

4. Кузнецова Л.М., Сандриков В.А. Эхокардиография в оценке функции правого желудочка // Кардиология. – 2009. – №2. – С.63-65.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский кардиологический журнал. – 2006. – №4. – С.45-50.

REFERENCES

1. Vasjuk Ju.A., Hadzegova A.B., Ivanova S.V. Structural-functional changes of the right ventricle when hypertension is the cause or the consequence of chronic heart failure? // Serdechnaja nedostatochnost'. – 2005. – №3. – P.117-119. (in Russian)
2. Veber V.R., Rubanova M.P., Zhmajlova S.V. Diastolic dysfunction of the left and right ventricle in patients with arterial hypertension and possibilities of its correction // Serdechnaja nedostatochnost'. – 2005. – №3. – P.107-109. (in Russian)
3. Demidova N.Ju. Echocardiographic criteria "hypertensive heart": Author. dis. ... dr. med. science. – Nizhniy Novgorod, 2008. – 51 p. (in Russian)

4. Kuznecova L.M., Sandrikov V.A. Echocardiography in the evaluation of the function of the right ventricle // Kardiologija. – 2009. – №2. – P.63-65. (in Russian)
5. Rebrova O.J. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. – M.: MediaSfera, 2002. – 312 p. (in Russian)
6. Shal'nova S.A., Balanova Ju.A., Konstantinov V.V. Hypertension prevalence, awareness, taking antihypertensive drugs and the effectiveness of treatment among the population of the Russian Federation // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2006. – №4. – P.45-50. (in Russian)

Информация об авторах:

Полунина Екатерина Андреевна – к.м.н., старший научный сотрудник, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 524143; Воронина Людмила Петровна – д.м.н., профессор кафедр; Севостьянова Ирина Викторовна – к.м.н., ассистент кафедры, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru; Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., заведующий кафедрой.

Information About the Authors:

Polunina Ekaterina Andreevna – MD, PhD, senior researcher, 414000, Astrakhan, St. Bakinskaya, tel. (8512) 524143; Voronina Ludmila Petrovna – MD, PhD, Professor; Sevostyanova Irina Victorovna – MD, PhD, assistant professor, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru; Polunina Olga Sergeevna – MD, PhD, Professor, the head of Department.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

Елена Сергеевна Енисеева¹, Галина Прохоровна Гуртовая¹, Татьяна Владимировна Ладор¹,
Елена Яковлевна Овчаренко², Александр Иванович Квашин²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова, ²Иркутская областная ордена «Знак Почёта» клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. Проанализированы факторы риска смерти в стационаре у 330 больных с острым коронарным синдромом с подъемом ST, частота и сроки проведения догоспитального тромболизиса и чрескожных вмешательств, их эффективность и влияние на госпитальную летальность. Госпитальная летальность составила 21,2%. Старческий возраст увеличивал риск летального исхода в 5,2 раза; женский пол – в 3,5; передняя локализация изменений на ЭКГ – в 2,17; сахарный диабет в 2,4; перенесенный инфаркт – в 5,3; сердечная недостаточность III-IV класса по Killip в 65 раз. Догоспитальный тромболизис проведен у 17% больных, чрескожное коронарное вмешательство – у 71,5%. Отсутствие чрескожного вмешательства является независимым предиктором смерти в стационаре.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом ST, догоспитальный тромболизис, чрескожные коронарные вмешательства, госпитальная летальность.

EFFICACY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN IRKUTSK REGIONAL HOSPITAL

E.S. Eniseeva¹, G.P. Gurtovaya¹, T.V. Lador¹, E.Ya. Ovcharenko², A.I. Kvashin²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Clinical Hospital, Russia)

Summary. Risk factors of in-hospital mortality in 330 patients with acute coronary syndrome with ST-elevation, efficacy of thrombolytic therapy and percutaneous coronary intervention (PCI) were analyzed. In-hospital mortality was 21,2%. Older age 5,2 times increased the risk of mortality; female sex – 3,5; anterior infarction – 2,17; diabetes mellitus – 2,4; previous infarction – 5,3; Killip class III, IV – 65 times. Reperfusion approaches were prehospital thrombolysis in 17% and PCI in 71,5% patients. Absence of PCI was independent risk factor of in-hospital mortality.

Key words: acute coronary syndrome with ST-elevation, thrombolytic therapy, percutaneous coronary interventions, in-hospital mortality.

В 2008 году в Российской Федерации в рамках Национального проекта «Здоровье» началась реализация мероприятий по снижению смертности от острого коронарного синдрома (ОКС) [3,4]. Иркутская областная клиническая больница (ИОКБ) является региональным сосудистым центром, оказывающим помощь больным с ОКС в рамках «сосудистой программы». Основной задачей является внедрение в практику лечения данной патологии рентгенэндоваскулярных методов. Ранее восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии позволяет снизить смертность больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСПST) [1,2,4,5,8,9]. Большое значение имеет не только применение реперфузионной терапии, но и ее своевременность, в связи с чем критериями качества оказания помощи больным являются временные показатели: «симптомы – ЭКГ», «симптомы – тромболизис», «симптомы – госпитализация», «симптомы – ЧКВ» [1,2,3,4].

Цель исследования: оценка эффективности реперфузионной терапии у больных с ОКСПST в ИОКБ.

Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни больных с ОКСПST, поступивших в ИОКБ в период с января 2011 по декабрь 2012 года. Все больные при поступлении в стационар подписывали согласие на использование медицинской документации для научных целей. Общее количество пациентов составило 330 человек, из них 120 женщин и 210 мужчин. Средний возраст больных 63,34±13,1; женщины были старше, чем мужчины (70,32±10,89 и 59,35±12,6; p<0,05).

Диагноз ОКС устанавливался на основании клинической картины и данных ЭКГ – подъем сегмента ST ≥ 1 мм в двух и более смежных отведениях. Определялись временные параметры: «симптомы – ЭКГ», «симптомы – тромболизис», «симптомы – госпитализация», «симптомы – чрескожное вмешательство (ЧКВ)». Тромболизис

оценивался как эффективный при снижении сегмента ST на 50 % и более через 90 минут. Оценка эффективности ЧКВ проводилась по данным коронарографии: ТИМІ III – полное восстановление кровотока по инфарктсвязанной артерии, ТИМІ II – задержка заполнения дистального русла, ТИМІ I – просачивание контраста дистальнее места обструкции без заполнения дистального русла, ТИМІ 0 – отсутствие кровотока.

Из 330 больных в стационаре умерло 70 (21,2%). Проведен сравнительный анализ различных факторов в 2 группах: 1 группа – умершие, 2 группа – выжившие больные.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6. Количественные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы и интерквартильного интервала. Для сравнения качественных показателей применялся показатель χ^2 . Для определения различий количественных показателей использовался критерий Манна-Уитни. Критическим уровнем значимости считали p<0,05. Для определения независимых предикторов смерти в стационаре использована регрессионная модель Кокса.

Результаты и обсуждение

Госпитальная летальность является важным показателем, характеризующим качество лечения больных с ОКС. По результатам нашего исследования летальность составила 21,2%, что оказалось выше, чем в регистре Рекорд-2 (9,6% в целом и 7,8% в инвазивных стационарах).

Были проанализированы известные факторы риска смерти в стационаре. Такими факторами по шкале ТИМІ являются возраст старше 75 лет, сахарный диабет, сердечная недостаточность III-IV класса по Killip, подъем сегмента ST отведениях от передней стенки [2]. 1 группа отличалась от 2 большей долей лиц старческого возраста

та (45,7% против 14,2%; $p < 0,05$), с сахарным диабетом в анамнезе (27,5% против 15%; $p < 0,05$), больных с подъемом сегмента ST в передних отведениях (71,43% против 53,46%; $p < 0,05$), с сердечной недостаточностью Killip III и Killip IV (82,8% против 6,9%; $p < 0,05$). В группе умерших было больше женщин (60% против 30%; $p < 0,05$), больных с перенесенным ранее инфарктом миокарда (56,5% против 20%; $p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1
Факторы риска смерти в стационаре у больных с ОКС с подъемом ST

Факторы риска	Группа 1 n=70	Группа 2 n=260	p
Женский пол	42 (60%)	78 (30%)	<0,05
Возраст старше 75 лет	32 (45,7%)	37 (14,2%)	<0,05
Подъем сегмента ST в передних отведениях	50 (71,43%)	139 (53,5%)	<0,05
ПИКС	39 (56,5%)	52 (20%)	<0,05
СД	19 (27,5%)	39 (15%)	<0,05
Killip III, IV	58 (82,8%)	18 (6,9%)	<0,05

Для оценки степени влияния указанных факторов определяли отношение шансов. Оказалось, что старческий возраст (более 75 лет) увеличивал риск летального исхода в 5,2 раза (95% ДИ 2,91-9,29); женский пол – в 3,5 раза (95% ДИ 2,04-6,0); передняя локализация изменений на ЭКГ – в 2,17 раз (95% ДИ 1,23-3,84), сахарный диабет – в 2,4 раза (95% ДИ 1,18-4,84); перенесенный инфаркт – в 5,3 раза (95% ДИ 3,02-9,33); сердечная недостаточность III-IV класса по Killip – в 65 раз (95% ДИ 29,78-141,17). По литературным данным высокий риск смерти у женщин связан с преобладанием среди них лиц старческого возраста, большей частотой сахарного диабета, перенесенного ранее инфаркта, наличием сердечной недостаточности, что наблюдалось и у наших больных [5,11,12].

Таким образом, летальный исход у больных высокого риска объясним, однако своевременная и эффективная терапия должна быть направлена на спасение жизни именно у этой категории больных [1,2,7].

Важным показателем качества медицинской помощи является время оказания этой помощи. Временные интервалы в общей группе больных составили: «симптомы – вызов скорой помощи» – 124 минуты [48; 280], «симптомы – регистрация ЭКГ» – 147 минут [84,5; 305], «симптомы – госпитализация в стационар» – 214 минут [144; 380]. Число больных, госпитализированных в первые 3 часа от появления симптомов, составило 127 (38,5%).

Своевременное восстановление кровотока в окклюзированной артерии является основной целью лечения больного с ОКС/ПСТ. Тромболитическая терапия (ТЛТ), проведенная в самые ранние сроки (в первые 2 часа), по эффективности не уступает ЧКВ и даже превосходит его. Это продемонстрировали результаты исследования SARTIM [13]. Однако преимущества достигаются при использовании ТЛТ у больных с низким риском.

Догоспитальная ТЛТ проведена у 56 из 330 больных (17%). Медиана времени «боль – тромболитизис» составила 140 мин [90,5; 212,5]. В первые 2 часа от появления симптомов ТЛТ проведена у 26 (46,4%) больных. В 64,3% случаях применялась альтеплаза, у 35,7% больных – тенектеплаза. ТЛТ была оценена как успешная у 36 (64,3%) больных, процент эффективной реперфузии был выше в группе больных с ТЛТ, проведенной в сроки до 2 часов, в сравнении с ТЛТ после 2 часов от появления симптомов (80,7% против 50,0%; $p < 0,05$). При применении альтеплазы частота успешного тромболитизиса составила 66,7%; эффективность тенектеплазы – 60,0% ($p > 0,05$). Время «боль – тромболитизис» было одинаковым при применении двух препаратов ($p > 0,05$). У

умерших больных ТЛТ проводилась реже (7,14% против 19,7%; $p < 0,05$). Невысокая частота догоспитальной ТЛТ (17,0%) может быть объяснена наличием возможности быстрой доставки больных в ИОКБ и проведения ЧКВ. В регистре Рекорд-2 ТЛТ до поступления в инвазивный стационар проведена у 9,6% больных. По данным регистра GRACE, частота ТЛТ с 1999 по 2006 г. снизилась с 41 до 16%, в то время как частота проведения ЧКВ возросла [10].

Применение ЧКВ является современной стратегией, направленной на снижение риска смерти больных с ОКС/ПСТ, особенно в группе высокого риска [1,2,3,4,6,7,8,9,10]. Согласно современным клиническим рекомендациям предпочтительным методом реперфузии миокарда у больных с ОКС/ПСТ является первичное ЧКВ при условии возможности его выполнения в течение 90 минут в первые три часа заболевания или 120 минут через три часа до шести часов заболевания [9].

В общей группе ЧКВ выполнено 236 (71,5%) больным, из них первичное ЧКВ – 189 больным, 30 больным с успешной ТЛТ проводилось отсроченное ЧКВ. У 17 больных с безуспешной ТЛТ ЧКВ было «спасительным». Частота ЧКВ 71,5% является достаточно высокой. Соотношение частоты применения ЧКВ и ТЛТ составило 80,8% и 19,2%. В регистре Рекорд 2 такое соотношение для инвазивных стационаров было 64% и 36%.

Время от симптомов до начала реперфузии при ОКС/ПСТ – наиболее значимый фактор для снижения смертности [2,3,4,5]. Медиана времени «симптомы – ЧКВ» составила 360 минут [245; 560], что несколько превышает аналогичный показатель регистра Минздрава 2011 года (330 минут) [3]. У 119 (50,42%) больных ЧКВ выполнено в сроки до 6 часов от появления симптомов и у 117 (49,58%) – после 6 часов. У 179 (75,8%) больных кровотоки восстановлены полностью (TIMI III). У 21 (8,9%) больного кровотоки восстановить не удалось.

Значительно отличалась частота выполнения ЧКВ в 1 и 2 группах (27,1% против 83,46%; $p < 0,05$). В сроки до 6 часов вмешательство выполнено у 6 больных из группы умерших (31,6%) и у 113 (52,0%) из группы выживших. Медиана времени «симптомы – ЧКВ» в 1 группе составила 585 минут [325; 915], во 2 – 357 минут [245; 545], ($p < 0,05$). Выявлены различия в частоте летального исхода среди больных, которым ЧКВ проведено в сроки до 6 часов от появления симптомов и после 6 часов (5,0% и 11,1%). Задержка в проведении ЧКВ является фактором, влияющим на риск смерти.

Таблица 2
Независимые предикторы летального исхода в стационаре

	beta	Стандартная ошибка	p
Женский пол	0,108	0,280	0,698
Возраст старше 75 лет	-0,310	0,301	0,302
ПИКС	0,628	0,263	0,017
ЧКВ	-0,821	0,320	0,010
СД	0,182	0,194	0,345
Подъем сегмента ST в передних отведениях	-0,464	0,289	0,109
Killip III, IV	-2,70	0,351	<0,001

Связь различных факторов с летальным исходом оценивалась с помощью регрессионной модели Кокса (табл. 2).

Регрессионный анализ Кокса показал независимое влияние на развитие летального исхода следующих факторов: перенесенный инфаркт ($\text{beta}=0,628$; $p < 0,05$), отсутствие ЧКВ ($\text{beta}=-0,821$; $p < 0,05$), сердечная недостаточность III, IV класса по Killip ($\text{beta}=-2,7$; $p < 0,05$).

Таким образом, высокий уровень госпитальной летальности при ОКС с подъемом сегмента ST обусловлен большой долей больных старческого возраста, с повторным инфарктом миокарда, развитием отека легких и кардиогенного шока. ЧКВ проводилось реже у больных высокого риска. Отсутствие ЧКВ является независимым предиктором летального исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алякин Б.Г., Абросимов А.В. Современное состояние рентгеноэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. – №1. – С.5-9.
2. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Национальные клинические рекомендации. – М., 2009. – С.167-227.
3. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И. и др. Трехлетний опыт работы регистра больных с острым коронарным синдромом в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях // Кардиологический вестник. – 2012. – №1. – С.5-9.
4. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Оказание медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в рамках программы создания региональных и первичных сосудистых центров в Российской Федерации // Кардиологический вестник. – 2008. – №2. – С.5-11.
5. Эрлих А.Д., Шевченко И.И., Алексеев Д.В., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечения и исходах у мужчин и женщин (по результатам регистра Рекорд) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №8. – С.45-51.
6. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом. Данные регистра Рекорд // Кардиология. – 2011. – №11. – С.16-21.
7. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные ре-

- гистра «Рекорд-2») // Кардиология. – 2013. – №1. – С.14-22.
8. Czarnecki A., Welsh R.C., Yan R.T., et al. Reperfusion strategies and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Canada: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) and the Canadian Registry of Acute Coronary Events (CANRACE) // Can. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 28. №1. – P.40-47.
9. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P.2569-2619.
10. Eagle K.A., Nallamothu B.K., Metha R.H., et al. Trends in acute reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P.609-617.
11. Johnston N., Bornefalk-Hermansson A., Schenck-Gustafsson K., et al. Do clinical factors explain persistent sex disparities in the use of acute reperfusion therapy in STEMI in Sweden and Canada? // Eur. Heart J. Acute Cardiovasc Care. – 2013. – Vol. 2. №4. – P.350-358.
12. Poon S., Goodman S.G., Yan R.T., et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registries I and II, and the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE²) Investigators. Bridging the gender gap: insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes // Am. Heart J. – 2012. – Vol. 163. №1. – P.66-73.
13. Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S., et al. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: Data From the CAPTIM Randomized Clinical Trial // Circulation – 2003. – Vol. 108. – P.2851-2856.

REFERENCES

1. Alekyan B.G., Abrosimov A.V. The current situation and future of the percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome in Russian Federation // Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabollevaniy. – 2013. – №1. – P.5-9. (in Russian)
2. Diagnostika i lechenie bolnykh s ostrym infarktomy s pod'emom segmenta ST // Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. – Moscow, 2009. – P.167-227. (in Russian)
3. Oschepkova E.V., Dmitriev V.A., Gridnev V.I., et al. The Three-year experience of the Russian acute coronary syndrome Registry in the some acute care hospitals // Kardiologicheskii vestnik. – 2012. – №1. – P.5-9. (in Russian)
4. Chazov E.I., Boitsov S.A. Health care delivered to patients with acute coronary syndrome within the framework of the program on the setting up regional and primary vascular centers in the Russian Federation // Kardiologicheskii vestnik. – 2008. – №2. – P.5-11. (in Russian)
5. Erlikh A.D., Shevchenko I.I., Alekseev D.V., Gratsiansky N.A. Acute coronary syndrome in clinical practice: gender specifics of risk levels, treatment and outcomes: RECORD Registry results // Kardiologicheskii vestnik. – 2011. – №8. – P.45-51. (in Russian)
6. Erlikh A.D., Gratsiansky N.A. Acute coronary syndromes in hospitalized patients with diabetes // Kardiologiya. – 2011. – №11. – P.16-21. (in Russian)
7. Erlikh A.D., Kharchenko M.S., Barbarash O.L. Adherence to Guidelines on Management of Acute Coronary Syndrome in Russian Hospitals and Outcomes of Hospitalization (Data from the Record-2 Registry) // Kardiologiya. – 2013. – №1. – P.14-22.

- (in Russian)
8. Czarnecki A., Welsh R.C., Yan R.T., et al. Reperfusion strategies and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction patients in Canada: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) and the Canadian Registry of Acute Coronary Events (CANRACE) // Can. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 28. №1. – P.40-47.
9. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P.2569-2619.
10. Eagle K.A., Nallamothu B.K., Metha R.H., et al. Trends in acute reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P.609-617.
11. Johnston N., Bornefalk-Hermansson A., Schenck-Gustafsson K., et al. Do clinical factors explain persistent sex disparities in the use of acute reperfusion therapy in STEMI in Sweden and Canada? // Eur. Heart J. Acute Cardiovasc Care. – 2013. – Vol. 2. №4. – P.350-358.
12. Poon S., Goodman S.G., Yan R.T., et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registries I and II, and the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE²) Investigators. Bridging the gender gap: insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes // Am. Heart J. – 2012. – Vol. 163. №1. – P.66-73.
13. Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S., et al. Impact of Time to Treatment on Mortality After Prehospital Fibrinolysis or Primary Angioplasty: Data From the CAPTIM Randomized Clinical Trial // Circulation – 2003. – Vol. 108. – P.2851-2856.

Информация об авторах:

Енисеева Елена Сергеевна – доцент кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 407926, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru; Гуртова Галина Прохоровна – доцент кафедры, к.м.н., 664003, Иркутск, Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 407926; Ладор Татьяна Владимировна – ординатор, 664003, Иркутск, Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 407926; Овчаренко Елена Яковлевна – заведующий отделением реанимации №8, к.м.н.; Квашин Александр Иванович – заведующий отделением рентгеноэндоваскулярных методов лечения, к.м.н.

Information About the Authors:

Elena Eniseeva – MD, PhD, assistant professor, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya, 1, Irkutsk State Medical University, tel. (3952) 407926, e-mail: eniseeva-irk@yandex.ru; Galina Gurtovaya – MD, PhD, assistant professor, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya, 1, Irkutsk State Medical University; Tatyana Lador – resident, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo

Vosstaniya, I, Irkutsk State Medical University; Elena Ovcharenko— MD, PhD, chief of department of anesthesiology №8, 664049, Russia, Irkutsk, Yubileyniy 100, Irkutsk Regional Clinical Hospital; Aleksandr Kvashin – MD, PhD, chief of department endovascular interventions, 664049, Russia, Irkutsk, Yubileyniy 100, Irkutsk Regional Clinical Hospital

© БЕЛИК Е.В., ГРУЗДЕВА О.В., КАРЕТНИКОВА В.Н. – 2014
УДК: 616.12-007.61-052:616.127-005.8-06:[616.122-007.64+616.122-005.6]

ГЛИКЕМИЯ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ И ОСОБЕННОСТИ ГОСПИТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Екатерина Владимировна Белик¹, Ольга Викторовна Груздева¹, Виктория Николаевна Каретникова^{1,2}
(¹Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, директор – д.м.н., проф. О.Л. Барбараш; ²Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Ивойлов)

Резюме. Цель исследования – определить особенности госпитального периода у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от уровня гликемии при поступлении. Обследовано 319 больных с острым инфарктом миокарда (190 мужчин и 129 женщин) в возрасте 59-69 лет, которые были разделены по уровню гликемии при поступлении на 3 группы: 1-я группа: 110 лиц с концентрацией глюкозы $\leq 7,1$ ммоль/л, 2-я – 138 больных с уровнем глюкозы 7,1-11,1 ммоль/л, 3-я – 71 больной с концентрацией глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л. Уровень глюкозы в 3-ей группе был выше, чем в 1-ой и 2-ой группах (в 2,7 раза и в 1,8 раза соответственно, $p_{1-3}=0,0001$, $p_{2-3}=0,0008$). Выявлена ассоциация уровня гликемии с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска и уровнем тропонина T. Уровень гликемии можно рассматривать в качестве универсального маркера, свидетельствующего о наличии нарушений углеводного обмена, и отражающего стрессорную реакцию на ишемическое повреждение миокарда. Гипергликемия при поступлении у больных с инфарктом миокарда ассоциируется с неблагоприятным течением госпитального периода, включая развитие летальных исходов.

Ключевые слова: гипергликемия при поступлении, инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа.

GLYCEMIA IN ADMISSION TO HOSPITAL AND THE FEATURES OF IN-HOSPITAL PERIOD IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-SEGMENT ELEVATION

E.V. Belik¹, O.V. Gruzdeva¹, V.N. Karetnikova^{1,2}
(¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences; ²Kemerovo State Medical Academy, Russia)

Summary. The aim was to determine the features of in-hospital period in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation depending on the level of glycemia in admission. There have been examined 319 patients with acute myocardial infarction (190 men and 129 women) aged 59-69 years, who were divided by the level of glycemia in admission into 3 groups: group 1: 110 persons with the concentration of glucose \leq of 7,1 mmol/l, 2-I – 138 patients with glucose 7,1-11,1 mmol/l, 3-I – 71 patient with the concentration of glucose ≥ 11.1 mmol/l. The level of glucose in the 3rd group was higher than in the 1-st and 2-nd groups (2,7 times and 1,8 times respectively, $p_{1-3}=0,0001$, $p_{2-3}=0,0008$). There has been identified the association of glycemia with traditional factors of cardiovascular risk and the level of troponin T. The blood glucose level can be considered as a universal marker, indicating the presence of disorders of carbohydrate metabolism, and reflecting the stress response to ischemic myocardial damage. Hyperglycemia revealed in admission to the hospital in patients with MI is associated with adverse course of in-hospital period, including the development of lethal outcomes.

Key words: hyperglycaemia in admission, myocardial infarction, diabetes mellitus type 2.

Несмотря на проводимую профилактику и совершенствование методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в России смертность от инфаркта миокарда (ИМ) не только не снижается, а напротив, имеет тенденцию к росту [6]. Одним из важных факторов риска развития ИМ является сахарный диабет (СД) 2 типа, который ведет к увеличению частоты ИМ в 5 раз у женщин и в 3 раза у мужчин [1,3]. Показано, что доля больных с ранее и впервые выявленным СД среди больных острым коронарным синдромом (ОКС) может достигать 45-53%, а с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) – 20-36% [10].

В последние годы активно обсуждается роль высокого уровня постпрандиальной гликемии как маркера развития госпитальных и отдаленных осложнений ИМ [5]. Известно, что при ИМ уровень гликемии увеличивается пропорционально объему поражения миокарда и коррелирует с активностью кардиоспецифических ферментов, таких как креатинфосфокиназа МВ (КФК-МВ) независимо от наличия нарушений углеводного обмена [9].

Несмотря на имеющиеся данные о значимости гипергликемии у больных с ОКС, простоту и доступность определения данного параметра на самых ранних сроках развития заболевания, в наиболее распространенных в

современной медицинской практике шкалах стратификации риска при ИМ (TIMI, CADILLAC, FRISK и др.) он не учитывается. Кроме того, на сегодняшний день нет единого мнения относительно роли гипергликемии в реализации неблагоприятных исходов в госпитальном периоде ИМ, в связи с этим необходимо ее дальнейшее изучение.

Цель исследования: определить особенности госпитального периода у больных с ИМ с подъемом сегмента ST в зависимости от уровня гликемии при поступлении.

Материалы и методы

Обследовано 319 больных с острым ИМ (190 мужчин и 129 женщин) в возрасте 59-69 лет. Диагноз установлен на основании клинических, электрокардиографических (ЭКГ), эхокардиографических и биохимических характеристик этого заболевания [7]. Исследование выполнено на базе Кемеровского кардиологического диспансера и НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом. Критериями включения в исследование были наличие болевого синдрома в грудной клетке ангинозного характера, не

купирующегося приемом нитроглицерина; признаков субэпикардального повреждения миокарда – элевации сегмента ST на ЭКГ; повышение содержания кардиоспецифических маркеров: КФК-МВ, тропонина Т, добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования: возраст более 75 лет; наличие клинически значимой сопутствующей патологии (аутоиммунных заболеваний, заболеваний щитовидной железы, надпочечников); ОКС, возникший как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции коронарного шунтирования (КШ).

Общеклинические исследования включали сбор анамнеза и жалоб, определение массы тела (кг), роста (м), расчет индекса массы тела (ИМТ) (кг/м²), измерение АД. Исходная клинико-анамнестическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Средний уровень глюкозы при поступлении в стационар составил $9,56 \pm 0,27$ ммоль/л. СД в анамнезе наблюдался у 77 (24,1%) больных, впервые выявленный СД был диагностирован у 9 (2,8%) больных с учетом данных повторного определения уровня гликемии и результатов перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ).

Лечение больных на госпитальном этапе проводили с учетом рекомендаций ESC 2013 года по диагностике и лечению больных острым ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ. При отсутствии противопоказаний в период пребывания в стационаре все больные получали комбинированную коронароактивную, антитромботическую терапию, включающую ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель, β -адреноблокаторы, иАПФ, антиангинальные препараты. При этом статины на госпитальном этапе лечения принимали лишь 26,1% больных. После выписки из стационара больные продолжили лечение с использованием основных классов антиишемических препаратов и уже около 90% принимали статины.

При поступлении в сыворотке крови определяли содержание глюкозы с помощью тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия).

Методы описательной статистики включали вычисление средних значений (M) и ошибки среднего (m). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1. Использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса для сравнения нескольких независимых групп. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью (p – достигнутый уровень значимости). Величина уровня $p < 0,05$ свидетельствовала о статистической значимости.

Результаты и обсуждение

В соответствии с Национальными стандартами оказания помощи больным сахарным диабетом [2] по уровню гликемии при поступлении больные были разделены на 3 группы: первую группу составили 110 больных с концентрацией глюкозы $\leq 7,1$ ммоль/л (средний уровень составил $5,94 \pm 0,08$ ммоль/л), вторую – 138 больных с уровнем глюкозы 7,1–11,1 ммоль/л (средний уровень $8,73 \pm 0,09$ ммоль/л), третью – 71 больной с концентрацией глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (средний уровень $13,03 \pm 0,58$ ммоль/л). Уровень глюкозы у лиц 3-й группы был выше, чем у лиц 1-й и 2-й группы (в 2,2 раза и в 1,8 раза соответственно, $p_{1-2} = 0,0013$, $p_{2-3} = 0,0008$, $p_{1-3} = 0,0001$).

При анализе исходной клинико-анамнестической характеристики больных с учетом уровня гликемии при поступлении обращает на себя внимание, что АГ и гиперхолестеролемию, являющиеся неоспоримыми факторами риска развития ССЗ, значимо чаще встречались у больных 3-й группы (90,0% и 70,0% соответственно),

ИМТ у лиц этой группы также был выше по сравнению с 1-й группой. Кроме того, в данной группе более чем у половины больных наблюдалась клиника стенокардии до развития ИМ (65,0%), ИМ в прошлом перенесли 27,5%, а острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 10,0% больных. СД чаще встречался у больных 3-ей группы. Однако процент курящих больных и с отягощенным семейным анамнезом по ИБС был больше среди лиц 1-й группы (с нормогликемией).

Анализ биохимических маркеров некроза миокарда, определенных при поступлении, не выявил различий в группах сравнения по уровню общей КФК и КФК-МВ. Уровень тропонина Т у больных 3-й группы был в 3 раза выше по сравнению с больными 1-й группы и в 1,8 раза – по сравнению со 2-й.

В госпитальном периоде ОШН II класса по Killip встречалась преимущественно у больных 3-й группы, как и ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС), однако рецидив ИМ с большей частотой наблюдался у больных 2-й группы. Летальные исходы в 3-ей группе регистрировали чаще, чем в 1-й и во 2-й группе (в 5,7 раза и в 2,2 раза соответственно).

Во время пребывания в стационаре больные 3-й группы со значимо большей частотой принимали диуретики, нитраты и инсулин, что характеризует их как более тяжелую группу. Больные 1-й группы чаще принимали статины. По остальным классам препаратов лица анализируемых групп были сопоставимы.

Таким образом, у лиц 3-й группы значимо большей частотой наблюдались такие традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, как АГ, гиперхолестеролемию, ожирение. Кроме того, тяжелее протекал госпитальный период, о чем свидетельствуют повышенные значения тропонина Т, более выраженная ОШН (Killip II), прием диуретиков, нитратов и инсулина, количество случаев впервые диагностированного СД 2 типа, РПИС и летальных исходов.

Одной из актуальных задач современной кардиологии по-прежнему остается прогнозирование различных исходов ИМ с целью своевременной коррекции лечебных мероприятий на самых ранних стадиях развития заболевания.

Известно, что более чем для половины больных с острым ИМ характерно повышение уровня глюкозы в крови [8]. При этом у 65% больных с ИМ, не имеющих в анамнезе СД, наблюдается нарушение толерантности к глюкозе (по результатам ПГТТ), а у 31% больных подобные изменения достигают уровня впервые выявленного СД [4]. Согласно полученным нами результатам, впервые выявленный СД в 3-ей группе регистрировали в 2,4 раза чаще, чем во 2-й, в 1-й группе случаев впервые выявленного СД не наблюдалось. Следовательно, гипергликемия у больных ИМ при поступлении может являться не только проявлением стрессовой реакции, но и свидетельствовать о недиагностированном СД.

Нарушения метаболизма глюкозы, возникающие в остром периоде ИМ, долгое время считались следствием стрессовой реакции в ответ на повреждение миокарда, сопровождающееся повышенным выбросом катехоламинов и кортизола, дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и воспалительным ответом. Данные процессы рассматривались как адаптивная реакция, не требующая немедленной коррекции [8]. Но в настоящее время появляется все больше данных о возможном прогностическом значении гипергликемии при ИМ в качестве маркера госпитальных осложнений и неблагоприятного прогноза независимо от наличия СД [5]. Считается, что к развитию неблагоприятных исходов ИМ приводит повреждающее действие гипергликемии: снижение уровня аэробного метаболизма глюкозы, образование лактата, обладающего цитотоксическим эффектом, активация липолиза с накоплением продуктов β -окисления жирных кислот, нарушение обмена макроэргических соединений и снижение активности антиоксидантной системы с развитием оксидантного стресса и нарушени-

Клинико-anamnestическая характеристика больных с учетом распределения по группам по уровню гликемии при поступлении

Признаки	Все больные (n=319)	1 группа (n=110)	2 группа (n=138)	3 группа (n=71)	Значимость различий p
Данные анамнеза					
Мужчины, n (%)	190 (59,5)	68 (61,8)	77 (55,8)	45 (63,4)	p=0,63
Возраст, годы, M±m	62±1,43	57,4±1,32	62,7±1,32	66,6±1,46	p=0,72
АГ в анамнезе, n (%)	237 (74,4)	76 (69,4)	97 (70,5)	64 (90,0)	p ₁₋₃ =0,035 p ₂₋₃ =0,033
Курение, n (%)	110 (34,4)	46 (41,8)	42 (30,4)	23 (32,4)	p ₁₋₂ =0,044 p ₁₋₃ =0,045
ИМТ, M±m	29,48±0,38	28,26±0,61	29,46±0,65	29,95±0,7	p ₁₋₃ =0,026
Отягощенный семейный анамнез ИБС, n (%)	122 (38,3)	46 (41,9)	53 (38,5)	23 (32,5)	p ₁₋₃ =0,045
Гиперхолестеролемия, n (%)	179 (56,1)	48 (43,5)	81 (59,0)	50 (70,0)	p ₁₋₃ =0,004 p ₂₋₃ =0,039
Клиника стенокардии до развития ИМ, n (%)	177 (55,6)	53 (48,4)	78 (56,4)	46 (65,0)	p ₁₋₃ =0,048
ИМ в анамнезе, n (%)	66 (20,6)	12 (11,3)	34 (24,4)	20 (27,5)	p ₁₋₂ =0,045 p ₁₋₃ =0,041
ОНМК в анамнезе, n (%)	27 (8,3)	7 (6,5)	12 (9,0)	7 (10,0)	p=0,67
СД в анамнезе, n (%)	77 (24,1)	15 (13,6)	24 (17,4)	38 (53,5)	p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,0019
Впервые выявленный СД, n (%)	9 (2,8)	0	4 (2,9)	5 (7,0)	
Сопутствующая патология					
Хронический бронхит, n (%)	6 (1,9)	2 (1,8)	3 (2,2)	1 (1,4)	p=0,078
Бронхиальная астма, n (%)	3 (0,9)	1 (0,9)	2 (1,4)	0	
Язвенная болезнь желудка и ДПК в стадии ремиссии, n (%)	21 (6,6)	7 (6,4)	12 (8,7)	2 (2,8)	p=0,073
Подагра, n (%)	1 (0,3)	0	1 (0,7)	0	
Хроническая почечная недостаточность, n (%)	7 (2,2)	2 (1,8)	2 (1,4)	3 (4,2)	p ₂₋₃ =0,025
Характеристики ИМ					
Глубина поражения: - Q-образующий, n (%) - Q-необразующий, n (%)	271 (85,0) 48 (15,0)	89 (80,6) 21 (19,4)	124 (89,7) 14 (10,3)	59 (82,5) 12 (17,5)	p=0,87 p=0,074
Локализация ИМ: - задний, n (%); - задний с захватом ПЖ, n(%); - передний, n (%); - циркулярный, n (%)	135 (42,2) 11 (3,3) 151 (47,2) 4 (1,1)	46 (41,9) 4 (3,2) 53 (48,4) 0	55 (39,7) 5 (3,8) 65 (47,4) 2 (1,3)	34 (47,5) 2 (2,5) 32 (45,0) 2 (2,5)	p=0,68 p=0,75 p=0,87
Биохимические маркеры некроза миокарда, M±m					
КФКобщ, ед/л	527,79±46,83	607,89±90,34	483,51±67,18	499,89±94,13	p=0,29
КФК-МВ, ед/л	38,02±4,15	38,81±7,94	39,09±5,03	34,54±10,23	p=0,77
Тропонин Т, нг/мл	0,69±0,17	0,45±0,31	0,73±0,25	1,35±0,05	p ₁₋₂ =0,0035 p ₂₋₃ =0,048 p ₁₋₃ =0,0018
Осложнения ИМ в госпитальном периоде					
ОСН (Killip), n (%): - I - II - III - IV	245 (76,8) 35 (10,9) 6 (1,9) 13 (3,9)	90 (81,8) 6 (5,5) 2 (1,8) 4 (3,2)	97 (70,3) 18 (12,8) 3 (2,2) 6 (4,3)	58 (81,7) 11 (15,5) 1 (1,4) 3 (4,2)	p=0,35 p ₁₋₃ =0,035 p ₁₋₂ =0,045 p=0,26 p=0,55
- Нарушения ритма сердца и проводимости, n (%) - Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%) - Рецидив ИМ, n (%) - Альвеолярный отек легких, n(%) - Летальный исход, n(%)	183 (57,4) 16 (5) 34 (10,6) 9 (2,8) 24 (7,5)	65 (59,1) 4 (3,6) 6 (5,5) 1 (0,9) 3 (2,7)	73 (52,9) 6 (4,3) 16 (11,6) 6 (4,3) 10 (7,2)	45 (63,4) 6 (8,5) 3 (4,2) 2 (2,8) 11 (15,5)	p=0,072 p ₁₋₃ =0,035 p ₂₋₃ =0,045 p=0,08 p ₁₋₃ =0,0029 p ₁₋₂ =0,043 p ₂₋₃ =0,048

ем эндотелиальной функции, стимуляция воспаления [1,8,10]. Все эти факторы ведут к метаболической дисрегуляции и развитию инсулинорезистентности, что вызывает дальнейшее нарушение утилизации глюкозы и усиление гипергликемии, нарушение функционального состояния кардиомиоцитов. В пользу такого предположения свидетельствует выявленная ассоциация уровня гликемии с повышенным уровнем тропонина Т у больных 3-й группы и возникновение госпитальных осложнений и летальных исходов. Согласно полученным результатам, у больных с уровнем гликемии при поступлении $\geq 11,1$ ммоль/л наблюдалось более неблагоприятное течение госпитального периода по сравнению с остальными больными (чаще регистрировали ОСН II класса по Killip и развитие РПИС). Таким образом, гипергликемию при поступлении можно рассматривать в качестве маркера повреждения миокарда, наряду с таким общепризнанным кардиоспецифическим маркером, как тропонин Т, и предиктором сердечной

недостаточности, внутригоспитальных осложнений и летального исхода.

Кроме того, установлено, что повышенный уровень глюкозы крови у больного на момент госпитализации ассоциирован с высокой летальностью как в госпитальном периоде, так и в течение первого года после ИМ независимо от наличия СД в анамнезе [8]. В проведенном нами исследовании у больных с гипергликемией при поступлении госпитальная летальность была в 6 раз выше по сравнению с больными с нормогликемией. Это подтверждается данными литературы, согласно которым увеличение уровня глюкозы на 1 ммоль/л у больных ИМ сопровождается увеличением летальности на 4%, для больных с гипергликемией при поступлении и повышенным уровнем тощачковой гликемии на следующий день характерно увеличение летальности в 3 раза [8].

Исследования, проведенные ранее, демонстрируют, что при гипергликемии более 11 ммоль/л у больных острым ИМ наблюдается более высокая частота повтор-

ного ИМ, расширение зоны инфаркта и рецидивирующая ишемия [8]. Однако, согласно результатам нашего исследования, рецидивы ИМ чаще регистрировали у больных с уровнем глюкозы 7,1-11,1 ммоль/л, что говорит о необходимости более пристального внимания к данной категории больных и отнесении их к группе высокого риска, поскольку гипергликемия в этом случае свидетельствует о невыявленном (и, соответственно, нелеченном) раннем СД. Полученные результаты согласуются с данными литературы о более тяжелом течении ИМ у больных с гипергликемией без исходного СД [4].

Кроме того, гипергликемия может быть тесно взаимосвязана с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска в анамнезе, о чем свидетельствует

выявленная ассоциация уровня гликемии с АГ, гиперхолестеремией и ожирением.

Таким образом, несмотря на существующие дискуссии относительно прогностической ценности гипергликемии, определенной в различных условиях (при поступлении, натошак, постпрандиальной), важное значение имеет гипергликемия при поступлении, поскольку она является универсальным маркером, отражающим не только стрессовую реакцию, но и объем повреждения миокарда, наличие СД или НТГ, ассоциируется с неблагоприятным течением госпитального периода ИМ. Именно поэтому уровень гликемии при поступлении должен учитываться в стратификации риска и определении тактических подходов к ведению больных ИМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.А. Сахарный диабет и инфаркт миокарда: уроки DIGAMI 1-2 // Диабетология. – 2008. – №4 (24). – С.12-20.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом: методические рекомендации. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 88 с.
3. Какорин С.В., Карамышев Д.В., Мрктумян А.М. Острый инфаркт миокарда у больных сахарным диабетом // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т. 9. №2 (52). – С.97-101.
4. Каретникова В.Н., Барбараш О.Л., Квиткова Л.В. и др. Раннее выявление нарушений углеводного метаболизма – важный маркер отдаленного прогноза при инфаркте миокарда // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – №2. – С.33-37.
5. Каретникова В.Н., Беленькова Ю.А., Зыков М.В. и др. Уровень гликемии как маркер прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиология. – 2012. – Т. 52. №1. – С.26-31.

6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – №11 (1). – С.5-10.
7. Третье универсальное определение инфаркта миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №2 (100). Прил. 1. – 16 с.
8. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P.1610-1619.
9. Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. – N.Y., 2008. – 2183 p.
10. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. №1. – P.88-136.

REFERENCES

1. Aleksandrov A.A. Diabetes mellitus and myocardial infarction: lessons from the DIGAMI 1-2 // Diabetografiya. – 2008. – №4 (24). – P.12-20. (in Russian)
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Maksimova M.A. Federal target program "Diabetes mellitus". National standards of care for patients with diabetes mellitus: a method. Recommendations. – Moscow: Media Sfera, 2002. – 88 p. (in Russian)
3. Kakorin S.V., Karamyshev D.V., Mrktumyan A.M. Acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus // Serdtse: zhurnal dlya praktikuyuschih vrachev. – 2010. – Vol. 9. №2 (52). – P.97-101. (in Russian)
4. Karetnikova V.N., Barbarash O.L., Kvitkova L.V., et al. Early detection of disturbances in carbohydrate metabolism is an important marker of the distant prognosis of myocardial infarction // Patologiya krovoobrascheniya i kardiohirurgiya. – 2010. – №2. – P.33-37. (in Russian)
5. Karetnikova V.N., Belenkova Yu.A., Zykov M.V., et al. The blood glucose level as a marker of prognosis in patients with myocardial infarction with ST elevation // Kardiologiya. – 2012. – Vol. 52. №1. – P.26-31. (in Russian)

6. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of circulatory diseases // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. – 2012. – №11 (1). – P.5-10. (in Russian)
7. The third universal definition of myocardial infarction // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. – 2013. – №2 (100). Suppl. 1. – 16 p. (in Russian)
8. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P.1610-1619.
9. Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. – N.Y., 2008. – 2183 p.
10. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. №1. – P.88-136.

Информация об авторах:

Белик Екатерина Владимировна – младший научный сотрудник, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, тел. (3842) 640553, e-mail: sionina.ev@mail.ru; Груздева Ольга Викторовна – заведующая лабораторией, к.м.н., e-mail: gruzov@cardio.kem.ru; Каретникова Виктория Николаевна – заведующий лабораторией, профессор кафедры, д.м.н., e-mail: tori1071@mail.ru.

Information About the Authors:

Belik Ekaterina Vladimirovna – junior researcher, 650002, Kemerovo, Sosnovy Boulevard, 6, tel. (3842) 640553, e-mail: sionina.ev@mail.ru; Gruzdeva Olga Viktorovna – head of Laboratory, MD, PhD, e-mail: gruzov@cardio.kem.ru; Karetnikova Victoria Nikolaevna – head of Laboratory, Professor of Department, PhD, MD, e-mail: tori1071@mail.ru.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ СОЧЕТАНИИ ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Николай Иванович Панев, Ольга Юрьевна Коротенко, Василий Васильевич Захаренков, Наталия Яковлевна Панева, Елена Владимировна Попова, Юлия Сергеевна Корчагина
(НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, Новокузнецк, директор – д.м.н., проф. В.В. Захаренков, отдел медицины труда, руководитель – к.м.н. Н.И. Панев)

Резюме. Цель исследования: выявить особенности ремоделирования миокарда у шахтеров с пылевой патологией легких в зависимости от наличия сопутствующих ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). Для этого нами изучено структурно-функциональное состояние сердца с применением высокоинформативного метода – эхокардиографии – у 429 шахтеров с пылевой патологией легких с дыхательной недостаточностью 1 степени и у 77 шахтеров без пылевой патологии легких (контрольная группа). Из 429 шахтеров с пылевой патологией легких ИБС была выявлена у 117 шахтеров (27%). Умеренная АГ (2 степени) диагностирована у 175 шахтеров с пылевой патологией легких (41%). Основная группа шахтеров с пылевой патологией легких была разделена на 4 группы в зависимости от наличия сопутствующих ИБС и АГ. При сочетании пылевой патологии легких с ИБС выявлено эксцентрическое ремоделирование левого желудочка и концентрическое – правого; при сочетании пылевой патологии легких с артериальной гипертензией вне зависимости от наличия ИБС отмечено концентрическое ремоделирование обоих желудочков.

Ключевые слова: пылевая патология легких, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ремоделирование миокарда.

THE FEATURES OF MYOCARDIUM REMODELING IN COMBINATION OF DUST LUNG PATHOLOGY WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

N.I. Panev, O.Y. Korotenko, V.V. Zakharenkov, N.Y. Paneva, E.V. Popova, Yu.S. Korchagina
(Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases under Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk, Russia)

Summary. Research aim: to identify the features of myocardium remodeling in the miners with dust lung pathology depending on the presence of associated ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension (AH). For this purpose, we have studied the structural and functional condition of the heart using a highly informative method – echocardiography – in 429 miners with dust lung pathology with respiratory failure of degree 1 and 77 miners without dust lung pathology (the control group). Of 429 miners with dust lung pathology IHD was detected in 117 miners (27%). Moderate arterial hypertension (grade 2) was diagnosed in 175 miners with dust lung pathology (41%). The main group of the miners with dust lung pathology was divided into 4 groups according to the presence of associated IHD and AH. In the combination of dust lung pathology with IHD eccentric remodeling of the left ventricle was revealed and the concentric one – of the right ventricle; in the combination of dust lung pathology with arterial hypertension regardless of IHD the presence of concentric remodeling of both ventricles was noted.

Key words: dust lung pathology, ischemic heart disease, arterial hypertension, myocardium remodeling.

Существенную роль в формировании негативных тенденций в состоянии здоровья работающего населения сыграло ухудшение условий и охраны труда на предприятиях, а также разрушение системы медико-профилактического обеспечения работников, обусловившее резкое снижение доступности медицинской помощи работающему населению [4]. В настоящее время в Российской Федерации сохраняется высокая профессиональная и производственно обусловленная заболеваемость у работников ведущих отраслей промышленности. Пылевые заболевания легких занимают ведущее место в структуре профессиональной заболеваемости шахтеров. Клинико-экспериментальные исследования показали, что длительное вдыхание угольно-породной пыли приводит не только к развитию пылевой патологии легких (ППЛ), но и вызывает нарушение липидного обмена, что способствует развитию сердечно-сосудистой патологии [5]. Среди соматических заболеваний у шахтеров чаще, чем в общей популяции, встречаются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). В последние десятилетия отмечен их рост и развитие у лиц молодого возраста [1]. Следовательно, выявление особенностей ремоделирования миокарда у шахтеров с сочетанной патологией (ППЛ и сердечно-сосудистой патологией, в частности ИБС и артериальной гипертензией) для своевременной и адекватной реабилитации является очень актуальным.

Цель данного исследования – выявление особенностей ремоделирования миокарда у шахтеров с пылевой патологией легких (антракосиликозом, хроническим

пылевым бронхитом) при сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Нами изучено структурно-функциональное состояние сердца с применением высокоинформативного метода – эхокардиографии – у 429 шахтеров с ППЛ (81 больного антракосиликозом и 348 – хроническим пылевым бронхитом) с дыхательной недостаточностью 1 степени и у 77 шахтеров без ППЛ (контрольная группа).

Из исследования заранее исключены больные с врожденными и приобретенными пороками сердца, больные с сопутствующими заболеваниями, которые могли оказать влияние на ремоделирование миокарда, такими как сахарный диабет, ожирение и другими эндокринными заболеваниями (гипотиреоз и тиреотоксикоз). Отмечено, что наличие сопутствующей вибрационной болезни может влиять на структурно-функциональные изменения миокарда, поэтому больные с сопутствующей вибрационной болезнью были также исключены из исследования.

Больные контрольной группы и изучаемых групп горнорабочих с ППЛ были сопоставимы по возрасту (средний возраст – $48,8 \pm 0,2$) и стажу работы во вредных условиях труда (средний стаж работы – $25,4 \pm 0,2$).

Все больные были обследованы в клинике ФГБУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» СО РАМН. Из 429 шахтеров с пылевой патологией легких и дыхательной недостаточ-

ностью 1 степени ИБС была выявлена у 117 (27%) шахтеров. Умеренная АГ (2 степени) диагностирована у 175 (41%) шахтеров с пылевой патологией легких. Основная группа шахтеров с ППЛ была разделена на 4 группы в зависимости от наличия сопутствующих ИБС и АГ.

Структурно-функциональное состояние сердца оценивали методом эхокардиографии на системе «ALOKA SSD 5500» (Япония). Учитывали конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы левого желудочка (ЛЖ), показатель глобальной сократимости ЛЖ – фракцию выброса (ФВ), а также КДО, КСО и ФВ правого желудочка (ПЖ). Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devereux [10]. Определяли индекс сферичности (ИС) ЛЖ, индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТС). Все показатели индексировались к площади поверхности тела. Среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) рассчитывали по методу А. Kitabatake и соавт. [9]. Систолическое давление в лёгочной артерии рассчитывали как сумму градиента трикуспидальной регургитации и давления в правом предсердии. Толщину передней стенки ПЖ (ПСПЖ) оценивали из субкостального доступа.

Обследование больных соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета ФГБУ «НИИ КППГЗ» СО РАМН, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. Все обследованные лица дали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Excel. Определяли среднюю арифметическую и ошибку средней (M±m). Для определения статистической значимости различий использовали критерий Стьюдента. Различия считали существенными при уровне значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей левых отделов сердца и сократительной их функции (табл. 1) показал, что у шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС имеется эксцентрическое ремоделирование и снижение функции ЛЖ (увеличение объемных показателей ЛЖ при меньшей толщине стенок ЛЖ в сравнении с шахтерами с ППЛ в сочетании с АГ и с шахтерами с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ) и значительное увеличение ИС (по сравнению со всеми другими группами), а ФВ ЛЖ – также по сравнению в группах с изолированным ППЛ, с ППЛ в сочетании с АГ и с контрольной группой. У шахтеров с ППЛ в сочетании с АГ и у шахтеров с ППЛ в сочетании с ИБС и АГ отме-

чается концентрическое ремоделирование левого желудочка, а также снижение ФВ ЛЖ по сравнению с шахтерами с ППЛ и с контрольной группой. Эксцентрическое ремоделирование, которое выявлено у больных с ППЛ в сочетании с ИБС, как известно, более неблагоприятно в прогностическом отношении. Но регистрируемый при сочетании трех заболеваний (ППЛ, ИБС и АГ) высокий индекс массы миокарда ЛЖ (134,78±3,8 г/м²) также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [2].

Исследование структурно-функционального состояния правых отделов сердца показало, что толщина ПСПЖ у шахтеров с ППЛ с АГ и ППЛ с ИБС и АГ значимо больше по сравнению и с контрольной группой и с шахтерами с ППЛ, то есть наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии ускоряет развитие хронического легочного сердца у шахтеров с ППЛ. Объемные показатели ПЖ статистически значимо различались лишь с контрольной группой.

Таблица 2

Структурно-геометрические показатели правых отделов и легочная гемодинамика у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=77)	ППЛ (n=211)	ППЛ с АГ (n=101)	ППЛ с ИБС (n=43)	ППЛ с ИБС и АГ (n=74)
ИКДО ПЖ, мл/м ²	56,78±2,45	64,89±1,33 ^	67,89±2,71 ^	65,74±2,79 ^	62,39±2,81 ^
ПСПЖ, мм	5,07±0,56	5,67±0,05 ^	6,13±0,08 ^*	5,86±0,12 ^	6,08±0,08 ^*
СрДЛА, мм рт.ст.	12,66±0,45	18,44±0,53 ^	20,79±0,89 ^	20,85±1,2 ^	20,59±0,92 ^
СистДЛА, мм рт.ст.	29,88±1,4	35,85±1,09 ^	34,82±1,62 ^	39,38±2,55 ^	38,35±1,36 ^

Примечания: n – количество обследованных шахтеров; ^ – статистическая значимость различия показателя (p<0,05) с контролем; * – статистическая значимость различия показателя (p<0,05) с ППЛ.

Гипертрофия миокарда ПЖ сопровождается значимым, но невыраженным нарастанием СрДЛА и СистДЛА, что, согласно современным подходам, является признаком хронического легочного сердца.

Системное артериальное давление у шахтеров с ППЛ в сочетании с АГ обладает потенцирующим влиянием на гипертензиогенную реакцию малого круга кровообращения. Повышенное сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения обусловлено спастическими эффектами вазоактивных субстанций, которые оказывают и ремоделирующее воздействие не только на левый, но и на правый желудочек [2,3,6,8]. Д.В. Дупляков и соавт. [5] отмечают, что гипертоническая болезнь статистически значимо чаще встречается при неблагоприятном течении ИБС с признаками хронической сердечной недостаточности.

Гипертрофию миокарда ПЖ в данном случае можно рассматривать как признак его ремоделирования в ответ не только на увеличение постнагрузки, но и на увеличение миокардиального стресса на стенку ПЖ, которое возникает при сопутствующей ИБС у шахтеров с ППЛ. Вероятнее всего к структурной перестройке ПЖ при ИБС приводит ишемическая дисфункция, межже-

Показатели левых отделов сердца у шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=77)	ППЛ (n=211)	ППЛ с АГ (n=101)	ППЛ с ИБС (n=43)	ППЛ с ИБС и АГ (n=74)
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	60,67±0,99	62,69±0,81	66,31±1,45 ^, *	68,19±2,53 ^, *	67,26±1,42 ^, *
ФВ ЛЖ, %	64,75±0,89	64,19±0,52	62,2±0,79 ^, *	58,55±1,06 ^, **	60,78±0,93 ^, *
ТМЖП, см	0,92±0,01	0,98±0,008 ^	1,06±0,01 ^, *	0,98±0,01 **	1,08±0,02 ^, **
ТЗСЛЖ, см	0,92±0,01	0,98±0,008 ^	1,06±0,01 ^, *	0,99±0,02 ^	1,09±0,01 ^, **
ИММЛЖ, г/м ²	95,81±2,54	107,63±1,62 ^	121,53±2,73 ^, *	118,56±5,25 ^, *	131,96±3,49 ^, **
ИС ЛЖ	0,58±0,005	0,59±0,004	0,61±0,006 ^, *	0,68±0,008 ^, **	0,61±0,006 ^, **
ИОТС ЛЖ	37,47±0,58	39,77±0,36 ^	41,28±0,69 ^, **	38,84±0,74	41,66±0,64 ^, **

Примечания: n – количество обследованных шахтеров; ^ – статистическая значимость различия показателя (p<0,05) с контролем; * – статистическая значимость различия показателя (p<0,05) с ППЛ; ** – статистическая значимость различия показателя (p<0,05) с ППЛ в сочетании с АГ; *** – статистическая значимость различия показателя (p<0,05) с ППЛ в сочетании с ИБС.

Таблица 1

лудочковое взаимодействие и как ранние, так и поздние нейрогуморальные воздействия.

Таким образом, типы ремоделирования миокарда правого и левого желудочков при сочетании пылевой патологии легких с ИБС и артериальной гипертензией в большей степени связаны с наличием или отсутствием артериальной гипертензии. У шахтеров с пылевой патологией легких в сочетании с ИБС без артериальной

гипертензии развивается эксцентрическое ремоделирование левого желудочка и концентрическое ремоделирование правого желудочка. При сочетании пылевой

патологии легких с артериальной гипертензией вне зависимости от наличия ИБС отмечается концентрическое ремоделирование левого и правого желудочков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ажиметова Г.Н., Карабалин С.А., Исмаилова А.А. и др. Анализ заболеваемости пневмокониозами у работников угольных шахт на основе автоматизированной базы данных // Медицина труда и промышленная экология. – 2008. – №2. – С.42-44.
2. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Журнал сердечная недостаточность. – 2003. – №2. – С.107-110.
3. Коротенко О.Ю., Панев Н.И., Захаренков В.В., Филимонов С.Н. Влияние сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии) на изменения правых отделов сердца у шахтеров с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – №5-2. – С.31-33.
4. Захаренков В.В., Виблая И.В., Олещенко А.М. Проблемы общественного здоровья в Сибирском федеральном округе и пути их решения // Вестник Российской академии естественных наук. – 2011. – Вып. 13. – С.39-40.
5. Дупляков Д.В., Емельяненко В.М., Сысуенкова Е.В. и др. Прогнозирование течения стабильной ишемической болезни сердца с помощью стресс-эхокардиографии с велоэргометрией // Кардиология. – 2004. – №10. – С.19-25.

6. Панев Н.И., Сергеева Л.И., Коротенко О.Ю. Структурно-функциональные изменения миокарда при сочетании хронического пылевого бронхита с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – №5. – С.127-133.
7. Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Филимонов С.Н. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда в покое и после нагрузочной пробы у больных пылевым бронхитом в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – №11. – С.43-48.
8. Фоменко Д.В., Горохова Л.Г., Панев Н.И. и др. Клинико-экспериментальные исследования метаболического ответа организма на хроническое воздействие угольно-породной пыли // Медицина труда и промышленная экология. – 2011. – №2. – С.15-21.
9. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., et al. Non-invasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // Circulation. – 1983. – Vol. 68. – P.302-309.
10. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension // Am. J. Cardiol. – 1983. – Vol. 51. – P.171-176.

REFERENCES

1. Ajimetova G.N., Karabalin S.K., Ismailova A.A., Kroylor Yu.A. Automated database in analysis of pneumoconiosis prevalence in coal miners // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2008. – №2. – P.42-44. (in Russian)
2. Vasyuk Yu.A. Possibilities and limitations of echocardiographic studies in evaluation remodeling of the left ventricle in heart failure // Zhurnal serdechnaya nedostatochnost. – 2003. – №2. – P.107-110. (in Russian)
3. Korotenko O.Yu., Panev N.I., Zakharenkov V.V., Filimonov S.N. The influence of concomitant cardiovascular pathology (ischemic heart disease and arterial hypertension) on the changes of right ventricle of heart in miners with chronic obstructive pulmonary disease // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdelenia RAMN. – 2012. – №5-2. – P.31-33. (in Russian)
4. Zakharenkov V.V., Viblaya I.V., Oleshchenko A.M. Public health problems in the Siberian Federal district and the ways of their solution // Vestnik Rossiyskoy akademii Estestvennykh nauk. – 2011. – №13. – P.39. (in Russian)
5. Duplyakov D.V., Emelyanenko V.M., Sysuenkova E.V., et al. Prognostication of the Course of Stable Ischemic Heart Disease by Exercise Stress Echocardiography // Kardiologia. – 2004. – №10.

- P.19-25. (in Russian)
6. Panyov N.I., Sergeeva L.I., Korotenko O.Yu. Structural-Functional Myocardium Changes in Combination of Chronic Mechanic Bronchitis with Ischemic Heart Disease and Arterial Hypertension // Byulleten' Sibirskogo Otdelenia RAMN. – 2008. – №5. – P.127-133. (in Russian)
7. Panev N.I., Korotenko O.Yu., Filimonov S.N., et al. Structural and functional changes in myocardium at rest and under exertional test in dust bronchitis patients having coronary heart disease and arterial hypertension // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2009. – №11. – P.43-48. (in Russian)
8. Fomenko D.V., Gorokhova L.G., Panev N.I., et al. Clinical and experimental researches of metabolic response of an organism to chronic exposure to coal dust // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2011. – №2. – P.15-21. (in Russian)
9. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., et al. Non-invasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // Circulation. – 1983. – Vol. 68. – P.302-309.
10. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension // Am. J. Cardiol. – 1983. – Vol. 51. – P.171-176.

Информация об авторах:

Панев Николай Иванович – руководитель отдела медицины труда, к.м.н., 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23, тел. (3843) 796659, e-mail: panevni@gmail.com; Коротенко Ольга Юрьевна – заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики клиники, к.м.н., e-mail: olgakorotenko@yandex.ru; Захаренков Василий Васильевич – директор, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, тел. (3843) 796987, e-mail: vasilij.zaharenkov@mail.ru; Панева Наталия Яковлевна – младший научный сотрудник лаборатории охраны здоровья работающего населения, тел. (3843) 796659, e-mail: panevni@gmail.com; Попова Елена Владимировна – аспирант, e-mail: popovpo@mail.ru; Корчагина Юлия Сергеевна – аспирант, тел. (3843) 796659, e-mail: korchagina.floreschamomillae@yandex.ru

Information About the Authors:

Panev Nikolay Ivanovich – head of the department for occupational medicine, candidate of medical sciences, 654041, Novokuznetsk, Kutuzov street, 23, phone (3843) 796659, e-mail: panevni@gmail.com; Korotenko Olga Yuryevna – head of the Department of functional and ultrasound diagnostics clinic, candidate of medical sciences, e-mail: olgakorotenko@yandex.ru; Zakharenkov Vasily Vasilievich – director, honored doctor of the Russian Federation, MD, Professor, e-mail: vasilij.zaharenkov@mail.ru; Paneva Natalia Yakovlevna – junior researcher, laboratory of health protection of the working population, e-mail: panevni@gmail.com; Popova Elena Vladimirovna. – graduate student, e-mail: popovpo@mail.ru; Korchagina Yuliya Sergeevna – graduate student, phone (3843) 796659, e-mail: korchagina.floreschamomillae@yandex.ru.

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И КОМПЕНСАТОРНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОГЕННЫМИ ОБМОРОКАМИ ПО ИЗМЕНЕНИЮ СПЕКТРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

Илья Дмитриевич Мартынов

(НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, Новокузнецк, директор – д.м.н., проф. В.В. Захаренков, лаборатория физиологии медленноволновых процессов, руководитель – д.м.н., проф. А.Н. Флейшман)

Резюме. В работе представлен анализ изменений спектральных показателей variability ритма сердца при выполнении активной ортостатической пробы у больных с нейрогенными обмороками. Обследовано 70 больных в возрасте от 14 до 60 лет. Отличительной чертой являлось снижение показателей LF и HF во время выполнения пробы более чем на 50% от исходных, что свидетельствует о вегетативной недостаточности. Более выраженное снижение HF обеспечивает относительное доминирование LF-показателей симпатической активности. Решающее значение для оценки компенсаторных возможностей имеет динамика показателя VLF. Исходные значения variability ритма сердца могут определять характер возникновения обморока.

Ключевые слова: нейрогенные обмороки, variability сердечного ритма, ортостатическая проба, вегетативная недостаточность, компенсаторные возможности.

THE ANALYSIS OF FEATURES OF AUTONOMIC REGULATION AND COMPENSATORY CAPACITIES IN ORTHOSTATIC LOAD IN THE PATIENTS WITH NEUROGENIC SYNCOPE ACCORDING TO THE CHANGES IN SPECTRAL PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY

I.D. Martynov

(Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases SB RAMS, Novokuznetsk, Russia)

Summary. The work presents the analysis of changes in spectral parameters of heart rate variability during an active orthostatic test in patients with neurogenic syncope. Surveyed 70 subjects aged 14 to 60 years old. A distinctive feature was the decline of Low Frequency and High Frequency indices during the test by more than 50% from the initial, which indicates autonomic failure. A greater loss of High Frequency provides relative dominance of Low Frequency indices of sympathetic activity. A crucial meaning for the evaluation of compensatory capacity has the dynamics of Very Low Frequency indices. The initial indices of heart rate variability can determine the nature of the origin of syncope.

Key words: neurogenic syncope, heart rate variability, orthostatic test, autonomic failure, compensatory capacities.

Распространенность синкопальных состояний, высокая вероятность их повторения и травмирования во время потери сознания, снижение качества жизни больных обуславливают необходимость определения патофизиологических механизмов, лежащих в основе возникновения обмороков, а также оценки компенсаторных возможностей регуляции гемодинамики для выбора тактики лечения и мер профилактики. Согласно популяционным исследованиям, вазовагальные обмороки являются наиболее частым вариантом кратковременной потери сознания. Обращает на себя внимание тот факт, что в 20% случаев причина обморока не была выявлена [10].

Спектральный анализ variability ритма сердца (ВРС) представляет собой современный инструментальный метод, позволяющий дать интегративную количественную оценку вегетативной регуляции в различных функциональных состояниях.

Проводимые исследования variability ритма сердца в ходе тилт-теста не позволяют говорить об однонаправленности вегетативных сдвигов: в некоторых работах показано увеличение симпатического тонуса перед потерей сознания, в то время как в других отмечена выраженная индивидуальность ответа [6,8]. В большинстве исследований применялся пассивный ортостаз, тогда как активная ортостатическая проба является более физиологичной, не требует дополнительного оборудования.

Цель исследования – определение характерных изменений спектральных показателей variability ритма сердца при выполнении активной ортостатической пробы у больных с нейрогенными обмороками, их патофизиологическая интерпретация.

Материалы и методы

Проанализированы результаты обследования 70

больных с нейрогенными обмороками в возрасте от 14 до 60 лет, обращавшихся за консультативной помощью в центр вегетативных нарушений «Нейромед» клиники ФГБУ «НИИ КППГЗ» СО РАМН (г. Новокузнецк), а также 32 практически здоровых человек аналогичного возраста, не имевших обмороков в анамнезе, которые составили контрольную группу. Всем обследуемым проведено обследование, включающее клинику-анамнестический анализ данных, реоэнцефало- и электроэнцефалографию, осуществлено консультирование у невролога. ЭКГ, при необходимости холтеровское мониторирование позволяли исключить аритмии как причину обмороков. Критерием включения в исследование являлась постановка диагноза нейрогенных обмороков согласно критериям Европейского общества кардиологов (ESC, 2009) [9]. Критерии исключения – физическая неспособность больного самостоятельно выполнить тест; отсутствие синусового ритма, частая экстрасистолия, а также синоаурикулярные или атриовентрикулярные блокады высокой степени во время проведения тестов; наличие искусственного водителя ритма сердца, прием бета-адреноблокаторов (снижают точность и чувствительность методики), эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме. Работа одобрена локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Выполнялась запись кардиоритма во II стандартном отведении при помощи электрокардиографа «Нейрософт-Полиспектр 8Е» (ООО «Нейрософт», г. Иваново), с последующей спектральной обработкой коротких пятиминутных участков методом быстрого преобразования Фурье и выделением волн в частотных диапазонах: Very Low Frequency (VLF) в диапазоне 0,004-0,08 Гц, очень низкочастотные колебания, Low Frequency (LF) в диапазоне 0,09-0,16 Гц, низкочастотные колебания, и высокочастотные колебания High Frequency (HF) в диапазоне 0,17-0,5 Гц на этапах выполнения пациентом

активной ортостатической пробы. Использовались значения максимальной амплитуды спектральных пиков (абсолютные единицы спектральной плотности мощности, $mc^2/Гц$). Диапазон HF-колебаний с длиной волны около 4 с отражает активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, десятисекундные колебания LF связаны с симпатическим вазомоторным влиянием, околominутные колебания VLF – многокомпонентный показатель с нелинейными характеристиками, имеет важное прогностическое значение [3]. В качестве дополнительных сведений вносились данные об артериальном давлении и частоте сердечных сокращений в начале и в конце каждого этапа.

Сравнивали изменения спектральных показателей ВРС с вычислением разницы между двумя значениями показателя (в горизонтальном положении и после перехода в вертикальное положение) в виде процентного отношения (П). Расчет П спектральных показателей ВРС проводили по формуле: $P=100 \times (A2-A1)/A1$, где A1 – значение показателя спектрального анализа ВРС в исходном горизонтальном положении, A2 – после перехода в вертикальное положение.

Все экспериментальные данные исследования были обработаны с использованием программы MS Excel 2003 и статистического пакета BIOSTAT 4.03. Определение значимости различий полученных данных (p) в сравниваемых группах проведено с применением Z-критерия (так как использовались расчетные данные, распределение признака отличалось от нормального), для анализа качественных признаков использовался хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У обследуемых из контрольной группы при выполнении активной ортостатической пробы отмечался закономерный рост низкочастотной составляющей вариабельности ритма сердца, отражающей активность симпатического отдела ВНС, на фоне сохраняющегося влияния парасимпатического отдела (HF). Отмечалось умеренное повышение VLF. В таблице 1 суммированы данные в группах больных с обмороками и здоровых по динамике спектральных показателей при ортостатической нагрузке.

Таблица 1

Динамика спектральных показателей ВРС при выполнении активной ортостатической пробы в группе больных с нейрогенными обмороками и контрольной группе, %

Динамика показателей	Группа больных с нейрогенными обмороками (n=70)	Контрольная группа (n=32)
VLF	- 44,7 (-35,8; - 58)	+ 70,6 (38,4; 90,6)
LF	- 53,1 (-35,6; -79,8)	+ 22,3 (16,9; 40,5)
HF	- 90,2 (-81,5; -97)	- 15,4 (-3,2; -39,1)

Примечание: данные представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Различия динамики спектральных показателей ВРС при выполнении активной ортостатической пробы в группах больных с нейрогенными обмороками и контрольной значимы по Z-критерию ($p < 0,03$).

В группе больных с нейрогенными обмороками во время выполнения пробы наблюдалось выраженное, более чем на 50% от исходных в положении лежа, снижение показателей LF и HF. Мы расцениваем данный феномен как проявление вегетативной недостаточности. Это функциональное нарушение вегетативной регуляции, характеризующееся, в первую очередь, дефицитом адренергических влияний, и приводит к неполноценной вазоконстрикции. Описано большое количество форм вегетативной недостаточности как идиопатических, так и возникающих на фоне обменных, эндокринных нарушений, при токсическом повреждении перифери-

ческих нервов [4]. Вероятность возникновения ортостатической гипотензии зависит от целого ряда факторов: возраста, приема различных лекарственных средств, питьевого и температурного режима, времени суток, степени физического и эмоционального напряжения, целого ряда заболеваний. Ортостатическая гипотензия носит преходящий характер; результаты ортостатической пробы могут быть нормальными и диагноз остается предположительным, основанным на данных анамнеза и исключении других причин потери сознания. Наличие в анамнезе больного данных о нарушении мочеиспускания, дефекации и потоотделения, запорах, эректильной дисфункции должно навести на мысль о вегетативной недостаточности.

Таким образом, именно вегетативная недостаточность лежит в основе возникновения нейрогенных обмороков. В патологических условиях нарушается адекватность вегетативной регуляции. При ортостатических нагрузках неспособность обеспечить венозный возврат к сердцу провоцирует патологический кардиоваскулярный рефлекс: барорефлекс обеспечивает симпатическую активацию, приводя к форсированному сокращению желудочков и раздражению механорецепторов в стенке левого желудочка. В ответ на фоне уменьшения объема наполнения левого желудочка тормозится активность симпатической системы и активируется блуждающий нерв, возникают гипотензия и брадикардия [2]. Возможность комбинации нейрогенных и ортостатических расстройств отмечалась ранее [1]. В патологический механизм по типу цепной реакции вовлекаются вначале периферические, а затем сегментарные и надсегментарные вегетативные образования. Вегетативный рефлекс способен вызывать диффузные многоэтапные реакции, в дальнейшем образаясь разнообразными, подвижными проявлениями. При этом клинически сложная игра автономных регуляторных механизмов затрудняет выделение первичного рефлекторного механизма.

Найденные нами изменения широко распространены среди больных с нейрогенными обмороками, это обуславливает важность определения компенсаторных механизмов регуляции гемодинамики. Поддерживать адекватную перфузию головного мозга позволяет местный метаболический и биохимический контроль, обеспечивающий церебральную вазодилатацию, индуцированное барорефлексом изменение показателей гемодинамики, а также нейрогуморальная регуляция внутрисосудистого объема [5]. В зависимости от скорости развития компенсаторных процессов все механизмы регуляции гемодинамики можно разделить на кратковременные и длительного действия. Кратковременные преимущественно обеспечиваются вегетативными рефлексами, в частности барорефлексом, но при постоянном раздражении, что имеет место у больных с вегетативной недостаточностью, они либо полностью ослабевают, либо исчезают. Более длительно, требуются минуты, протекает релаксация стенок сосудов, активация ренин-ангиотензиновой системы.

Важное значение имеет показатель VLF спектра ВРС для оценки адаптационных возможностей [7]. В ранее проводимых исследованиях выявлена взаимосвязь околоминутных колебаний VLF с концентрацией ренина и ангиотензина в плазме крови, играющих основную роль в поддержании сосудистого тонуса у больных с вегетативной недостаточностью [4]. Снижение VLF во время ортостатической пробы свидетельствует о недостаточной активности ренин-ангиотензиновой системы, при этом увеличивается вероятность повторения обмороков. Метаболическое значение колебаний очень низкой частоты может служить маркером возможностей ауторегуляции церебральных сосудов. Снижение показателя VLF может свидетельствовать о том, что вазодилатация становится неадекватной для поддержания артериального кровотока. В исследовании при снижении показателя VLF во время выполнения пробы у больных

возникал синдром постуральной тахикардии – учащение частоты сердечных сокращений более чем на 20 при перемещении в вертикальное положение. При повышении показателя VLF либо незначительных колебаниях значимых изменений ЧСС и АД не наблюдалось.

Обращает на себя внимание выраженное, более чем на 80% от исходных, снижение показателя HF, свидетельствующее об уменьшении парасимпатической активности. Парасимпатическое влияние на тонус сосудов незначительно, в то время как снижение постоянного тонического воздействия вагуса на сердце позволяет реализовать его резервные возможности за счет увеличения ЧСС. Кроме того, более выраженное снижение HF-показателей обеспечивает относительное доминирование LF-колебаний, отражающих симпатическое влияние. Таким образом, реципрокность симпато-вагальных отношений у больных с нейрогенными обмороками проявляется одновременно более выраженным снижением парасимпатической активности при ортостатических нагрузках.

Прогностическое значение имел исходный уровень показателей ВРС. Низкие показатели вариабельности, согласно разработанной А.Н. Флейшманом классификации, характерны для энергодефицитного состояния [7]. Адаптация относится к важнейшим процессам, осуществляемым на клеточном уровне. В энергетической основе процессов адаптации лежит универсальный источник энергии АТФ. Накопление энергии происходит в митохондриях в результате обмена веществ, а любые активирующие сигналы вызывают активацию генетического аппарата клетки в органах и тканях, осуществляющих адаптацию.

Низкие показатели ВРС характерны для лиц пожилого возраста и больных с хроническими соматическими заболеваниями, в исследовании наблюдались преимущественно у больных с многократными вазовагальными обмороками в анамнезе.

Риск несостоятельности ауторегуляторных механизмов поддержания сосудистого тонуса значительно выше у пожилых людей и в случае хронического течения соматических заболеваний. Старение само по себе сопровождается уменьшением мозгового кровотока. При наличии же артериальных стенозов, препятствующих мозговому кровотоку, даже незначительная артериальная гипотензия способна привести к нарушению сознания. Это же относится к больным с длительно протекающей артериальной гипертензией, у которых происходит постепенное смещение диапазона ауторегуляции мозгового кровотока в сторону больших величин артериального давления. При сахарном диабете нарушается чувствительность барорецепторов. Снижение вари-

бельности ритма сердца у больных с сахарным диабетом может быть связано с полинейропатией, повреждением вегетативных волокон, иннервирующих сердце, также увеличивая риск вазовагальных обмороков.

Повышение спектральных показателей характерно для гипердаптивного состояния, свидетельствует о напряжении регуляторных механизмов. В исследовании гипердаптивное состояние наблюдалось у больных преимущественного молодого возраста, обмороки в этом случае были ситуационно обусловленными (при эмоциональном напряжении, виде крови, медицинских манипуляциях, мочеиспускании, висцеральных болях). Типичные клинко-волновые синдромы, их распространенность среди больных с различными типами нейрогенных обмороков представлены в таблице 2.

Таблица 2

Клинко-волновые синдромы при различных типах нейрогенных обмороков, количество больных

Клинко-волновые синдромы	Ситуационные обмороки, количество больных	Вазовагальные обмороки, количество больных
Гипердаптивный	16	2
Энергодефицитный	0	24
Барорецепторной дисфункции	13	15

Примечание: проверка различия групп больных с ситуационными и вазовагальными обмороками по исходным клинко-волновым синдромам с помощью критерия хи-квадрата показала значимость различия между группами ($p < 0,001$).

Устойчивое доминирование низкочастотного компонента LF, его значительное увеличение во время пробы с гипервентиляцией характерно для синдрома барорецепторной дисфункции. Среди больных с нейрогенными обмороками барорецепторные нарушения часто определялись во всех возрастных группах.

Вегетативные реакции при повышении давления в каротидном синусе, давлении на глазные яблоки, стимуляции рецепторов верхних дыхательных путей, а также гипоксии обуславливаются вагусными влияниями. Тонус сердечных нейронов блуждающего нерва в существенной мере зависит от афферентации с барорецепторов, импульсация с которых направляется в продолговатый мозг, активируя дорсальное ядро блуждающего нерва. Вагус-опосредованная брадикардия сочетается с торможением сосудосуживающего центра, снижением симпатического тонуса сосудов и их дилатацией.

Вероятно, показатель LF при синдроме барорецепторной дисфункции отражает напряженность афферентной импульсации с барорецепторов. У больных молодого возраста избыточная афферентация сопровождается снижением артериального давления; в дальнейшем снижение барорецепторной чувствительности приводит к раннему возникновению артериальной гипертензии. Нарушение барорецепции не позволяет обеспечить быстрый вегетативный ответ при ортостатических нагрузках, увеличивая вероятность возникновения обморока.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богачев М.И., Киреев И.С., Нифонтов И.М., Пыко С.А. Новый подход к дифференциальному диагнозу синкопальных состояний // Вестник аритмологии. – 2008. – Т. 52. №52. – С.50-56.
2. Дупляков Д.В., Головина Г.А., Гаврилова Е.А. Спорные вопросы патогенеза нейромедиаторных синкопов // Вестник аритмологии. – 2008. – Т. 51. №51. – С.44-49.
3. Киселев А.Р., Гриднев В.И. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7. №1. – С.34-39.
4. Меркулов Ю.А., Калашников А.А., Пятков А.А. и др. Кардиоваскулярные проявления вегетативной полинейропатии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – Т. 111. №9. – С.77-79.
5. Синкопальные состояния в клинической практике / Под ред. С.Б. Шутова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2009. – 336 с.
6. Тюрина Т.В. Вариабельность сердечного ритма у больных с кардиоингибиторными и вазодепрессорными нейрогенными обмороками // Вестник аритмологии. – 2004. – №35 (прил.). – С.70-72.
7. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. – Новосибирск, 2009. – 194 с.
8. Furlan R., Piazza S., Dell'Orto S., et al. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P.1756-1761.
9. Moya A., Sutton R., Ammirati F. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P.2631-2671.
10. Soteriades E.S., Evans J.C., Larson M.G., et al. Incidence and prognosis of syncope // N. Eng. J. Med. – 2002. – Vol. 347. №12. – P.878-885.

REFERENCES

1. Bogachev M.I., Kireenkov I.S., Nifontov I.M., Pyko S.A. A new approach to differential diagnostics of syncope // Vestnik aritmologii. – 2008. – Vol. 52. №52. – P.50-56. (in Russian)
2. Duplyakov D.V., Golovina G.A., Gavrilova E.A. Controversial aspects of pathogeny of neuromediator syncope // Vestnik aritmologii. – 2008. – Vol. 51. №51. – P.44-49. (in Russian)
3. Kiselev A.R., Gridnev V.I. Oscillatory processes in autonomic regulation of cardiovascular system (review) // Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. – 2011. – Vol. 7. №1. – P.34-39. (in Russian)
4. Merkulov Iu.A., Kalashnikov A.A., Piatkov A.A., et al. Cardiovascular presentations of autonomous polyneuropathy // Zhurnal nevrologii i psichiatrii. – 2011. – Vol. 111. №9. – P.77-79. (in Russian)
5. Syncopal states in clinical practice / Ed. S.B. Shutov. – Sankt-Peterburg: ALBI-SPb., 2009. – 336 p.
6. Tyurina T.V. Heart rate variability in patients with cardioinhibitory and vasodepressor neurogenic syncope // Vestnik aritmologii. – 2004. – №35 (supl.). – P.70-72. (in Russian)
7. Fleishman A.N. Heart rate variability and slow hemodynamic oscillations: Nonlinear phenomena in clinical practice. – Novosibirsk, 2009. – 194 p. (in Russian)
8. Furlan R., Piazza S., Dell'Orto S., et al. Cardiac autonomic patterns preceding occasional vasovagal reactions in healthy humans // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P.1756-1761.
9. Moya A., Sutton R., Ammirati F. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P.2631-2671.
10. Soteriades E.S., Evans J.C., Larson M.G., et al. Incidence and prognosis of syncope // N. Eng. J. Med. – 2002. – Vol. 347. №12. – P.878-885.

Информация об авторах:

Мартынов Илья Дмитриевич – аспирант, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23, ФГБУ «НИИ КППГПЗ» СО РАМН, лаборатория физиологии медленноволновых процессов, тел. (3843)796-614, e-mail: mart-nov@yandex.ru

Information About the Authors:

Martynov Ilya Dmitrievich – graduate student, 654041, Novokuznetsk, Kutuzov street, 23, FSBI "Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases" SB RAMS, laboratory for physiology of slow-wave processes, phone (3843)796614, e-mail: mart-nov@yandex.ru

© ВЯТКИН В.А., БУТОЛИН Е.Г., ДАНИЛОВА О.В., САВИНОВА Н.В. – 2014
УДК 616.379 – 008.64: 612.015.39: 611.018.4: 611.08

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА 1-ГО ТИПА В ГУБЧАТОЙ И КОМПАКТНОЙ КОСТНОЙ ТКАНИ У КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

Василий Алексеевич Вяткин, Евгений Германович Бутолин,

Ольга Владимировна Данилова, Наталья Вячеславовна Савинова

(Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, ректор – д.м.н., проф. Н.С. Стрелков, кафедра биохимии, зав. – д.м.н., проф. Е.Г. Бутолин)

Резюме. Проведено исследование метаболизма коллагена 1-го типа в компактной и трабекулярной кости у 48 крыс на 14 и 28 дни с момента моделирования аллоксанового диабета с применением твердофазного метода ИФА. С помощью специфического маркера образования данного биополимера (PINP) установлено снижение уровня синтеза коллагена на 47,61% в губчатой костной ткани по сравнению с контролем ($p=0,01$), а также обнаружено появление в гомогенатах компактной и губчатой костной ткани маркера резорбции кости бета-кросс-лапс (β -CrossLaps).

Ключевые слова: диабетическая остеопатия, аминотерминальный пропептид проколлагена 1-го типа, карбокси-терминальный телопептид коллагена 1-го типа, бета-кросс-лапс.

CHARACTERISTICS OF 1ST TYPE COLLAGEN METABOLISM IN THE SPONGY AND COMPACT BONE IN RATS WITH ALLOXAN-INDUCED DIABETES

V.A. Vyatkin, E.G. Butolin, O.V. Danilova, N.V. Savinova
(Izhevsk State Medical Academy, Russia)

Summary. The study of 1st type collagen metabolism in spongy and compact bone have been performed in 48 rats with alloxan-induced diabetes on 14 and 28 days using ELISA. Decrease of collagen type 1 biosynthesis by 47,61% in trabecular bone compared to control ($p=0,01$) has been established via specific marker synthesis of this biopolymer (PINP), and also β -CrossLaps as a marker of bone resorption has been detected in homogenate of spongy and compact bone.

Key words: diabetic osteopathy, procollagen I N-terminal propeptide, C-terminal telopeptide of type I collagen, β -CrossLaps.

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефекта секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов [3].

Очевидна высокая социально-экономическая значимость этого заболевания: уровень инвалидизации больных, несмотря на высокое качество используемых при лечении СД препаратов и создание системы диабетологической помощи, существенно не снижается [15], при этом основная тяжесть прямых расходов, направлен-

ных на борьбу с СД, приходится на расходы, связанные с развитием его осложнений [4].

Диабетическая остеопатия является одним из хронических осложнений сахарного диабета [20] и может проявляться от умеренно выраженного остеопороза до спонтанных переломов трубчатых костей [8]. Патологические механизмы развития диабетической остеопатии у больных с СД до конца не изучены [7], однако, в патогенезе развития данного осложнения установлено следующее: снижение выработки остеобластами коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации, вызванное абсолютным дефицитом инсулина; сни-

жение стимуляции остеобластов, опосредованное через инсулиноподобные факторы роста (ИФР); усиление резорбции костной ткани остеокластами, вызванное накоплением продуктов гликозилирования по причине хронического прямого влияния высоких концентраций глюкозы [5]. Показано, что у больных СД значительно снижен синтез коллагена, усилено выделение с мочой пиридинолина, дезоксипиридинолина (производные поперечных волокон коллагена, специфичные для костей и хрящевой ткани) и гидроксипролина (производное пролина, вещество, почти исключительно содержащееся в коллагене). Однако необходимо учесть, что гидроксипролин образуется при распаде коллагена, локализуясь в различных тканях, а не только в костной, поэтому изменение уровня данного показателя следует рассматривать как косвенный признак развития каких-либо изменений в костях.

Кость – это непрерывно обновляемая ткань и в костной ткани непрерывно сосуществуют два основных процесса: резорбция и формирование ткани. Ряд веществ, связанных с этими процессами, рассматриваются как маркёры костного метаболизма [1]. По отношению к основному органическому компоненту костной ткани – коллагену I-го типа, помимо перечисленных выше, относятся следующие вещества-аналиты: аминок- и карбокситерминальный пропептиды проколлагена I типа (P1NP и P1CP соответственно, маркёры формирования кости) [10,17], аминок- и карбокситерминальный телопептиды коллагена I-го типа, связанных с поперечными сшивками (NTX и S-CTX (β -CrossLaps – β -isomerized carboxy-terminal cross-linking region of collagen type 1) соответственно, маркёры резорбции костной ткани) [17,21]. Уровень указанных маркёров в диагностических целях определяется в крови различными иммунохимическими методами.

Ввиду опасности развития малообратимых осложнений в костной ткани, очевидна необходимость дальнейшего изучения патогенетических феноменов остеопатических процессов при СД, что возможно благодаря экспериментальным моделям этого заболевания.

Моделирование СД у лабораторных животных проводят с помощью разнообразных методик, в числе которых широкое применение получила аллоксановая модель. Многочисленными исследованиями установлено, что введение крысам аллоксана вызывает состояние, сходное по проявлениям с инсулинзависимым СД, а именно: вызывает развитие стойкой гипергликемии и гипоинсулинемии [22,23].

Цель работы: выявление особенностей обмена коллагена I-го типа в губчатой и компактной костной ткани у крыс с аллоксановым диабетом.

Материалы и методы

Эксперимент проведён на 48 беспородных белых крысах-самцах массой 180-220г, с соблюдением принципов гуманного обращения с животными, изложенных в Хельсинской декларации (2000). Животных содержали на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и корму.

Исследовали 2 группы животных. Контрольную группу составили 10 интактных крыс, которым однократно ввели 0,5 мл 0,9% раствора хлорида натрия. У животных опытной группы (38 крыс) моделировали сахарный диабет путём однократного подкожного введения аллоксана тетрагидрата («Sigma-Aldrich, США») в дозе 170 мг/кг массы тела животного [9]. Летальность в ходе эксперимента составила 42%. Воспроизведение диабета контролировали по совокупности показателей: содержанию глюкозы в плазме крови глюкозооксидазным методом («Ольвекс Диагностикум») и уровню гликозилированного гемоглобина в цельной крови (тест-система «NuscoCard-HbA_{1c}» на рефлектометре «NuscoCard Reader II»). Животных выводили из эксперимента под кратковременным эфирным наркозом на 14 и 28 дни.

В гомогенатах диафиза бедренной кости (компактная костная ткань) и тела 2-го поясничного позвонка (губчатая костная ткань) определяли: количество суммарного коллагена (СК) [14], P1NP (ИФА, ELISA; Cloud-Clone Corp., США), β -CrossLaps (ИФА, ELISA; IDS SERUM CrossLaps[®], Великобритания) и величину коллагенолитической активности (КА) по E. Schalinatus в модификации П.Н. Шараева [18,19]. Количество СК выражали в миллимоляр гидроксипролина на 1 кг сухой массы ткани (ммоль/кг), P1NP и β -CrossLaps – в пикограмм на 1 мл надосадка гомогената (пг/мл), КА – в микромоляр гидроксипролина на 1 г белка в час (мкмоль/г*ч).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 фирмы Stat Soft. В группах выборки определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (25%; 75%). Статистическую значимость различий между группами оценивали по U-критерию Уилкоксона-Манна-Уитни с критическим уровнем 0,05.

Результаты и обсуждение

Введение аллоксана животным вызвало развитие гипергликемии и увеличение уровня гликозилированного гемоглобина. Так, к 14 дню эксперимента содержание глюкозы и гликозилированного гемоглобина выросли на 89,73% (p=0,0004) и 25,3% (p=0,0006) соответственно, к 28 дню исследования эти же показатели составляли 152,13% (p=0,0001) и 148,78% (p=0,001) соответственно, что позволяет предположить о развитии диабета у экспериментальных животных.

Состояние обмена коллагена определяется процессами синтеза и распада данного белка. На превалирование синтетических процессов в костной ткани указывает увеличение содержания СК [13] и уровня P1NP [10,17]. Интенсивность катаболизма характеризуется повышением концентрации β -CrossLaps [17,21], уровня КА [2] и снижением СК.

К 14 дню исследования в диафизе бедренной кости и теле 2-го поясничного позвонка уровень маркёра резорбции β -CrossLaps вырос с 0 до 23,2 пг/мл (p=0,0001) и от 0 до 62,25 пг/мл (p=0,008) соответственно, по сравнению с контролем, снижаясь до 17,5 пг/мл (p=0,00004) и 32,5 пг/мл (p=0,00002) к 28 дню эксперимента. На 28 день аллоксанового диабета выявлено увеличение уровня КА от 0 до 0,5508 мкмоль/г*ч (p=0,0004) в компактной кости и с 0 до 0,1695 мкмоль/г*ч – в губчатой костной ткани (p=0,00004) при отсутствии значимых различий показателя СК по сравнению с контролем (табл. 1).

Изменения уровня P1NP носят весьма неоднозначный характер. На 14 день диабета отмечен значительный рост данного показателя на 405,2 пг/мл (p=0,0003) в компактной кости и на 235,1 пг/мл (p=0,0004) в трабекулярной кости, при этом СК увеличился на 9,61% (p=0,04) и 16,81% (p=0,03) соответственно типу костной ткани, с последующим возвратом к исходному уровню на 28 день. В теле 2-го поясничного позвонка отмечается снижение уровня маркёра формирования костной ткани P1NP на 47,61% (p=0,01) по сравнению с контролем, причём существенных различий с контролем, в компактной кости по данному показателю не выявлено, что объясняется более активными процессами костного метаболизма в трабекулярной кости [6].

Наблюдаемые феномены можно объяснить следующим образом. В патогенезе поражения костной ткани при СД существенную роль играет избыток глюкокортикоидных гормонов [16]. Глюкокортикоиды усиливают костную резорбцию, что приводит к снижению костной массы [12]. Этим можно объяснить увеличение содержания β -CrossLaps на 14 и 28 дни наблюдения.

С другой стороны, по данным литературы, глюкокортикоиды снижают всасывание кальция в кишечнике [11]. При этом наблюдается снижение синтеза кальций-связывающего белка, дефицит витамина D и ускоренное разрушение в слизистой рецепторных зон к кальцитри-

Показатели обмена коллагена у крыс с аллоксановым диабетом, Ме [25%; 75%]

Показатель	Тип костной ткани	Контроль (n=10)	Аллоксановый диабет, 14 день (n=8)	Аллоксановый диабет, 28 день (n=11)
β-CrossLaps (пг/мл)	комп.	0 [0; 0]	23,2 [10,35; 29,6] p***=0,0001	17,5 [13,8; 20,5] p***=0,00004
	губч.	0 [0; 0]	62,25 [2,6; 134,3] p**=0,008	32,5 [26,4; 42] p***=0,00002
P1NP (пг/мл)	комп.	0 [0; 29,7]	405,2 [266,3; 531,7] p***=0,0003	23,5 [20,4; 50]
	губч.	30,5 [20,5; 41]	265,6 [151,6; 408,2] p***=0,0004	15,98 [3; 27,4] p*=0,01
СК (ммоль/кг)	комп.	118,99 [102,54; 122,6]	130,43 [122,2; 163,86] p*=0,04	123,57 [105,26; 139,8]
	губч.	102,54 [91,53; 121,5]	119,78 [115,21; 137,3] p*=0,03	101,65 [91,53; 114,41]
КА (мкмоль/г*ч)	комп.	0 [0; 0,15]	0 [0; 0,1216]	0,5508 [0,2358; 0,6356] p***=0,0004
	губч.	0 [0; 0,12]	0 [0; 0,1258]	0,1695 [0,1356; 0,4238] p**=0,005

Примечание: комп. – компактная костная ткань; губч. – губчатая костная ткань; p – статистическая значимость различий с контролем.

олу [11]. Дефицит витамина D, приводящий к рахиту, вызывает у крыс увеличение числа остеобластов и ускорение синтеза коллагена остеобластами [14]. Последнее является вероятным подтверждением увеличения СК к 14 дню диабета.

Угнетение анаболических процессов к 28 дню опы-

та, видимое по снижению уровня P1NP % на 47,61% (p=0,01), может объясняться пониженным образованием инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I) [20], что опосредовано гипoinsулинемией, наблюдающейся при аллоксановом диабете [13,22,23].

Таким образом, индукция аллоксаном диабета вызывает интенсификацию костного метаболизма и приводит к 1) активации процессов распада коллагена I-го типа в компактной и губчатой костной ткани на 14 и 28 день наблюдения; 2) ускорению процессов синтеза в трабекулярной и компактной кости на 14 день опыта, сменяющемуся угнетением анаболизма в губчатой костной ткани к 28 дню эксперимента; 3) преобладанию анаболических процессов над процессами распада коллагена на 14 день наблюдения как в компактной, так и в трабекулярной кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гречишкин А.К., Свешников А.А. Минеральная плотность костной ткани у больных с диабетическими поражениями нижних конечностей (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2009. – №1. – С.121-127.
2. Данилова О.В. Обмен коллагена костной ткани крыс при воздействии преднизолоном в условиях экспериментального диабета: Дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 2010. – 144 с.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 344 с.
4. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Экономические проблемы сахарного диабета в России // Сахарный диабет. – 2000. – №3. – С.56-58.
5. Жолдошбеков Е.Ж., Жолдошев Б.Н., Мадумаров М.Г. Костно-суставные изменения при сахарном диабете // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2010. – Т. 10. №7. – С.133-136.
6. Камиллов Ф.Х., Минасов Б.Ш., Кулавский В.А., и др. Остеопороз. Патогенез, патохимия, принципы диагностики, лечения и профилактики (курс лекций). – Уфа, 2005. – 136 с.
7. Мануленко В.В., Шишкин А.Н., Мазуренко С.О. Клинические особенности развития остеопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. «Медицина». – 2009. – №2. – С.7-13.
8. Мкртумян А.М., Хасанова Э.Р., Балаболкин М.И. Коррекция нарушения костного метаболизма и фосфорно-кальциевого обмена при диабетической остеопении // Сахарный диабет. – 2000. – №2. – С.17-21.
9. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. Количественная оценка чувствительности экспериментальных животных к диабетогенному действию аллоксана // Проблемы эндокринологии. – 1987. – №4. – С.65-68.
10. Побел Е.А., Бенгус Л.М., Дедух Н.В. Маркеры костного метаболизма при переломах длинных костей // Остеопороз и остеопатия. – 2012. – №2. – С.25-32.
11. Поровознюк В.В., Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта. – Киев, 2004. – 446 с.
12. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. –

524 с.

13. Савинова Н.В., Переведенцева С.Е. Влияние хронического стресса на изменение фракционного состава коллагена костной ткани крыс с аллоксановым диабетом // Сборник научных статей, посвященный 70-летию кафедры биохимии ГОУ ВПО ИГМА. – Ижевск, 2005. – С.141-145.
14. Слущкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически изменённой соединительной ткани. – Ленинград: Медицина, 1969. – 376 с.
15. Сунцов Ю.И., Маслова О.В., Дедов И.И. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным // Проблемы эндокринологии. – 2010. – №1. – С.3-8.
16. Ткач С.Н., Щербак А.В. Поражение костно-суставной системы при сахарном диабете // Клиническая медицина. – 1986. – №5. – С.21-26.
17. Торощова Н.В., Никитинская О.А. Прогноз эффективности терапии с помощью биохимических маркеров костного метаболизма // Украинский ревматологический журнал. – 2011. – Т. 3. №45. – С.35-38.
18. Шараев П.Н., Иванов В.Г., Толстоуцкая Т.О., и др. Методы лабораторных исследований биополимеров соединительной ткани: учебное пособие. – Ижевск, 2009. – 44 с.
19. Шараев П.Н., Кильдиярова Р.Р., Стрелков Н.С. Соединительная ткань в детском возрасте. – Ижевск: ИГМА, 2009. – 142 с.
20. Шишкин А.Н., Мануленко В.Н. Диабетическая остеопатия // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. «Медицина». – 2008. – №3. – С.70-79.
21. Gerdhem P., Ivaska K.K., Alatalo S.L., et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women // J. Bone Miner Res. – 2004. – Vol.19. №3. – P.386-393. doi: 10.1359/JBMR.0301244.
22. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51. №2. – P.216-226.
23. Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas // Physiol. Res. – 2001. – Vol. 50. – P.536-546.

REFERENCES

1. Grechishkin A.K., Sveshnikov A.A. Mineral density of bone tissue in patients with lower limb diabetic involvement (review of literature) // Geniy ortopedii. – 2009. – №1. – P.121-127. (in

Russian)

2. Danilova O.V. Metabolism of collagen of bone tissue in rats with experimental diabetes at exposure prednisolone: thesis ...

Ph.D. – Ufa, 2010. – 144 p.

3. *Dedov I.I., Shestakova M.V.* Diabetes mellitus and arterial hypertension. – M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006. – 344 p. (in Russian)

4. *Dedov I.I., Sunstov Yu.I., Kudryakova S.V.* Economic problems of diabetes mellitus in Russia // *Sakharnyy diabet.* – 2000. – №3. – P.56-58. (in Russian)

5. *Zholdosbekov E.Zh., Zholdoshev B.N., Madumarov M.G.* Osteoarticular changes during diabetes mellitus // *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta.* – 2010. – Vol. 10. №7. – P.133-136. (in Russian)

6. *Kamilov F.Kh., Minasov B.Sh., Kulavskiy V.A., et al.* Osteoporosis. Pathogenesis, pathohimiya, principles of diagnosis, treatment and prevention (lectures). – Ufa, 2005. – 136 p. (in Russian)

7. *Manulenko V.V., Shishkin A.N., Mazurenko S.O.* Clinical features of osteopathy development of patients with diabetes mellitus type 2 // *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Series 11. «Medicina».* – 2009. – №2. – P.7-13. (in Russian)

8. *Mkrtyumyan A.M., Khasanova E.R., Balabolkin M.I.* Correction of impaired bone metabolism and calcium-phosphorus metabolism in diabetic osteopenia // *Sakharnyy diabet.* – 2000. – №2. – P.17-21. (in Russian)

9. *Palchikova N.A., Selyatitskaya V.G., Shorin Yu.P.* Quantitative characteristic of the sensitivity of the experimental animals to the diabetogenic action of alloxan // *Problemy endokrinologii.* – 1987. – №4. – P.65-68. (in Russian)

10. *Pobel E.A., Bengus L.M., Dedukh N.V.* Markers of bone metabolism in long bone's adhesion // *Osteoporoz i osteopatii.* – 2012. – №2. – P.25-32. (in Russian)

11. *Porovoznyuk V.V., Mazur I.P.* Skeletal system and periodontal disease. – Kiev, 2004. – 446 p. (in Russian)

12. Guidelines for osteoporosis / Pod red. L.I. Benevolensky. – M.: Binom. Laboratoriya znaniy, 2003. – 524 p. (in Russian)

13. *Savinova N.V., Perevedentseva S.E.* Effect of chronic

stress on the change in the fractional composition of collagen in bone tissue in alloxan-induced rats // *Sbornik nauchnykh statey, posvyashchenny 70-letiyu kafedry biokhimii GOU VPO IGMA.* – Izhevsk, 2005. – P.141-145. (in Russian)

14. *Slutskiy L.I.* Biochemistry of normal and diseased connective tissue. – Leningrad: Meditsina, 1969. – 376 p. (in Russian)

15. *Sunstov Yu.I., Maslova O.V., Dedov I.I.* Screening for diabetic complications as a tool for the evaluation of medical and preventive aid to patients // *Problemy endokrinologii.* – 2010. – №1. – P.3-8. (in Russian)

16. *Tkach S.N., Shcherbak A.V.* Defeat osteoarticular system in patients with diabetes mellitus // *Klinicheskaya meditsina.* – 1986. – №5. – P.21-26. (in Russian)

17. *Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A.* Prediction efficiency of treatment using the biochemical markers of bone metabolism // *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal.* – 2011. – Vol.3. №45. – P.35-38. (in Russian)

18. *Sharaev P.N., Ivanov V.G., Tolstolutskaia T.O., et al.* Laboratory techniques biopolymers connective tissue: a tutorial. – Izhevsk, 2009. – 44 p. (in Russian)

19. *Sharaev P.N., Kil'diyarova R.R., Strelkov N.S.* Connective tissue in childhood. – Izhevsk: IGMA, 2009. – 142 p. (in Russian)

20. *Shishkin A.N., Manulenko V.V.* Diabetic osteopathy // *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. Series 11. «Medicina».* – 2008. – №3. – P.70-79. (in Russian)

21. *Gerdthem P., Ivaska K.K., Alatalo S.L., et al.* Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women // *J. Bone Miner Res.* – 2004. – Vol.19. №3. – P.386-393. doi: 10.1359/JBMR.0301244.

22. *Lenzen S.* The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51. №2. – P.216-226.

23. *Szkudelski T.* The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas // *Physiol. Res.* – 2001. – Vol. 50. – P.536-546.

Информация об авторах:

Вяткин Василий Алексеевич – аспирант кафедры биохимии, e-mail: vyatkinva@yandex.ru; Бутолин Евгений Германович – заведующий кафедрой биохимии, д.м.н., профессор, 426000, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281, ИГМА, учебно-лабораторный корпус, кафедра биохимии, тел. (3412) 658229, доб. 1438, e-mail: butolin@igma.udm.ru; Данилова Ольга Владимировна – старший преподаватель кафедры биохимии, к.м.н., e-mail: danilova-stlab@yandex.ru; Савинова Наталья Вячеславовна – старший преподаватель кафедры биохимии, к.м.н., e-mail: s89090519323@yandex.ru.

Information About the Authors:

Vyatkin Vasily Alekseevich – postgraduate student of the Department of Biochemistry, e-mail: vyatkinva@yandex.ru; Butolin Evgeniy Germanovich – Head of the Department of Biochemistry, M.D., professor, 426000, Udmurtia, Izhevsk, Communards str., 281, ISMA, teaching and laboratory building, Department of Biochemistry tel. (3412) 658229, addl. 1438, e-mail: butolin@igma.udm.ru; Danilova Olga Vladimirovna – Senior Lecturer, Department of Biochemistry, Ph.D., e-mail: danilova-stlab@yandex.ru; Savinova Natalya Vyacheslavovna – Senior Lecturer, Department of Biochemistry, Ph.D., e-mail: s89090519323@yandex.ru.

© ИШУТИНА Н.А., ДОРОФИЕНКО Н.Н. – 2014

УДК 577.111.15:616-053.31(618.36+578.825.12)

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР И СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Наталья Александровна Ишутина, Николай Николаевич Дорофиев

(Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, директор – член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.П. Колосов, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, зав. – акад. РАН, д.м.н., проф. М.Т. Луценко)

Резюме. С целью изучения липидного статуса крови пуповины новорожденных от матерей, перенесших в период гестации цитомегаловирусную инфекцию (титр антител IgG к цитомегаловирусу 1:1600), исследовано содержание общих липидов, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности у 42 новорожденных. Обнаружены существенные нарушения липидного метаболизма крови пуповины новорожденных, которые проявляются снижением концентрации общих липидов на 25%, общего холестерина – на 36%, холестерина липопротеидов низкой плотности – на 37% при одновременном увеличении концентрации триглицеридов – на 21%, холестерина липопротеидов высокой плотности – на 46%.

Ключевые слова: кровь пуповины, новорожденные, липиды, цитомегаловирусная инфекция.

LIPID COMPOSITION OF THE UMBILICAL CORD BLOOD OF THE NEWBORNS FROM MOTHERS WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

N.A. Ishutina, N.N. Dorofienko

(Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch of RAMS)

Summary. In order to study the lipid status of umbilical cord blood of the newborns from mothers who had experienced during gestation cytomegalovirus infection (IgG antibody titer to cytomegalovirus 1:1600) the content of total lipids, total cholesterol, triglycerides, cholesterol HDL and low density in 42 newborns have been studied. There has been revealed the substantial abnormality of lipid metabolism of neonatal umbilical cord blood, which exhibit by reduced total lipid concentration by 25%, total cholesterol by 36%, LDL cholesterol by 37% while increasing the concentration of triglycerides by 21%, cholesterol of high density lipoproteins by 46%.

Key words: cord blood, newborns, lipids, cytomegalovirus infection.

В настоящее время не вызывает сомнения важная роль липидов в поддержании гомеостаза при беременности. Нарушения их обмена определяют, насколько серьезными могут быть патологические сдвиги, происходящие в системе «мать-внутриродовые органы-плод» [5].

Комплексными исследованиями, проведенными в системе «мать-плод-новорожденный», установлено, что целый ряд экстрагенитальных заболеваний, оказывает неблагоприятное влияние на формирование липидного статуса крови детей [2,3,6,7,11]. Исследования, проведенные нами ранее, показали, что беременность, протекающая на фоне вирусных инфекций, сопровождается дислипидемией, проявляющейся в большинстве случаев триглицеридемией, повышенным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) на фоне снижения уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [4].

Холестерол – один из наиболее важных липидов, необходимых для нормального развития плода. Он используется как компонент клеточных мембран при делении клеток, необходим как предшественник стероидных гормонов, оксистеролов, желчных кислот, которые синтезируются у плода [8,10]. Несмотря на значимую важность ОХС для развития плода, ткани развивающегося организма не способны полностью обеспечить себя этим липидом в первые шесть месяцев беременности, поэтому остается высокоактуальной поставка ОХС и других липидов из крови матери [13]. В связи с этим целью данной работы явилась оценка липидного статуса крови пуповины новорожденных от матерей, перенесших в III триместре гестации цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ) с титром антител IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ) 1:1600.

Материалы и методы

Обследовано 82 новорожденных ребенка. Из них 42 новорожденных от матерей, перенесших в III триместре гестации ЦМВИ (титр антител IgG к ЦМВ 1:1600), составившие основную группу. В контрольную группу вошли 42 новорожденных от практически здоровых женщин.

В сыворотке крови пуповины определяли содержание общих липидов (ОЛ) с помощью сульфифосфотанильного реактива [9]; ОХС и триглицериды (ТГ) с помощью коммерческих наборов «Новохол» ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); ХС-ЛПВП посредством коммерческих наборов «ЛПВП-холестерин-Ново» ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск); ХС-ЛПНП находили расчетным методом по формуле: $ХС-ЛПНП = ОХС - (ХС-ЛПВП + ТГ / 2,2)$.

Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №226.

Все расчеты проводились с использованием программного обеспечения Statistika 6,0. Проверку нормальности распределения проводили по критерию Колмагорова-Смирнова. Анализируемые в статье данные имели нормальное распределение, поэтому проводился расчет средней арифметической (M) и ошиб-

ки средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической значимости различий двух выборок проводили с помощью критерия t-Стьюдента и считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Анализ полученных данных показал, что если в период гестации женщина перенесла ЦМВИ с титром антител IgG к ЦМВ 1:1600, то липидный состав в крови пуповины новорожденных изменялся (табл. 1).

Так, содержание ОЛ в сыворотке крови пуповины новорожденных детей основной группы было на 25% ниже, чем в контрольной (табл. 1).

Таблица 1

Показатели липидного состава крови пуповины новорожденных от матерей с ЦМВИ (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=42)	Основная группа (n=42)	p
ОЛ, г/л	1,93±0,06	1,43±0,04	<0,001
ОХС, ммоль/л	0,72±0,03	0,46±0,03	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,68±0,07	2,04±0,05	<0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,08	1,90±0,06	<0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,59±0,06	0,37±0,04	<0,01

Примечание: p – значимость различий с контрольной группой.

Уровень ОХС оказывает достаточно большое влияние как на материнское здоровье, так и на здоровье ребенка. Происходит это в период протекания беременности и в послеродовом периоде. Его наличие в крови матери необходимо и для плаценты, и для плода в равной степени. Но при повышении его уровня, у ребенка возникает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Если же уровень ОХС понижен, то сохраняется вероятность того, что голова новорожденного будет маленькой, при этом остальные физические параметры будут соответствовать норме [12]. При определении концентрации ОХС в сыворотке крови пуповины обнаружено, что у новорожденных основной группы имело место снижение его содержания на 36%, по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (табл. 1).

На фоне этого уровень ТГ в сыворотке крови пуповины новорожденных основной группы был на 21% выше, чем аналогичный показатель в контрольной группе (табл. 1). Накопление ТГ в крови пуповины новорожденных от матерей с ЦМВИ, возможно, является компенсаторным процессом, так как они являются основным запасным энергетическим материалом и структурным компонентом клеток, что особо важно в условиях низкой концентрации ОЛ и ОХС.

Среди обменных процессов, поддерживающих гомеостаз у новорожденных, большой интерес представляет метаболизм липопротеидов, так как они участвуют в переносе тканям белковых и липидных комплексов, играют важную роль в образовании клеточных мембран, синтезе стероидных гормонов [1].

В крови пуповины новорожденных основной группы концентрация ХС-ЛПВП увеличилась на 46%, при одновременном снижении концентрации ХС-ЛПНП – на 37%, по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (табл. 1).

Таким образом, можно заключить, что в крови пуповины новорожденных от матерей с ЦМВИ выявляется дисбаланс липидов, который заключается в сни-

жении концентрации ОЛ, ОХС, ХС-ЛПНП при одновременном увеличении содержания ТГ и ХС-ЛПВП. Следовательно, можно предположить, что липидный статус новорожденного ребенка при ЦМВИ зависит от такового матери. Нарушение липидного метаболизма в периферической крови беременной уменьшает поступление к плоду высокоэнергетических продуктов,

что в дальнейшем может явиться причиной развития гипотрофии новорожденного ребенка. Поэтому в медикаментозную терапию беременных с ЦМВИ, необходимо включать препараты, стабилизирующие липидный обмен для предотвращения возникновения патологических состояний, развивающихся в первые дни жизни новорожденного ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабаянц А.Р., Здановский В.М., Клебанов Г.И.* Peroxidation of β -lipoproteins in late toxicosis pregnant // *Акушерство и гинекология* – 1986. – №4. – С.32-34.
2. *Бурмистров С.О., Дубинина Е.Е., Арутюнян Р.В.* Peroxidation of lipids, proteins, antioxidant activity of the serum of adults and newborns // *Акушерство и гинекология*. – 1997. – №6. – С.36-40.
3. *Долгих И.И.* Lipid metabolism in children born to women with hypertension // *Педиатрия*. – 1998. – №5. – С.45-49.
4. *Дорофиевко Н.Н., Ишутина Н.А.* Changing the composition of serum lipid spectrum in women during pregnancy body in lesions of herpes virus infection // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2008. – Выпуск 28. – С.29-32.
5. *Жукова Н.П., Осочук Н.С.* Lipid metabolism and fetal development in pregnant women with hypothyroidism // *Охрана материнства и детства*. – 2012. – №1 (19). – С.90-93.
6. *Ишутина Н.А.* Lipid composition of umbilical cord blood from mothers with abnormal pregnancy // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2008. – Вып. 30. – С.56-58.
7. *Ишутина Н.А.* Saturated fatty acids in of umbilical cord

8. *Луценко М.Т., Довжикова И.В.* Role of lipids in pregnancy // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2010. – Вып. 36. – С.7-14.
9. *Попова Ю.А.* Status of lipid peroxidation, antioxidant system and lipid metabolism of blood serum of pregnant women, patients with chronic herpes virus infection // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2003. – Вып. 14. – С.19-21.
10. *Сыч Ю.П., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. и др.* Lipid metabolism in subclinical hypothyroidism // *Проблемы эндокринологии*. – 2004. – Т. 50. №3. – С.42-44.
11. *Шейбак Л.Н.* Osobennosti lipid metabolism and lipid peroxidation in newborn infants of mothers with obesity // *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta*. – 2004. – №1. – С.64-65.
12. *Eisenberg S.* High density lipoprotein metabolism // *Lipid Res.* – 1984. – Vol. 25. – P.1017-1058.
13. *Zambon A., Bertocco S., Vitturi N., et al.* Relevance of hepatic to the metabolism of triacyl-glycerol rich lipoproteins // *Biochem. Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31. – P.1070-1074.

REFERENCES

1. *Babayants A.R., Zdanovskiy V.M., Klebanov G.I.* Peroxidation of β -lipoproteins in late toxicosis pregnant // *Akusherstvo i Ginikologiya*. – 1986. – №4. – P.32-34. (in Russian)
2. *Burmistrov S.O., Dubinina E.E., Arutyunyan R.B.* Peroxidation of lipids, proteins, antioxidant activity of the serum of adults and newborns // *Akusherstvo i Ginikologiya*. – 1997. – №6. – P.36-40. (in Russian)
3. *Dolgikh I.I.* Lipid metabolism in children born to women with hypertension // *Pediatrics*. – 1998. – №5. – P.45-49. (in Russian)
4. *Dorofienko N.N., Ishutina N.A.* Changing the composition of serum lipid spectrum in women during pregnancy body in lesions of herpes virus infection // *Bulleten' Fiziologii i Patologii Dyhaniya*. – 2008. – Iss. 28. – P.29-32. (in Russian)
5. *Zhukova N.P., Osachuk N.S.* Lipid metabolism and fetal development in pregnant women with hypothyroidism // *Okhrana Materinstva i Detsva*. – 2012. – №1. – P.95-96. (in Russian)
6. *Ishutina N.A.* Lipid composition of umbilical cord blood from mothers with abnormal pregnancy // *Bulleten' Fiziologii i Patologii Dyhaniya*. – 2008. – Iss. 30. – P.56-58. (in Russian)
7. *Ishutina N.A.* Saturated fatty acids in of umbilical cord

8. *Lutsenko M.T., Dovzhikova I.V.* Role of lipids in pregnancy // *Bulleten' Fiziologii i Patologii Dyhaniya*. – 2010. – Iss. 36. – P.7-14. (in Russian)
9. *Popova Yu.A.* Status of lipid peroxidation, antioxidant system and lipid metabolism of blood serum of pregnant women, patients with chronic herpes virus infection // *Bulleten' Fiziologii i Patologii Dyhaniya*. – 2003. – Iss. 14. – P.19-21. (in Russian)
10. *Sych YU.P., Fadeev V.V., Melnichenko G.A.* Lipid metabolism in subclinical hypothyroidism // *Problemy Endokrinologii*. – 2004. – Vol. 50. №3. – P.42-44. (in Russian)
11. *Sheybak L.N.* Osobennosti lipid metabolism and lipid peroxidation in newborn infants of mothers with obesity // *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. – 2004. – №1. – P.1017-1058. (in Belarus)
12. *Eisenberg S.* High density lipoprotein metabolism // *Lipid Res.* – 1984. – Vol. 25. – P.1017-1058.
13. *Zambon A., Bertocco S., Vitturi N., et al.* Relevance of hepatic to the metabolism of triacyl-glycerol rich lipoproteins // *Biochem. Soc. Trans.* – 2003. – Vol. 31. – P.1070-1074.

Информация об авторах:

Ишутина Наталия Александровна – старший научный сотрудник, д.б.н., 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, тел./факс (4162) 525957, e-mail: ishutina-na@mail.ru;
Дорофиевко Николай Николаевич – старший научный сотрудник, к.м.н., e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Information About of Authors:

Ishutina Nataliya A. – Senior Researcher, PhD, 675000, Blagoveshchensk City, Kalinina str., 22, FGBI “DNZ FPD” SB RAMS, Laboratory etiopathogenesis mechanisms and recovery processes of the respiratory system, tel./fax: (4162) 525957, e-mail: ishutina-na@mail.ru; Dorofienko Nikolai N. – Senior Researcher, PhD, MD, e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

**ОЦЕНКА СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ
АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

Наталья Александровна Морова¹, Валерий Николаевич Цеханович², Ирина Леонидовна Файль²
(¹Омская медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра госпитальной терапии с курсом эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Совалкин; ²Омская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. К.Л. Полежаев)

Резюме. С целью изучения состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и оценка эффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК) у больных с множественным коронарным атеросклерозом и стабильной стенокардией до- и после операции коронарного шунтирования (КШ) обследовано 49 мужчин (средний возраст 55,4±6,04 лет) до операции и 45 – после операции КШ, принимавших АСК в дозе 125-150 мг. Эффективность антиагрегантов оценили по снижению адреналин-индуцированной и АДФ-индуцированной (5 мкг/мл; 1,25 мкг/мл) агрегации тромбоцитов, стабильному отсутствию второй волны агрегации с малой дозой АДФ 1,25 мкг/мл. За аспирирезистентность принимали значение адреналин-агрегации выше 33%. Больным с АСК-резистентностью был дополнительно назначен клопидогрел в дозе 75 мг/сут., и через неделю проведена оценка агрегатограммы повторно. Контрольную группу составили 26 здоровых мужчин, не принимавших медикаменты. Различия между независимыми выборками определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, t-критерия Стьюдента и W-критерия Вилкоксона для парных сравнений. Выявлено повышение спонтанной агрегации тромбоцитов до и после операции по сравнению с контрольной группой. Показатели АДФ-индуцированной и адреналин-индуцированной агрегации у больных, принимавших АСК, были ниже, чем в группе контроля. В 25% случаев – до операции и 29% – после нее выявлено недостаточное снижение агрегации тромбоцитов при приеме АСК. Отмечено значительное повышение фактора Виллебранда (107,9±21,98%) после операции. У больных с АСК-резистентностью после назначения клопидогрела произошло снижение АДФ_{5 мкг/мл} индуцированной агрегации тромбоцитов с 53,8±8,8 до 26,3±12,72% (p<0,01), АДФ_{1,25 мкг/мл} агрегации – с 27,2±10,14 до 9,1±5,73% (p<0,01). При этом произошло снижение уровня фактора VIII и фактора Виллебранда.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота, резистентность, коронарное шунтирование, клопидогрел.

**EVALUATION OF VASCULAR PLATELET HEMOSTASIS FOR ANTIPLATELET THERAPY OPTIMIZATION
IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY**

N.A. Morova¹, V.N. Tsekhanovich², I.L. Fail²
(¹Omsk State Medical Academy; ²Omsk Regional Clinical Hospital, Russia)

Summary. The aim of the present investigation was to study vascular-platelet hemostasis and evaluate the efficacy of acetylsalicylic acid (ASA) in patients with multiple coronary atherosclerosis and stable angina before and after coronary artery bypass graft surgery (CABG). We examined 49 men (the mean age 55,4±6,04 years old) before surgery and 45 patients after surgery who took ASA (125-150 mg). ASA efficiency was evaluated as per reducing of adrenaline-and-ADP-induced (5 ug/ml; 1.25 ug/ml) platelet aggregation and a stable absence of the secondary aggregation with ADP low dose of 1,25 ug/ml. Adrenaline-aggregation value over 33,0% was assumed as aspirin resistance. ASA-resistant patients were additionally administered clopidogrel in a dose of 75 mg/day and monitored the re-aggregatogram in a week. 26 healthy men, who did not take any medications, were included into the control group. The differences between independent samples were determined using the Kolmogorov-Smirnov test, t-Student test and W-Wilcoxon test for the paired comparisons. The increase of spontaneous platelet aggregation before and after surgery compared with the control group was revealed. Indicators of ADP-and-adrenaline-induced aggregation in patients taking ASA were lower than in the control group. In 25% cases before surgery and in 29% cases after operation the insufficient decrease of the platelet aggregation while taking ASA has been found. Significant increase in von Willebrand factor (107,9±21,98%) after surgery was detected. The reducing of ADP_{5 ug/ml} induced platelet aggregation from 53,8±8,8 to 26,3±12,72% (p <0,01) and ADP_{1,25 ug/ml} aggregation from 27,2±10,14 to 9,1±5,73% (p<0,01) in ASA-resistant patients after clapidogrel administration has been observed. At the same time the decrease of VIII and von Willebrand factors was revealed.

Key words: acetylsalicylic acid; aggregation; efficiency; coronary artery bypass graft; clopidogrel.

Главной проблемой коронарной хирургии в настоящее время, характеризующейся высоким уровнем разработки операций и обеспечения послеоперационного периода, является проблема тромбоза коронарных шунтов. Пути к решению этой проблемы включают поиск более совершенных кондуитов и назначение антитромботических средств. В вопросе об объеме антиагрегантной терапии после коронарного шунтирования (КШ) у лиц, оперированных по поводу стабильной стенокардии, нет единодушия. Не вызывает сомнений целесообразность назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК). Российские рекомендации «Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза» у больных, перенесших КШ, указывают на необходимость назначения одного антиагреганта – АСК – всем больным (при противопоказаниях – клопидогрел) [1]. Двойную антиагрегантную терапию рекомендуют назначать только больным, подвергнутым КШ в связи с острым коронарным синдромом. Вместе с тем не могут

не настаивать сведения о высокой распространенности такого явления как резистентность к АСК. У этих больных в 3 раза чаще возникают фатальные и нефатальные сосудистые катастрофы по сравнению с больными, чувствительными к АСК [4]. Накапливающиеся в литературе сведения о высоком проценте тромбоза шунтов также заставляют задуматься о том, что причиной этого могут являться не только особенности кондуита, но и отсутствие достаточного эффекта препаратов. Сообщения о высокой частоте резистентности к АСК у кардиохирургических больных [6] требуют изучения ее эффективности у больных разных групп с целью поиска путей улучшения послеоперационного результата.

Целью данного исследования стало изучение состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и оценка эффективности АСК у больных с множественным коронарным атеросклерозом и стабильными проявлениями ИБС, перенесших КШ.

Материалы и методы

В исследование включено 49 мужчин (средний возраст $55,4 \pm 6,04$ лет), страдающих ИБС, госпитализированных в Омский кардиохирургический центр. Стенокардию III функционального класса имели 40 больных, IV – 9 больных. 36 больных перенесли в прошлом инфаркт миокарда. У всех больных диагноз ИБС подтвержден с помощью коронарографии, определены показания к коронарному шунтированию (КШ). В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, перенесших инфаркт миокарда на протяжении последних 4 месяцев. До операции все исследуемые получали аспирин по 125–150 мг в сутки (без покрытия). После операции КШ обследовано 45 больных в возрасте от 43 до 69 лет (средний возраст $55,5 \pm 6,1$ лет). Все больные с первых суток после операции получали аспирин по 125 мг/сут., в первые 5–7 суток после операции – фраксипарин в дозе 0,3–0,6 мл 2 раза в день. Состояние системы гемостаза исследовали дважды – перед операцией (на фоне приема АСК) и спустя 14 дней после операции (через 7 дней после отмены антикоагулянтов).

Функциональную активность тромбоцитов оценивали по характеру изменений их агрегационной (спонтанной и индуцированной) активности. Для выявления изменений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза исследовали агрегационную активность тромбоцитов и уровень фактора Виллебранда в плазме крови [3,7]. Оценку достаточности антиагрегантного эффекта проводили на основании следующих показателей агрегации тромбоцитов:

– снижению адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов;

– снижению АДФ-индуцированной (5 мкг/мл; 1,25 мкг/мл) агрегации тромбоцитов;

– стабильному отсутствию второй фазы (волны) агрегации с малой дозой АДФ 1,25 мкг/мл;

– возможным признакам дезагрегации.

За аспирирезистентность принималось значение адреналин-агрегации выше 33% [3].

Агрегацию тромбоцитов исследовали на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ 2-«Биола», модель ЛА 230-2 при помощи ФСЦ метода (флуктуация светопропускания) [7]. Агрегация регистрировалась турбидометрическим методом и методом оценки среднего размера агрегатов в реальном времени. Регистрация и обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения, прилагаемого к агрегометру, и выполнялась на IBM AT-совместимом компьютере под MS-Windows.

Спонтанную агрегацию оценивали по кривым размера агрегатов, при анализе результатов учитывались максимальные значения этих показателей. Определение параметров индуцированной агрегации проводили по кривой светопропускания. Степень агрегации определяли как максимальное приращение светопропускания после добавления индуктора и измеряли в процентах. В этом случае также оценивали максимальные значения степени светопропускания. Для изучения индуцированной агрегации тромбоцитов использовали АДФ (5 мкг/мл и 1,25 мкг/мл), адреналин (5 мкг/мл), коллаген (20 мг/мл) и ристомицин (12 мг/мл). Исследование уровня фактора Виллебранда в плазме крови проводили на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ 2-«Биола».

Больным с недостаточным снижением агрегации на фоне приема АСК после КШ был дополнительно назначен клопидогрел («Зилт» фирмы KRKA) в дозе 75 мг/сут.

Повторное гемостазиологическое исследование проводилось через 7–10 дней после назначения второго препарата.

Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, протокол был одобрен Локальным этическим комитетом.

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 и «Excel Windows XP». Для проверки статистических гипотез использовали параметрические и непараметрические критерии в зависимости от характера распределения признака, дисперсии вариационного ряда и количества вариант. Различия между независимыми выборками определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, t-критерия Стьюдента и W-критерия Вилкоксона для парных сравнений. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных, включенных в исследование, до операции наблюдалось повышение спонтанной агрегации тромбоцитов, которое сохранялось после КШ (табл. 1). Средние значения адреналин-индуцированной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были значимо ниже, чем в группе здоровых, не принимавших антиагреганты. После операции средние значения спон-

Таблица 1

Динамика показателей агрегации тромбоцитов больных ИБС до и после коронарного шунтирования на фоне лечения аспирином ($M \pm \delta$)

Исследуемые показатели	До КШ (n=49)	14 сут. после КШ (n=45)	Контроль (n=26)
Количество тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	226,1±82,9	222,0±161,7	230,8±50,2
Спонтанная агрегация (R max), отн.ед.	1,25±0,27*	1,36±0,33*	1,01±0,05
Индуцированная АДФ агрегация (LTmax), %	46,1±15,02**	46,4±11,68**	60,5±5,80
Индуцированная АДФ агрегация (LTmax), %	18,7±13,53**	19,4±13,2**	32,5±4,75
Адреналин-индуцированная агрегация (LTmax), %	25,0±16,52**	24,7±14,39**	61,8±5,80
Коллаген-индуцированная агрегация (LTmax), %	68,3±18,97	57,2±25,21*^	69,0±4,65
Ристомицин-индуцированная агрегация (LTmax), %	70,7±20,67	74,1±16,69	69,5±6,10
Фактор Виллебранда, %	91,0±23,39	107,9±21,98** ^	86,2±16,40

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – статистически значимые различия в сравнении с контролем; ^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$ – статистически значимые различия показателей до и после КШ (t-критерий Стьюдента и W-критерий Вилкоксона для зависимых выборок).

танной и индуцированной агрегации существенно не изменились. Показатели спонтанной агрегации тромбоцитов возросли после операции у 49% больных, индуцированной коллагеном – у 13%, индуцированной АДФ – у 4% больных, индуцированной адреналином – у 2% больных, индуцированной ристомицином – у 40%.

Параметры фактора Виллебранда у больных ИБС после операции КШ возросли на 16,9% (с 91% до 107,9%), что свидетельствовало об активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и явлении «эндотелиоза» [8] и являлось показателем неблагоприятного прогноза в отношении опасности тромбоза шунтов, так как фактор Виллебранда считается одним из наиболее значимых маркеров эндотелиальной дисфункции. Он обеспечивает начальную адгезию и плотную фиксацию тромбоцитов к субэндотелию, особенно в условиях высокого сдвигающего стресса (что имеет место в артериях и микрососудах), облегчает связывание VIII фактора свертывающей системы с тромбоцитарной мембраной и регулирует его плазменный уровень [2].

Наибольший интерес представляла оценка эффективности АСК у больных после КШ, у которых назна-

чение его имеет целью не только предотвращение тромбоза при дестабилизации атеромы, но и предотвращение тромботической окклюзии шунтов. Снижение адреналин-индуцируемой агрегации отмечено в 94% случаев, однако в 25% случаев – до операции и в 29% – после операции – она была недостаточно снижена. Сведения о возможности лабораторной резистентности к АСК, имеющиеся в литературе, весьма противоречивы, что связано, возможно, с отсутствием единого подхода к оценке этого феномена. У больных, перенесших операцию на коронарных артериях, сведения о нечувствительности к АСК колеблются от 29% случаев [6] до отсутствия обнаружения этого феномена [5].

Повышение спонтанной агрегации тромбоцитов и нарастание фактора Виллебранда в послеоперационном периоде может свидетельствовать об ответе на развитие системного воспалительного ответа у данной категории больных, повреждение эндотелия и кровопотерю. Отмеченные особенности определяют склонность к формированию тромботических осложнений, которую усугубляет высокий процент лиц со сниженной реакцией на АСК.

Больным с аспирирезистентностью был дополнительно назначен клопидогрел в дозе 75 мг/сут. При повторном обследовании, проведенном через 7 дней после коррекции антиагрегантной терапии, произошло отчетливое снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, указывающее на хорошую эффективность препарата (табл. 2). Интересно, что при этом произошло снижение уровня фактора VIII и фактора Виллебранда.

Оценка параметров агрегации тромбоцитов у больных с ИБС позволяет оценить проводимую антиагрегантную терапию. Несмотря на то, что речь идет только

о лабораторном феномене, полностью отрицать возможность корреляции между лабораторной резистентностью к АСК и клинической неэффективностью нам

Таблица 2

Параметры системы гемостаза у больных с резистентностью к АСК после коронарного шунтирования на фоне приема АСК (группа AP-2) и АСК в сочетании с клопидогрелом (группа AP-K) (M±σ)

Показатели	AP-2 (n=13)	AP-K (n=13)	Контроль (n=26)
Спонтанная агрегация (Rmax),отн.ед.	1,43±0,33**	1,26±0,27**^	1,01±0,05
Индукцированная АДФ-агрегация (LTmax) % _{5 мкг/мл}	53,8±8,8*	26,3±12,72** ^^	60,5±5,8
Индукцированная АДФ-агрегация (LTmax) % _{1,25 мкг/мл}	27,2±10,14	9,1±5,73** ^^	32,5±4,75
Адреналин-индуцированная агрегация % _{5 мкг/мл} (LTmax)	40,6±12,42**	33,1±13,8**^	61,8±5,80
Коллаген-индуцированная агрегация % _{20 мкг/мл} (LTmax)	70,5±9,57	65,6±15,45^	69,0±4,95
Ристомидин-индуцированная агрегация % _{12 мкг/мл} (LTmax)	79,8±9,58**	72,1±14,91^	69,5±6,10
АЧТВ, сек	29,3±2,88*	31,2±2,88^	31,3±2,20
Протромбиновый индекс, %	88,1±7,08	88,4±5,61*	92,6±5,30
Фактор VIII, %	126,9±25,53**	92,2±14,10^^	92,3±13,30
Фактор Виллебранда, %	109,0±31,85*	100,0±20,70^	86,2±16,4

Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,01 – статистически значимые различия в сравнении с контролем; ^ - p<0,05; ^^ - p<0,01 – между группами AP-2 и AP-K (критерий Колмогорова-Смирнова).

кажется авантюрным, так как отсутствие достаточного антиагрегантного эффекта препарата в условиях активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза может обусловить повышение риска тромбоза коронарных шунтов. При низкой эффективности АСК нам представляется целесообразным проведение двойной антиагрегантной терапии. С другой стороны при хорошем эффекте АСК у больных после КШ, назначение двойной антиагрегантной терапии может обусловить повышение риска геморрагических осложнений. Целесообразность назначения двух антиагрегантов всем больным у больных после КШ, предпринятого по поводу **стабильной** стенокардии, пока не определена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №8. Прил. 6. – С.173-174.
2. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. – М.: Ньюдиамед-АО, 1998. – 46 с.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – 2-е изд. доп. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
4. Лишневская В.Ю. Сегодняшний день антитромбоцитарной терапии // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2009. – №2. – С.23-36.
5. Осиев А.Г., Мироненко С.П., Коледа Н.В., Соловьев О.Н. Применение антиагрегантной терапии для профилактики

ки тромбоза стентов при выполнении чрескожной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 3. №6. – С.37-39.

6. Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся elective стентированию коронарных артерий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8. №1. – С.23-30.

7. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. – СПб., 2000. – 222 с.

8. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. №2. – P.168-175.

REFERENCES

1. Antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis // Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. – 2010. – Vol. 3. №6. – P.37-39. (in Russian)
2. Barkagan Z.S. Introduction to Clinical Hemostasis. – Moscow: Nyudiamed-AO, 1998. – 46 p. (in Russian)
3. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and treatment of hemostatic disorders controlled. – 2nd ed. – Moscow: Nyudiamed, 2001. – 296 p. (in Russian)
4. Lishnevskaya V.Yu. Antiplatelets therapy today // Tromboz, Gemostaz i Reologiya. – 2009. – №2. – P.23-36. (in Russian)
5. Osiev A.G., Mironenko S.P., Koleda N.V., Solov'ev O.N. Application of antiaggregant treatment for prevention of stent

thromboses during percutaneous transluminal balloon coronary angioplasty // Kardiologia i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. – 2010. – Vol. 3. №6. – P.37-39. (in Russian)

6. Sulimov V.A., Frost E.V. Resistance to antiplatelet drugs aspirin clopidogrel in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention // Rationalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii. – 2012. – Vol. 8. №1. – P.23-30. (in Russian)

7. Shitikova A.S. Platelet hemostasis. – St. Petersburg, 2000. – 222 p. (in Russian)

8. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. №2. – P.168-175.

Информация об авторах:

Морова Наталия Александровна – профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, д.м.н., 644043,

Омск, ул. Ленина, 12, ОмГМА, кафедра госпитальной терапии, e-mail: nataliya-morova@yandex.ru; Цеханович Валерий Николаевич – заведующий отделением кардиохирургии, профессор кафедры факультетской терапии с курсом урологии, д.м.н., 644111, Омск, ул. Березовая, 3, ОКБ, отделение кардиохирургии, e-mail: cvn-omsk@rambler.ru; Файль Ирина Леонидовна – врач лаборатории гемостаза, к.м.н., 644111, Омск, ул. Березовая, 3, лаборатория гемостаза.

Information About the Authors:

Morova Natalia – Professor, Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology, PhD, MD, 644043, Omsk, Lenina str., 12, OSMA, Department of Hospital Therapy, e-mail: nataliya-morova@yandex.ru; Tsekhanovich Valery – Head of the Department of Cardiac Surgery, professor of the Department of Faculty of therapy with a course of Urology, PhD, MD, 644111, Beryozovaya str., 3, office kadiohirurgii, e-mail: cvn-omsk@rambler.ru; Fail Irina L. – hemostasis laboratory doctor, MD, 644111, Omsk, Beryozovaya str., 3, laboratory hemostasis.

© КЕНСОВСКАЯ И.М., ИЗАТУЛИН В.Г., ЛЕБЕДИНСКИЙ В.Ю. – 2014
УДК: 611.77-003.92

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЛАКТИН ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МОРФОГЕНЕЗА РУБЦОВ КОЖИ И ЕГО ХАРАКТЕРИСТИК

Инна Михайловна Кенсовская¹, Владимир Григорьевич Изатулин², Владислав Юрьевич Лебединский³
(¹Иркутский областной кожно-венерологический диспансер, гл. врач – к.м.н. Н.А. Долженицына; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева; ³Национальный исследовательский Иркутский государственный технический университет, и.о. ректора – д.ф.-м.н., проф. А.Д. Афанасьев, центр медико-биологических проблем и здоровьесберегающих технологий, научный руководитель – д.м.н., проф. В.Ю. Лебединский)

Резюме. Представлены результаты экспериментального исследования влияния гормона гипофиза пролактина на морфогенез рубца кожи и его характеристики. Работа выполнена на 220 беспородных крысах самцах массой 170±15,2 г, содержащихся на строгой диете в условиях вивария. Установлено, что гормон повышает резистентность клеток соединительной ткани в посттравматический период, стимулирует функциональную активность лейкоцитов, макрофагов и фибробластов и ускоряет коллагеногенез. Стимулирует формирование и созревание грануляционной ткани, а также реорганизацию структуры рубца.

Ключевые слова: лактин, рубец кожи, морфогенез, коррекция.

THE BASIS FOR USE OF LACTIN TO CORRECT MORPHOGENESIS OF SKIN SCARS AND ITS CHARACTERISTICS

I.M. Kensovskaya¹, V.G. Isatulin², V.U. Lebedinskii³
(¹Irkutsk Regional Dermatovenerologic Dispensary; ²Irkutsk State Medical University;
³Irkutsk State Technical University, Russia)

Summary. The results of the experimental investigations of the influence of hormone of prolactin pituitary on morphogenesis of skin scar and its characteristics have been presented. It has been found that the hormone increases the resistance of the connective tissue cells in post-traumatic period, stimulates the functional activity of leukocytes, macrophages and accelerates collagenogenesis. It stimulates the formation and maturation of the granulation tissue as well as reorganization of the scar structure.

Key words: lactin, skin scar, morphogenesis, corrections.

Значительные успехи, достигнутые в последние годы в области заживления ран, не снизили актуальности этой проблемы. Появление новых методов лечения часто приводит к непредвиденным и нежелательным исходам. Особую актуальность это приобретает в косметологии и пластической хирургии, при оперативных вмешательствах на лице и в области шеи, где важен не только сам процесс заживления, но и его конечный результат [6]. Основная задача при этих оперативных вмешательствах – получить нормотрофический рубец кожи с хорошими эстетическими свойствами.

На сегодняшний день в ранозаживляющей терапии применяют большое количество средств, позволяющих проводить коррекцию как сроков, так и результатов заживления ран кожи. Для этого используются различные препараты, в том числе и гормональные.

В последние десятилетия активно и всесторонне изучают гормон гипофиза пролактин, у которого выявлено более 80 эффектов. В экспериментальных работах [2,3,4] были получены результаты, указывающие на возможность воздействия этим гормоном на ожоговое и раневое воспаление. В отличие от других гормонов, пролактин влияет на все виды обмена веществ [3,5].

Любое оперативное вмешательство сопровождается альтерацией клеточных и тканевых структур с последующим развитием асептического воспаления, от выра-

женности которого во многом зависит исход раневого процесса и формирование послеоперационного рубца кожи. На основании этого можно предположить, что посредством пролактина возможно оказывать влияние на морфогенез рубца кожи и на его характеристики.

Цель исследования: изучить возможность использования пролактина как биокорректора морфогенеза рубца кожи.

Материалы и методы

Работа выполнена на 220 беспородных крысах самцах массой 170±15,2 г, содержащихся на строгой диете в условиях вивария. Условия содержания и обращения с экспериментальными животными соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказом Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755. Животные, согласно цели исследования были поделены на 3 группы.

Первая группа животных – 70 крыс, которым внутримышечно вводили физиологический раствор (контроль).

Вторая группа животных – 70 крыс, на которых изучали влияние экзогенной гиперпролактинемии, создаваемой внутримышечным введением препарата «Лактин» на формирование рубцов кожи.

Третья группа животных – 70 крыс. На животных этой группы изучали местное влияние препарата гель «Лактин» на заживление кожных ран.

Исходное состояние кожи исследовано на 10 интактных животных.

Животным, в состоянии наркоза, в межлопаточной области электрокоагулятором через трафарет производили кожные раны диаметром 6 мм, после чего вводили или наносили испытуемый препарат.

Препарат применяли внутримышечно (2 группа) или в виде аппликаций на область экспериментальных ран (3 группа).

В качестве основы препарата для наружного применения использовали индифферентный гель. Гелевая основа выбрана в связи с тем, что она обладает гидрофильными свойствами и создает за счет влажной среды оптимальные условия для заживления ран. Учитывая особенности строения и васкуляризации дермы, а также уровень метаболизма в ней, оптимальная концентрация активного вещества (гормона) в геле составляла – 5%. Учитывая период выведения препарата из организма и продолжительности его фармакологического действия, гель наносили на раневую поверхность два раза в сутки

коллагена, клеточных элементов и сосудов); относительные объемы в рубце кожи клеточных элементов, сосудов и волокон, скорость эпителизации раневого дефекта.

Биомеханические свойства рубца (прочность, эластичность и упругость) определяли по методике О.С. Мишарева с соавт. (1985) [6].

Также определяли в крови животных содержание гормонов пролактина и кортикостерона.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.1». Анализ статистической значимости различий между группами осуществляли с использованием теста Манна-Уитни в соответствии с рекомендациями О.Ю. Ребровой (2002) [8]. За критический уровень значимости было принято значение $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Контрольные пробы крови при определении содержания пролактина показали, что наиболее высокие его значения отмечаются через 6 часов после нанесения раны при в/м введении препарата во второй группе и

Таблица 1

Содержание пролактина в крови в первые 7 суток воспалительно-репаративного процесса (нмоль/л)

группа	Исходный уровень	2ч.	6ч.	12ч.	1с.	2с.	3с.	5с.	7с.
	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)
1	27,3 (25,69;29,2)	+ 108,9 (105,1;110,5)	+ 128,5 (125,2;131,6)	+ 119,6 (114,7;122,4)	+ 112,4 (110,5;115,3)	+ 104,1 (100,7;106,5)	+ 91,6 (88,3;93,4)	+ 64,3 (61,2;66,8)	+ 49,7 (46,5;52,6)
2	27,3 (25,9;29,2)	+# 132,4 (129,9;134,2)	+# 183,5 (180,6;187,3)	+# 167,3 (162,6;168,4)	+# 158,1 (154,4;160,7)	+# 140,5 (138,1;144,6)	+# 124,1 (120,9;126,3)	# 123,7 (120,3;126,8)	+# 83,4 (80,8;87,2)
3	27,3 (25,9;29,2)	+Δ 109,4 (107,7;111,9)	+Δ 130,8 (126,9;133,5)	+Δ 118,7 (116,2;122,3)	+Δ 113,5 (111,4;116,5)	+Δ 97,6 (93,7;100,4)	+Δ 88,5 (84,8;90,3)	+Δ 59,4 (55,2;61,7)	+Δ 38,7 (34,2;40,5)

Примечания: здесь и далее: в первой и последующих таблицах * – статистически значимые различия ($p<0,05$) с предыдущим сроком, # – статистически значимые различия с первой группой, Δ – статистически значимые различия между показателями 2 и 3 группой.

на протяжении первых 7 дней после нанесения раны.

Визуальные и макроскопические проявления воспалительно-репаративного процесса (характер заживления и формирование рубцов кожи) оценивали по: выраженности перифокального воспаления; скорости формирования грануляционной ткани; характеру и срокам эпителизации раневой поверхности; степени васкуляризации рубца; качеству рубца (нормотрофический, гипотрофический, гипертрофический, келоидный) и наличию пигментации.

Раневой процесс изучали морфометрическими и гистохимическими методами на микропрепаратах, изготовленных из экспериментального материала. Материал для исследования забирали через 2, 6, 12 ч, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 30, 60 и 180 суток.

Для изучения морфологии раны применяли окраски: гематоксилин-эозином, азури II-эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона и пикрофуксином по методу М.К. Васильцова (1971) для оценки состояния клеток, межклеточного вещества соединительной ткани и содержания коллагена [1].

При оценке динамики воспалительно-репаративного процесса учитывали: продолжительность фаз; состояние микроциркуляторного русла (количество и полнокровие сосудов), скорость миграции лейкоцитов; характер и динамичность изменения клеточных элементов в ране (нейтрофилов, мононуклеаров, макрофагов и фибробластов); пролиферативную активность фибробластов; интенсивность процесса коллагенообразования; развитие и перекалибровку сосудов в грануляционной ткани; сроки формирования коллагеновых волокон и пучков; время возникновения демаркационного вала; скорость и сроки удаления детрита из раны; степень зрелости грануляционной ткани (по содержанию в ней

составляют 183,5 нмоль/л, а наиболее низкие в 1 группе (контрольной) – 128,5 нмоль/л (табл. 1).

При применении геля «Лактин» уровень гормона в крови существенно не повышался и не отличался от контроля. Тем не менее, морфологическая картина в этих группах различается значительно.

В посттравматический период (2 часа) во всех группах в парараневой зоне наблюдается выраженная альтерация и гибель клеток соединительной ткани. При сравнении суммарных показателей сохранившихся клеточных элементов: лейкоцитов, макрофагов и фибробластов в зоне раневого воспаления в этот период выявлено, что наибольшее число их наблюдается в 3 группе, второе ранговое место занимает 2 группа и третья – 1 группа.

При внутримышечном введении «Лактина» число лейкоцитов в очаге воспаления увеличивается в 1,4 раза в сравнении с контролем, достигая к 12 часам максимальных величин ($p<0,05$). При местном применении препарата Лактин лейкоцитов в ране меньше. Число их достигает максимума также к 12 часам и существенно не отличается от контроля (табл. 2).

В отличие от 1 и 2 групп при местном применении препарата значительно быстрее формируется лейкоцитарный вал, он имеет более равномерную ширину и большую плотность. Лейкоциты мельче, что обусловлено преобладанием в нем сегментоядерных гранулоцитов. Также, следует отметить, что во 2 и 3 сериях наблюдаются существенные изменения соотношения клеточных элементов в лейкоцитарном вале в пользу нейтрофилов. Если у контрольных животных при максимальном развитии лейкоцитарного вала они составляли 44,2%, то во 2 и 3 сериях их доля увеличивается до 57,6% и 62,4% соответственно.

Количество лейкоцитов в очаге раневого воспаления (тыс./мм³)

группа	Исходный уровень	2ч.	6ч.	12ч.	1с.	2с.	3с.	5с.	7с.
	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)
1	14,1 (12,8;14,7)	+ 108,9 (105,1;110,5)	+ 128,5 (125,2;131,6)	+ 119,6 (114,7;122,4)	+ 112,4 (110,5;115,3)	+ 104,1 (100,7;106,5)	+ 91,6 (88,3;93,4)	+ 64,3 (61,2;66,8)	+ 49,7 (46,5;52,6)
2	14,1 (12,8;14,7)	+# 132,4 (129,9;134,2)	+# 183,5 (180,6;187,3)	+# 167,3 (162,6;168,4)	+# 158,2 (154,4;160,7)	+# 140,5 (138,1;144,6)	+# 124,1 (120,9;126,3)	# 123,7 (120,3;126,8)	+# 83,4 (80,8;87,2)
3	14,1 (12,8;14,7)	+Δ 109,4 (107,7;111,2)	+Δ 130,8 (126,9;133,5)	+Δ 118,7 (116,2;122,3)	+Δ 113,5 (111,4;116,5)	+#Δ 97,6 (93,7;100,4)	+Δ 88,5 (84,8;90,3)	+Δ 59,4 (55,2)	+#Δ 38,7 (34,2;40,5)

Во 2 и особенно в 3 группе в посттравматический период в зоне раневого воспаления отмечается и большая сохранность сосудистого русла. Число кровеносных сосудов при применении геля «Лактин» превышает значения 1 группы 1,4 раза.

Пик накопления макрофагов в ране во всех группах

ривка. Ускоренная их миграция в рану и последующая дифференцировка создает предпосылки для раннего начала формирования грануляционной ткани и заживления ран (табл. 4). Темпы накопления фибробластов в контроле и во 2 группах статистически значимо отстают от третьей группы.

Таблица 3

Количество макрофагов в очаге раневого воспаления (тыс./мм³)

группа	исходный уровень	2ч.	6ч.	12ч.	1с.	2с.	3с.	5с.	7с.
	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)
1	12,5 (11,4;13,7)	+ 8,6 (7,1;9,4)	+ 12,0 (10,8;12,6)	+ 14,4 (13,5;15,1)	+ 17,1 (16,2;17,8)	+ 19,2 (18,3;20,1)	+ 24,6 (22,7;25,2)	+ 30,3 (28,8;30,6)	+ 20,0 (19,4;20,7)
2	12,5 (11,4;13,7)	+ 9,6 (9,1;11,2)	10,4 (9,5;11,7)	+# 16,2 (15,4;17,0)	17,4 (16,8;18,1)	+# 22,3 (20,9;23,0)	+# 28,3 (27,7;29,2)	+# 14,3 (14,0;15,6)	+# 11,2 (10,6;11,9)
3	12,5 (11,4;13,7)	+# 10,7 (10,1;11,5)	+#Δ 16,0 (14,9;16,8)	+#Δ 18,2 (17,6;19,1)	Δ # 19,8 (19,0;21,2)	# 21,0 (20,3;22,2)	Δ # 20,1 (18,9;22,4)	+# 13,4 (12,6;14,5)	+# 10,9 (10,2;12,1)

достигает максимума к 2 суткам, но количество клеток в них значительно различается. Наибольшее число макрофагов отмечается во 2 группе. Существенно меньше макрофагов в третьей группе при местном применении препарата. И замыкает ранговый ряд 1 группа (контрольная) (табл. 3).

Формирование коллагеновых волокон и их пучков начинается раньше. Одновременно с этим в рубце повышается содержание коллагена. Ускоряется созревание грануляционной ткани и перекалибровка кровеносных сосудов. Структура рубца по своим морфологическим признакам (относительному объему сосудов, клеточ-

Таблица 4

Количество фибробластов в очаге раневого воспаления (тыс./мм³)

группа	Исходный уровень	2ч.	6ч.	12.	1с.	2с.	3с.	5с.	7с.
	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)	Me (25,75)
1	117,3 (115,6;119,7)	+ 68,1 (66,7;70,4)	+ 62,3 (60,8;65,3)	+ 67,8 (64,9;70,1)	+ 76,2 (74,5;77,7)	+ 108,7 (105,6;109,5)	+ 147,2 (145,1;150,2)	+ 124,6 (123,8;126,2)	123,4 (122,1;126,4)
2	117,3 (115,6;119,7)	+# 72,1 (70,7;74,3)	+# 75,6 (73,5;76,8)	+# 78,9 (75,9;80,2)	+# 84,4 (82,1;86,3)	+# 124,5 (121,8;127,4)	+# 163,2 (161,9;166,2)	+# 140,5 (137,2;144,6)	+# 122,6 (120,1;126,3)
3	117,3 (115,6;119,7)	+#Δ 88,5 (85,7;90,2)	+#Δ 94,5 (91,4;96,5)	#Δ 96,9 (94,1;98,5)	+#Δ 102,5 (100,1;104,8)	+#Δ 138,6 (135,4;141,3)	+#Δ 151,4 (147,9;153,4)	+# 142,2 (140,2;145,8)	+ 119,0 (116,7;121,5)

Обращает на себя внимание то, что при меньшем количестве макрофагов чем во 2 группе очищение парараневой зоны от детрита в третьей группе происходит значительно быстрее. Это обусловлено, вероятно, как большей сохранностью макрофагов в посттравматический период, так и более высокой их фагоцитарной активностью. Эти данные согласуются с результатами Е.Е. Фомичевой и Е.А. Немирович-Данченко (2003) [9].

Такая же морфологическая картина отмечается и при изучении реакции фибробластов в зоне раневого воспаления. Так, в посттравматический период их количество в 3 группе статистически значимо превышает аналогичные результаты 2 и 1 групп. При применении геля «Лактин», начиная с 1-2 суток, на периферии парараневой зоны отмечается их накопление и дифференци-

ных элементов и волокон) значительно отличается от таковой в 1 и 2 группах.

Сформированные рубцы кожи различаются не только по своей структуре, но и по темпам формирования. К последнему сроку наблюдения (180 суткам) наиболее высокое содержание клеточных элементов отмечается в 1 группе – 17,4%, сосудов – 8,3%, а волокон – 74,3%. Во 2 группе относительные объемы этих компонентов составляют: 15,2%, 8,9% и 76,9% соответственно. При местном применении препарата: 14,8%, 6,2% и 79%.

Статистически значимые различия были получены при проведении ранотензиометрии с целью определения биомеханических характеристик сформированного рубца кожи. Немаловажное значение имеет и характер сформированного кожного рубца. Так, при

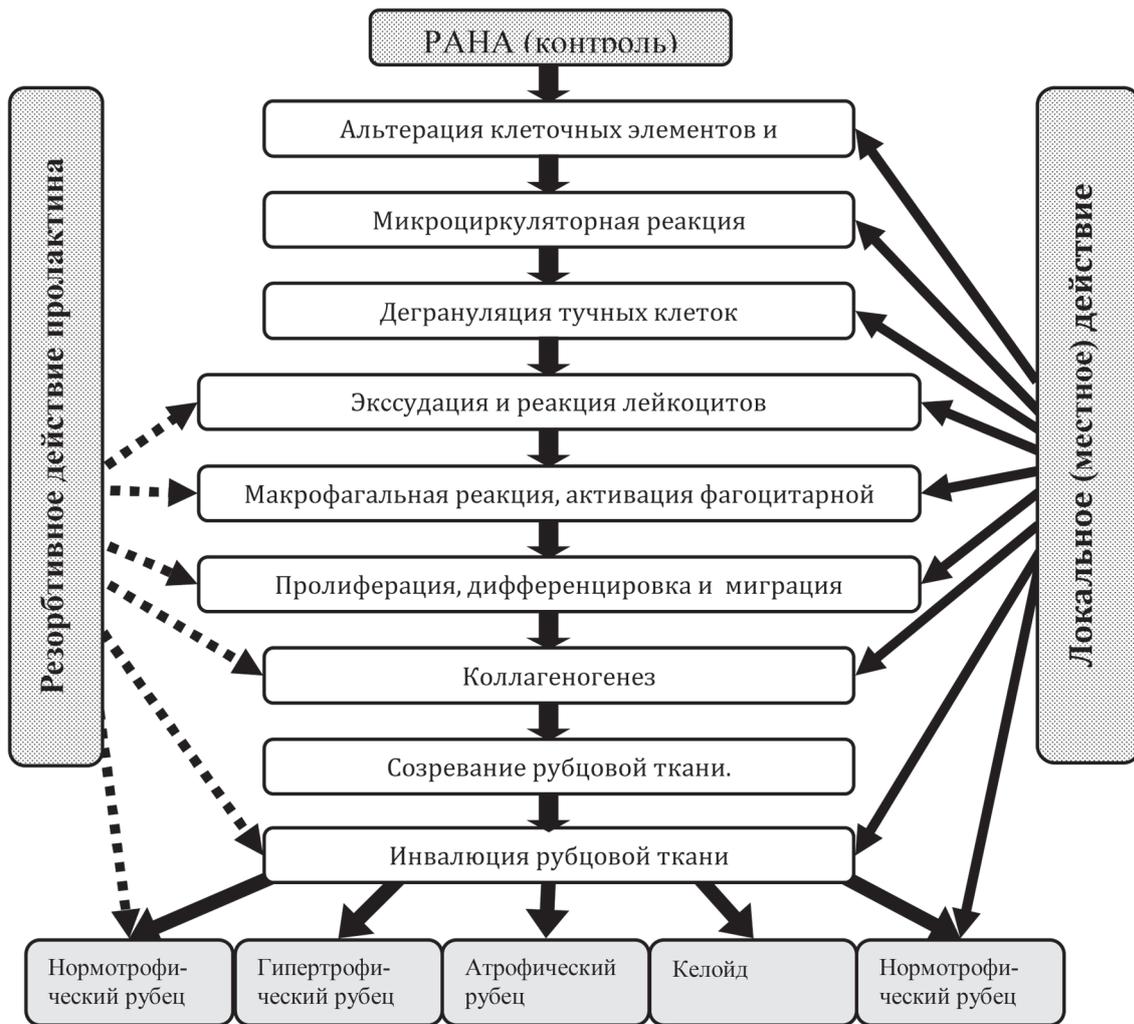


Рис. 1. Схема коррекции рубца кожи при создании локальной гиперпролактинемии.

применении геля «Лактин» нормотрофический рубец формируется в 100% случаев.

Анализ результатов исследования позволил разработать гипотетическую схему коррекции рубца кожи при создании локальной гиперпролактинемии (рис. 1), из которой видно, что при резорбтивном применении препарат не обеспечивает в полной мере адекватного воздействия на течение воспалительного процесса. Это происходит, вероятно, в силу того, что препарат при внутримышечном введении медленно и не в достаточной степени кумулируется в зоне альтерации, и начинает проявлять свое действие лишь в конце посттравматического периода (6 часов) не оказывая существенного влияния на резистентность клеток соединительной ткани в параневе зоне.

При местном применении препарата в виде геля «Лактин» действие гормона проявляется значительно

быстрее. Уже в ранний посттравматический период (2 ч) отмечается повышение резистентности клеточных структур и большая сохранность кровеносных сосудов в параневе зоне. Это, несомненно, создает более благоприятные условия и предпосылки для своевременного развития репаративного процесса.

Достижение необходимого содержания гормона в области раны при местном использовании препарата, кроме того, стимулирует развитие клеточных реакций, повышает их функциональную активность клеток, обеспечивая не только сокращение сроков формирования рубца кожи, но и предопределяет более высокие его клинико-морфологические характеристики. В итоге, направленная, локальная (местная) гиперпролактинемия обеспечивает к завершению эксперимента в 100% случаев формирование нормотрофического рубца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильцов М.К. Метод полуколичественного определения содержания коллагена в гистологических препаратах // Материалы научно-практической конференции. – Иркутск, 1971. – С.69-70.
2. Изатулин В.Г. Влияние пролактина на морфологию очага асептического воспаления в подкожной соединительной ткани: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 1986. – 24 с.
3. Изатулин В.Г. Заживление ран в условиях экспериментальной экзогенной гиперпролактинемии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 1999. – №3. – С.51-54.
4. Изатулин В.Г., Колесникова О.В. Изменение эндокрин-

ного статуса животных в различные фазы регенерации // Морфология. – 1993. – Т. 105. №9-10. – С.85.

5. Крайнова А.Д., Држевецкая И.А. О метаболическом действии пролактина // Нейроэндокринные механизмы адаптации: материалы научной конференции. – Ставрополь, 1976. – Вып. 2. – С.64-72.

6. Мишарев О.С., Абаев Ю.К., Прокотчук Н.Р. Изучение биомеханики заживления инфицированной раны в эксперименте // Клиническая хирургия. – 1985. – №1. – С.48-49.

7. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. – СПб.: Искусство России, 2007. – 224 с.

8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.

– М.: Медиасфера, 2002. – 312 с.

9. Фомичева Е.Е., Немирович-Данченко Е.А. Действие пролактина на уровень кортикостерона в крови и синтез макро-

фагами лимфоцит-активирующих факторов в условиях глюкокортикоидной нагрузки // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2003. – №9. – С.1117-1126.

REFERENCES

1. Vasil'tsov M.K. Method of semi-quantitative determination of collagen content in histological preparations // Proceedings of the scientific-practical conference. – Irkutsk, 1971. – P.69-70. (in Russian)
2. Izatulin V.G. Effect of prolactin on the morphology hearth aseptic inflammation in the subcutaneous connective tissue: Abstract candidate for obtaining medical nauk. – Novosibirsk, 1986. – 24 p. (in Russian)
3. Izatulin V.G. Wound healing in experimental hyperprolactinemia exogenous // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 1999. – №3. – P.51-54. (in Russian)
4. Izatulin V.G., Kolesnikova O.V. Changing the endocrine status of animals in the different phases of regeneration // Morfologiya. – 1993. – Vol. 105. №9-10. – P.85. (in Russian)
5. Kravtsov A.D. Drzhvetskaya I.A. On metabolic action of prolactin // Neuroendocrine mechanisms of adaptation: Materials Science Conference. – Stavropol, 1976. – Pt. 2. – P.64-72. (in Russian)
6. Misharev O.S., Abaev J.K., Prokopchuk N.R. The study of biomechanics for the healing of infected wounds in the experiment. // Klinicheskaya khirurgia. – 1985. – №1. – P.48-49. (in Russian)
7. Rebrov O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. – Moscow: Mediasphere, 2002. – 312 p. (in Russian)
8. Ozerskaya O.S. Scarring of the skin and their dermatology correction. – St. Petersburg.: Iskusstvo Rossii, 2007. – 224 p. (in Russian)
9. Fomicheva E.E., Nemirovich-Danchenko E.A. Effect of prolactin on corticosterone levels in the blood and macrophages synthesis lymphocyte-activating factors in conditions of glucocorticoid load // Rossijskij Fiziologicheskij Zurnal imeni I.M. Sechenova. – 2003. – №9. – P.1117-1126. (in Russian)

Информация об авторах:

Изагулин Владимир Григорьевич – профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, д.м.н., 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3, e-mail: iza.vladimir@rambler.ru; Лебединский Владислав Юрьевич – научный руководитель центра медико-биологических проблем и здоровьесберегающих технологий, д.м.н., профессор; Кенсовская Инна Михайловна – заведующая отделением косметологии.

Information About the Authors:

Izatulin Vladimir G. – Department of Histology, Cytology and Embryology, Ph.D., MD, Professor, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: iza.vladimir@rambler.ru; Lebedinskii Vladislav Y. – MD, PhD, professor, research director of the Center for Biomedical Problems and health-technology; Kensovskaya Inna – head of the department of cosmetology.

© ЕРМОЛАЕВ П.А., ХРАМЫХ Т.П., БАРСКАЯ Л.О. – 2014
УДК 612.172.4:611.36-089.853-092.9

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ПОСЛЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

Павел Александрович Ермолаев, Татьяна Петровна Храмых, Любовь Олеговна Барская
(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии, зав. – д.м.н. Т.П. Храмых)

Резюме. В эксперименте на 22 беспородных белых крысах-самцах изучены изменения показателей электрокардиограммы через 1, 3, 6, 12 часов и 1, 3, 7 суток после предельно допустимой резекции 80% печени. Определение значимости различий проведено с помощью метода непараметрической статистики с расчетом показателя Friedman ANOVA. Начиная с 1-го часа и до 7-ми суток после операции, наблюдалось статистически значимое удлинение интервала PQ. В экспериментальной группе на сроках 1, 3, 6, 12 часов и 3 суток был статистически значимо удлинен интервал QT. Амплитуда зубца T статистически значимо увеличена в экспериментальной группе на всех сроках наблюдения по сравнению с контролем. Выявленные изменения показателей электрокардиограммы характерны для ишемии миокарда в послеоперационном периоде. Прогностически неблагоприятными критериями послеоперационного периода также являются снижение частоты сердечных сокращений и удлинение интервалов PQ и QT.

Ключевые слова: предельно допустимая резекция печени, электрокардиограмма, ишемия миокарда, крысы.

CHANGES OF PARAMETERS OF THE ELECTROCARDIOGRAM AFTER THE MAXIMUM PERMISSIBLE RESECTION OF THE LIVER IN RATS

P.A. Ermolaev, T.P. Kramykh, L.O. Barskaya
(Omsk State Medical Academy, Russia)

Summary. In experiment 22 white outbred rats male studied changes of parameters of the electrocardiogram in 1, 3, 6, 12 hours and 1, 3, 7 days after the maximum permissible liver resection. Determination of significance of differences conducted using the method of non-parametric statistics to calculate indicator Friedman ANOVA. Starting from 1 hour to 7 days after the operation, there was a statistically significant extension PQ interval. In the experimental group on the terms of 1, 3, 6, 12 hours and 3 days was statistically significantly lengthen the QT interval. The amplitude of the T wave shown to be statistically significantly higher in the experimental group at all follow-up period compared with the control. Revealed characteristics of the electrocardiogram characteristic of myocardial ischemia in the postoperative period. Adverse prognostic criteria of the postoperative period are also reduced the heart rate and lengthening intervals PQ and QT.

Key words: maximum permissible liver resection, electrocardiogram, myocardial ischemia, rats.

В последние годы во всем мире наблюдается неуклонный рост числа больных с очаговыми образованиями печени как злокачественного, так и доброкачественного характера [5,10,13]. Гепатоцеллюлярный рак занимает пятое место в мире по числу ежегодно регистрируемых новых случаев. На сегодняшний день резекции по-прежнему являются ведущим методом радикального лечения больных с очаговыми образованиями печени, обеспечивающим отдаленную выживаемость больных [4,12,14]. Обширные резекции составляют в структуре операций на печени, по данным разных авторов, от 5,1 до 21% [5,11].

Оперативные вмешательства на печени относятся к сложным и высокотехнологичным, их проведение сопряжено с высоким риском развития тяжелых интра- и послеоперационных осложнений и летального исхода [4,9,12]. В крупных хирургических центрах мира частота послеоперационных осложнений остается высокой – 30-56% [12,14,28], летальность на уровне 3-9%, а при наличии цирроза печени летальность достигает 25-35% [5,12,19,23]. Большинство исследователей в сообщениях о послеоперационных осложнениях чаще всего отражают специфические для данных оперативных вмешательств – гепатобилиарные осложнения, нарушения же со стороны других органов и систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной систем, желудочно-кишечного тракта) организма уделяется меньшее значение [1,27]. Кроме того, отсутствуют общепринятые протоколы интенсивной терапии в ранние сроки после резекции печени [8]. Так, по данным различных авторов, в структуре осложнений после обширных резекций печени преобладают гепато-билиарные (26-29%). Второе место по частоте развития занимают кардио-респираторные осложнения (20-27,3%) [8,15]. При этом в литературе нет достаточных сведений о патогенезе повреждений сердечно-сосудистой системы в ранние сроки после оперативных вмешательствах такого объема.

Цель работы: выявить в эксперименте возможные изменения показателей электрокардиограммы (ЭКГ) после предельно допустимой резекции печени.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 22 беспородных белых крысах-самцах массой 272 ± 24 г с соблюдением положений, рекомендованных Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанных ВОЗ, и согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. Объем выборки для получения достоверных результатов, рассчитанный по формуле F. Lopez-Jimenez и соавт. [25], составил 8 животных.

Крыс наркотизировали диэтиловым эфиром и проводили атипичную предельно допустимую резекцию 80% массы печени. Непосредственно перед операцией, а также через 1, 3, 6, 12 ч и 1, 3, 7 суток после операции регистрировали ЭКГ в I, II и III стандартных отведениях с помощью электрокардиографа "SCHILLER CARDIOVIT AT-1" (Швейцария) с анализом ЧСС, длительности интервалов PQ и QT, амплитуды зубцов P, R, T.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием

ем пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». Экспериментальные данные представлены в виде медианы (Me) с нижним (LQ) и верхним (HQ) квартилями. Определение значимости различий проведено с помощью метода непараметрической статистики с расчетом показателя Friedman ANOVA, применяемого для анализа повторных измерений, связанных с одним и тем же индивидуумом. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Из 22 животных во время резекции печени и в различные сроки после нее погибли 3 животных, что составило 13,6%.

Статистически значимые изменения показателей ЭКГ наблюдались на всех сроках после операции (табл. 1, рис. 1, 2). Уже с 1-го часа послеоперационного перио-

Таблица 1
Изменение показателей электрокардиограммы у крыс после предельно допустимой резекции печени Me [LQ; HQ]

Время наблюдения	Показатели ЭКГ			
	ЧСС мин ⁻¹	PQ, мс	QT, мс	T, мВ
исходные показатели	350,56 [326,5; 372]	50 [40; 60]	87,5 [80; 100]	0,07 [0,05; 0,1]
1 час	289,38 [261; 315]	67,5 [60; 80]	125 [110; 130]	0,24 [0,2; 0,28]
3 часа	295,13 [272; 300]	70 [60; 80]	107,5 [70; 130]	0,21 [0,2; 0,22]
6 часов	272,13 [250; 286]	70 [60; 80]	115 [100; 140]	0,16 [0,15; 0,2]
12 часов	313,88 [250; 375]	65 [60; 80]	100 [60; 140]	0,2 [0,08; 0,35]
1 сутки	393,38 [354; 428]	55 [50; 60]	82,5 [80; 80]	0,08 [0,05; 0,05]
3 суток	366 [337,5; 401,5]	62,5 [60; 60]	92,5 [80; 100]	0,1 [0,1; 0,1]
7 суток	407,63 [375; 464]	55 [50; 60]	80 [80; 80]	0,09 [0,07; 0,1]
Friedman ANOVA	p < ,00026	p < ,00892	p < ,00949	p < ,00000

да у всех животных отмечалось постепенное замедление сердечного ритма. Умеренная брадикардия регистрировалась на 3, 6, 12 часах наблюдения с минимальной ЧСС на 6-ти часах. Начиная с 1-х суток послеоперационного периода отмечается тенденция к умеренной тахикардии с максимальной ЧСС к 7-м суткам.

Начиная с 1-го часа после операции, наблюдалось статистически значимое удлинение интервала PQ (рис. 1) по отношению к исходным данным. Тенденция к удлинению интервала PQ сохранялась до 7-и суток наблюдения, наибольшее удлинение интервала PQ, в 1,4 раза по отношению к исходным данным, наблюдалось через 3 и 6 часов после операции. В дальнейшем, интервал PQ укорачивался и к 7-ым суткам наблюдения составлял 110% от значения до операции. Выявленные

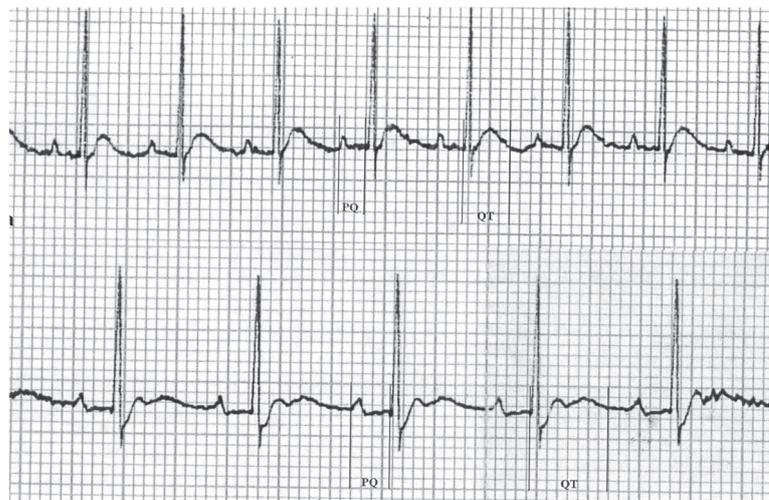


Рис. 1. Удлинение интервалов PQ и QT на ЭКГ после предельно допустимой резекции печени (а – контроль, б – 1 час после предельно допустимой резекции печени).

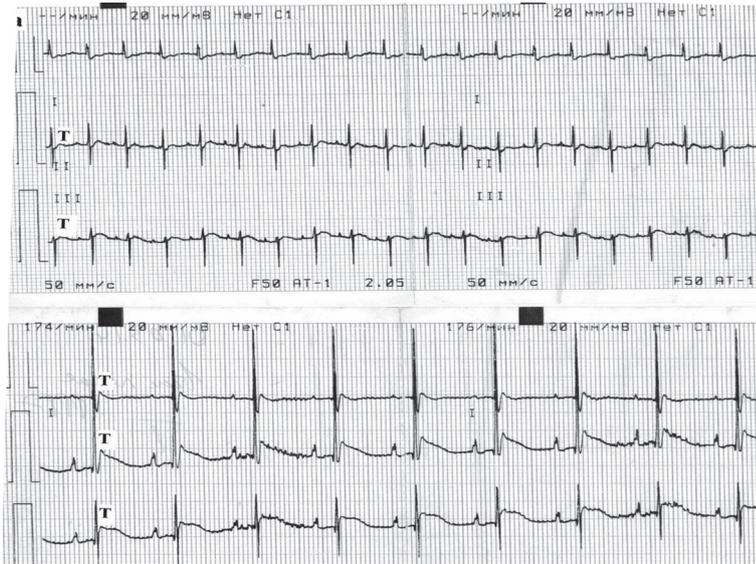


Рис. 2. Изменение амплитуды зубца Т на ЭКГ после предельно допустимой резекции печени (а – контроль, б – 1 час после предельно допустимой резекции печени).

изменения интервала PQ свидетельствуют о замедлении проведения импульса из сино-атриального к атрио-вентрикулярному узлу, то есть о развитии атрио-вентрикулярной блокады I степени.

На сроках 1, 3, 6, 12 часов и 3 суток был статистически значимо удлинен интервал QT (рис. 1). Наибольшее удлинение данного интервала (в 1,31 раза по отношению к исходным данным) наблюдалось через 6 часов после операции. Феномен удлинения интервала QT на ЭКГ свидетельствует о повышении риска возникновения фибрилляции желудочков [21].

Амплитуда зубца Т была статистически значимо увеличена в послеоперационном периоде на всех сроках наблюдения по сравнению с исходными данными (рис. 2). Наиболее выраженные изменения амплитуды и полярности зубца Т отмечались во всех стандартных отведениях через 1 час (в 3,5 раза выше по отношению к контролю), а также через 3 и 6 часов после операции с регистрацией высоких, уширенных “коронарных” зубцов Т. На последующих сроках наблюдения амплитуда зубца Т снижалась, оставаясь увеличенной в 1,27 раза к 7-м суткам наблюдения. Изменения амплитуды и полярности зубца Т во всех стандартных отведениях свидетельствуют о нарушении процесса реполяризации желудочков и развитии тотальной ишемии миокарда.

Статистически значимых изменений амплитуды зубцов Р и R не наблюдалось в течение всего периода наблюдения.

Как известно, ишемия миокарда или коронарная недостаточность, – это типовая форма патологии сердца. Среди многочисленных факторов, способных провоцировать ишемию миокарда, наиболее важными являются уменьшение притока крови по коронарным артериям и повышение потребности миокарда в кислороде и метаболитах.

Общепризнано, что основной причиной послеоперационных осложнений и летальности у некардиохирургических больных являются проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы [24,26]. Увеличение числа хирургических вмешательств у больных среднего и пожилого возраста, то есть больных, у которых нередко имеются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания или высокий риск их развития, требует опти-

мизации тактики ведения данных больных с акцентом на профилактику и коррекцию ишемии миокарда [22]. Также установлено, что наиболее угрожаемый по ишемии миокарда период – первые часы и сутки после операции и анестезии [7]. Ишемия миокарда в послеоперационном периоде коррелирует с 4-кратным увеличением частоты послеоперационного инфаркта миокарда. Длительность ишемии сама по себе является независимым предиктором развития инфаркта миокарда [6].

Операции на печени относятся к высоко-травматичным, приводят к формированию мощной стрессорной нейроэндокринной реакции организма, индуцируемой повреждением тканей [18]. Длительная нагрузка на систему кровообращения в условиях операционного стресса, кровопотеря, стресс-индуцированная гиперактивация симпат-адреналовой системы как повышают потребность миокарда в кислороде и метаболитах, так и уменьшают приток по коронарным артериям в результате их спазма. Кроме того, обширное хирургическое вмешательство нарушает баланс между протромботическими и фибринолитическими факторами, приводит к гиперкоагуляции и может провоцировать развитие коронарного тромбоза [22].

В проведенных нами ранее исследованиях показано развитие системной эндотоксемии в ранние сроки после предельно допустимой резекции печени у крыс [3], которая также вносит свой негативный вклад в развитие ишемии миокарда. Установлено, что при прогрессировании эндотоксемии происходит генерализованное поражение сосудистой системы и ультраструктуры кардиомиоцитов [2,17,20], что, в свою очередь, приводит к ишемии миокарда.

В условиях нарастающей ишемии формируется повреждение и сократительных кардиомиоцитов, и клеток проводящей системы. Повреждение сократительных кардиомиоцитов реализуется снижением сократительной способности миокарда и развитием синдрома “низкого сердечного выброса”. Повреждение клеток проводящей системы ведет к электрофизиологической гетерогенности миокарда, нарушению предсердно-желудочковой проводимости, возникновению множественных циклов “re-entry” с переходом в фибрилляцию желудочков [16].

Как оказалось, в проведенных нами экспериментах с предельно допустимой резекцией печени выявлены признаки тотальной ишемии миокарда в раннем послеоперационном периоде, приводящей к развитию атрио-вентрикулярной блокады I степени и удлинению интервала QT с риском развития жизнеугрожающих аритмий, что свидетельствует об ишемии и повреждении клеток проводящей системы сердца.

Таким образом, проведение предельно допустимой резекции печени оказывает повреждающее влияние на сердечно-сосудистую систему, что осложняет течение раннего послеоперационного периода. Анализируя полученные данные, мы предполагаем, что оценка риска, минимизация операционного стресса за счет адекватной анестезиологической защиты, непрерывный и углубленный мониторинг витальных функций, разработка современных протоколов интенсивной терапии, направленных на профилактику и своевременную коррекцию ишемии миокарда, позволит повысить безопасность обширных резекций печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович Б.И. Хирургия очаговых поражений печени // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – №1. – С.20-25.
2. Бардахчян Э.А., Кириченко Ю.Г. Роль биологически

активных веществ в патогенезе эндотоксического шока // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1983. – №1. – С.79-84.

3. Барская Л.О., Храмых Т.П., Полуэктов В.Л., Заводиленко К.В. Ранние морфо-функциональные изменения в печени после обширной резекции (экспериментальное исследование) // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2013. – Т. 18. №1. – С.70-77.
4. Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З. Практические аспекты современной хирургии печени // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2009. – №2. – С.28-35.
5. Вишневецкий В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени: Рук-во для хирургов. – М.: МИКЛОШ, 2003. – 155 с.
6. Джалилова Д.А., Гайдукова Н.И., Потешкина Н.Г., Хамитов Ф.Ф. Атеросклеротическая аневризма брюшной аорты: кардиальные осложнения и их профилактика в послеоперационном периоде // *Лечебное дело*. – 2011. – №2. – С.4-9.
7. Лебединский К.М., Курапеев И.С. Ишемия и острый инфаркт миокарда в послеоперационном периоде // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2010. – Т. 7. №6. – С.36-40.
8. Макарова В.В. Послеоперационные осложнения при резекции печени: Дис. канд. мед. наук. – М., 2007. – 121 с.
9. Назаренко Н.А. Обширные резекции печени: Дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2005. – 248 с.
10. Опеньшиева М.Л., Стрижаков Г.Н., Федорова Н.Г. Современные возможности лечения опухолевых поражений печени // *Сибирский онкологический журнал*. – 2007. – Прил. №2. – С.84-86.
11. Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. – М.: Практическая медицина, 2005. – 312 с.
12. Патютко Ю.И., Пылев А.Л., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Расширенные резекции печени при злокачественных опухолях // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2009. – №2. – С.16-22.
13. Патютко Ю. И., Чучуев Е.С., Подлужный Д.В., Агафонова М.Г. Гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза: возможности хирургического лечения // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2011. – №10. – С.13-19.
14. Скипенко О.Г., Полищук Л.О. Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печени // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2009. – №5. – С.15-22.
15. Утлик Ю.А. Осложнения обширных резекций печени и методы их профилактики: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 151 с.
16. Хомазюк А.И. Патофизиология коронарного крово-

обращения. – Киев: Здоров'я, 1985. – 280 с.

17. Храмых Т.П. Патогенетические факторы формирования кишечного синдрома при геморрагической гипотензии (экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра. мед. наук. – Омск, 2010. – 240 с.
18. Шиганова А.М., Выжигина М.А., Бунятян К.А. и др. Оценка адекватности анестезии и выраженности стрессорного ответа при резекциях печени // *Анестезиология и реаниматология*. – 2013. – №5. – С.15-19.
19. Belhiti J., Regimbeau J. M., Durand F., et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases // *Hepato-Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 49. – P.41-46.
20. Carlson D.L., Morton J.W. Cardiac Molecular signaling after burn trauma // *J. Burn Care Res*. – 2006. – Vol. 27. – P.669-675.
21. Vernooy K., Delhaas T., Cremer O.L., et al. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome // *Heart Rhythm*. – 2006. – №3. – P.131-137.
22. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30. №22. – P.2769-2812.
23. Jaecq D., Bachellier P., Oussoultzoglou E., et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome and long-term results in Europe: an overview // *Liver Transpl*. – 2004. – Vol. 10 (2 Suppl 1). – P.58-63.
24. Landesberg G., Shatz V., Akopnik I., et al. Association of cardiac troponin, CK-MB and postoperative myocardial ischemia with long-term survival following major vascular surgery // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2003. – Vol. 42. – P.1547-1554.
25. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A. La interpretacion de los ensayos clinicos negativos // *Rev. Invest. Clin*. – 1998. – Vol. 50. – P.435-440.
26. Mangano D.T. Adverse outcomes after surgery in the year 2001 a continuing odyssey // *Anesthesiology*. – 1998. – Vol. 88. – P.561-564.
27. Schroeder R.A., Marroquin C.E., Bute B.P., et al. Predictive Indices of Morbidity and Mortality After Liver Resection // *Ann Surg*. – 2006. – Vol. 243. №3. – P.373-379.
28. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L., et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies // *Br. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 94. – P.982-999.

REFERENCES

1. Alperovich B.I. The surgery of the focal affections of liver // *Byulleten sibirskoy meditsiny*. – 2002. – №1. – P.20-25. (in Russian)
2. Bardahchyan E.A., Kirichenko Yu.G. The role of biologically active substances in the pathogenesis of endotoxin shock // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. – 1983. – №1. – P.79-84. (in Russian)
3. Barskaya L.O., Khramykh T.P., Poluektov V.L., Zavadilenko K.V. Early Structural and Functional Changes in the Liver after Extended Resection (Experimental Study) // *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. – 2013. – Vol. 18. №1. – P.70-77. (in Russian)
4. Vishnevskiy V.A., Efanov M.G., Ikrarov R.Z. Practical aspects of modern liver surgery // *Tihookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. – 2009. – №2. – P.28-35. (in Russian)
5. Vishnevskiy V.A., Kubyshekin V.A., Chzhao A.V., Ikrarov R.Z. Liver surgery. – М.: MIKLOSH, 2003. – 157p. (in Russian)
6. Dzhaliyova D.A., Gajdukova N.I., Poteshkina N.G., Khamitov F.F. Atherosclerotic Aneurysm of Abdominal Aorta: Cardiac Complications in Postoperation Period and Its Prevention // *Lechebnoe delo*. – 2011. – №2. – P.4-9. (in Russian)
7. Lebedinsky K.M., Kurapeyev I.S. Postoperative myocardial ischemia and acute myocardial infarction // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. – 2010. – Vol. 7. №6. – P.36-40. (in Russian)
8. Makarova V.V. Postoperative complications from liver resection: PhD thesis. – М., 2007. – 121 p. (in Russian)
9. Nazarenko N.A. Extensive resections of the liver: thesis for a Doctor's degree. – М., 2005. – 248 p. (in Russian)
10. Openysheva M.L., Strizhakov G.N., Fedorova N.G. Modern

- treatment options for malignant lesions of the liver // *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. – 2007. – App. №2. – P.84-86. (in Russian)
11. Patiutko Iu.I. Surgical treatment of malignant tumors of the liver. – М.: Prakticheskaya meditsina, 2005. – 312 p. (in Russian)
 12. Patiutko Iu.I., Pylev A.L., Sagaidak I.V., Kotelnikov A.G. Advanced hepatic resection for malignancy // *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. – 2009. – №2. – P.16-22. (in Russian)
 13. Patiutko Iu.I., Chuchuev E.S., Podluzhnyi D.V., Agafonova M.G. The possibilities of surgical treatment of hepatocellular cancer in patients with liver cirrhosis // *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. – 2011. – №10. – P.13-19. (in Russian)
 14. Skipenko O.G., Polishuk L.O. Surgical treatment of colorectal liver metastases // *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. – 2009. – №5. – P.15-22. (in Russian)
 15. Utlik Yu.A. Complications extensive resections of the liver and methods of prophylaxis: PhD thesis. – М., 2010. – 151 p. (in Russian)
 16. Homazyuk A.I. Pathophysiology of coronary circulation. – Киев: Zdorov'ya, 1985. – 280 p. (in Russian)
 17. Khramykh T.P. Pathogenetic factors of formation of intestinal syndrome haemorrhagic hypotension (experimental study): thesis for a Doctor's degree. – Омск, 2010. – 240 p. (in Russian)
 18. Shiganova A.M., Vyzhigina M.A., Bunyatyan K.A., et al. Assessment of anaesthesia sufficiency and stress response during liver resections // *Anesteziologiya i reanimatologiya*. – 2013. – №5. – P.15-19. (in Russian)

19. Belghiti J., Regimbeau J. M., Durand F., et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases // Hepato-Gastroenterology. – 2002. – Vol. 49. – P.41-46.

20. Carlson D.L., Morton J.W. Cardiac Molecular signaling after burn trauma // J. Burn Care Res. – 2006. – Vol. 27. – P.669-675.

21. Verhooy K., Delhaas T., Cremer O.L., et al. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome // Heart Rhythm. – 2006. – №3. – P.131-137.

22. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) // Eur Heart J. – 2009. – Vol. 30, №22. – P.2769-2812.

23. Jaeck D., Bachellier P., Oussoultzoglou E., et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Post-operative outcome

and long-term results in Europe: an overview // Liver Transpl. – 2004. – Vol. 10 (2 Suppl 1). – P.58-63.

24. Landesberg G., Shatz V., Akopnik I., et al. Association of cardiac troponin, CK-MB and postoperative myocardial ischemia with long-term survival following major vascular surgery // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P.1547-1554.

25. Lopez-Jimenez F., Pniagua D., Lamas G.A. La interpretacion de los ensayos clinicos negativos // Rev. Invest. Clin. – 1998. – Vol. 50. – P.435-440.

26. Mangano D.T. Adverse outcomes after surgery in the year 2001 a continuing odyssey // Anesthesiology. – 1998. – Vol. 88. – P.561-564.

27. Schroeder R.A., Marroquin C.E., Bute B.P., et al. Predictive Indices of Morbidity and Mortality After Liver Resection // Ann Surg. – 2006. – Vol. 243, №3. – P.373-379.

28. Simmonds P.C., Primrose J.N., Colquitt J.L., et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 94. – P.982-999.

Информация об авторах:

Ермолаев Павел Александрович – аспирант кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, e-mail: yermol@inbox.ru; Храмых Татьяна Петровна – заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии, д.м.н., 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: khamykh@yandex.ru; Барская Любовь Олеговна – ассистент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, e-mail: barsik492@yandex.ru.

Information About the Authors:

Ermolaev Pavel Aleksandrovich – postgraduate student of the Department of topographic anatomy and operative surgery, e-mail: yermol@inbox.ru; Khramykh Tatyana Petrovna – Head of the Department of topographic anatomy and operative surgery, MD, 644043 Omsk, Lenin str., 12, e-mail: khamykh@yandex.ru; Barskaya Lyubov Olegovna – assistant of the Department of topographic anatomy and operative surgery, e-mail: barsik492@yandex.ru.

© ПЕРЕСТОРНИНА М.В., КОРПАЧЕВА О.В., ПАЛЪЯНОВ С.В., ДОЛГИХ В.Т. – 2014
УДК: 616.16-003.215-053.3-036.88:546.21

СРАВНЕНИЕ КИСЛОРОДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ ВЫЖИВШИХ И УМЕРШИХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Мария Вячеславовна Пересторонина, Ольга Валентиновна Корпачева,
Сергей Владимирович Пальянов, Владимир Терентьевич Долгих

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Длительная зависимость новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) от респираторной поддержки, а также сложность и потенциальная опасность забора артериальной крови у данной категории пациентов диктует необходимость оценки диагностической и прогностической значимости кислородных показателей капиллярной, а не артериальной крови. Проведена сравнительная оценка концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2), показателей парциального напряжения кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), а также альвеолярно-артериального кислородного градиента ($A-aDO_2$) и респираторного коэффициента (RI), рассчитанных на основании данных капиллярной крови, в группах выживших и умерших новорожденных с ЭНМТ. Показано, что значения показателей pK_2 и FiO_2 не могут иметь прогностического значения, однако коэффициенты $A-aDO_2$ и RI, вычисленные на основе данных капиллярной крови ($AkDO_2$ и RIk соответственно) на 9-й день жизни новорожденных, статистически значимо различаются в сравниваемых группах. Это позволяет использовать коэффициенты $AkDO_2$ и RIk для оценки тяжести нарушений кислородного режима и прогноза у новорожденных с ЭНМТ.

Ключевые слова: новорожденные, экстремально низкая масса тела, выжившие, умершие, прогноз, капиллярная кровь, альвеолярно-артериальный кислородный градиент, респираторный коэффициент.

COMPARISON OF OXYGEN INDICATORS OF CAPILLARY BLOOD SURVIVORS AND DECEASED INFANTS WITH EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT

M. V. Perestoronina, V. T. Dolgich, O. V. Korpacheva, S. V. Palyanov
(Omsk State Medical Academy, Russia)

Summary. Continuous dependence of infants with extremely low birth weight (ELBW) on respiratory support, as well as the complexity and potential risk of arterial blood sampling in these patients necessitates evaluation of diagnostic and prognostic value of capillary oxygen indicators, rather than arterial blood. There has been conducted a comparative evaluation of the concentration of oxygen in the inspired air (FiO_2), indicators of partial oxygen tension (pO_2) and carbon dioxide (pCO_2), and alveolar-arterial oxygen gradient ($A-aDO_2$) and respiratory rate (RI), calculated on the basis of capillary blood in groups of survivors and the dead newborns with ELBW. It has been shown that the values of indicators pK_2 and FiO_2 can not have predictive value, but the coefficients $A-aDO_2$ and RI, calculated on the basis of capillary blood ($AkDO_2$ and RIk respectively) on the 9th day of life of infants are statistically significantly different in the two groups. This allows the use of coefficients $AkDO_2$ and RIk to assess the severity of violations of the oxygen regime and prognosis in infants with ELBW.

Key words: infants, extremely low birth weight, survivors, dead, weather, capillary blood, alveolar-arterial oxygen gradient, respiratory rate.

Мониторинг газового состава крови применяется для рутинной оценки повреждения органов дыхания и эффективности респираторной терапии [7] у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). «Золотым» стандартом является использование с этой целью артериальной крови [6], однако манипуляция ее забора у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) чрезвычайно сложна и опасна [9,10]. В то же время, крайне недоношенные новорожденные могут зависеть от респираторной поддержки в течение длительного времени (до месяца), а исследование газового состава крови, как правило, проводится несколько раз в день. Сказанное делает использование артериальной крови у данной категории новорожденных практически невозможным и диктует необходимость оценки диагностической и прогностической значимости кислородных показателей капиллярной, а не артериальной крови, значения которых существенно различаются [11].

Цель исследования – сравнить концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2), парциальное напряжение кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), а также альвеолярно-артериальный кислородный градиент ($A-aDO_2$) и респираторный коэффициент (RI), рассчитанные на основе данных капиллярной крови, в группах выживших и умерших новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное, динамическое когортное исследование, в которое включены 98 новорожденных с массой тела при рождении менее 1000 г и сроком гестации от 28 недель и менее (пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТ) педиатрического стационара Клинического родильного дома №1) за период с 2008 по 2012 гг. Группой контроля служили доношенные новорожденные, не имевшие респираторной патологии.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Строго соблюдались принципы Хельсинкской декларации и российского законодательства в области здравоохранения.

Определяли концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2), парциальное напряжение кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2), а также альвеолярно-артериальный кислородный градиент ($A-aDO_2$) и респираторный коэффициент (RI) в капиллярной крови новорожденных, в связи с чем к обозначениям показателей и коэффициентов добавили литеру k: pkO_2 , $pkCO_2$, $A-kDO_2$, RIk . Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: выжившие и умершие на этапе ОРИТ. Сравнение в подгруппах проводилось на 7-й, 8-й, 9-й, 10-й дни жизни, что определялось сроками поступления пациентов с ЭНМТ в ОРИТ (к концу первой недели) и продолжительностью жизни (выживания).

В связи с тем, что исследование газового состава капиллярной крови проводили несколько раз в день, то сравнивали показатели среди «лучших» и «худших» значений за сутки. В случае, если исследование выполняли один раз в сутки, значение показателя относили к категории «лучших» или «худших»

путем сопоставления его со значениями того же показателя в группе контроля – доношенные новорожденные без респираторной патологии. В качестве нижней границы нормы pkO_2 принят 2,5 перцентиль 95%-ого референтного интервала, в качестве верхней границы нормы $pkCO_2$ – 97,5 перцентиль [5]. Для $A-kDO_2$ и RIk за верхнюю границу нормы приняли удвоенное значение 97,5 перцентиль 95%-ого референтного интервала (для $A-kDO_2$ – 118 мм рт.ст., для RIk – 2,64).

Распределение данных большинства исследуемых подгрупп отличалось от нормального, поэтому для сравнения двух несвязанных групп применяли непараметрические методы статистического анализа с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В целом статистически значимые различия в группах выживших и умерших новорожденных с ЭНМТ были получены по всем изучаемым показателям (табл. 1), однако исследовательские точки и статистические критерии варьировали по отдельным показателям. Так

Таблица 1

Статистическая значимость различий показателей газового состава крови выживших и умерших новорожденных с ЭНМТ

День жизни/результат	Критерий	Уровень значимости показателей, p				
		pkO_2	$pkCO_2$	FiO_2	$A-kDO_2$	RIk
9/худший	Вальда-Вольфовица	0,022476	0,384371	0,211811	0,445729	0,525863
	Колмогорова-Смирнова	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	Манна-Уитни	0,086762	0,582152	0,044791	0,58757	0,006885
9/лучший	Вальда-Вольфовица	0,054419	0,769336	0,262407	0,020979	0,274472
	Колмогорова-Смирнова	>0,1	>0,1	>0,1	<0,05	<0,05
	Манна-Уитни	0,127379	0,982551	0,073055	0,010082	0,010224
10/лучший	Вальда-Вольфовица	0,467821	0,040059	0,904067	0,526729	0,502449
	Колмогорова-Смирнова	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	Манна-Уитни	0,548588	0,124534	0,071815	0,986567	0,794002

Примечания: pkO_2 – парциальное напряжение кислорода в капиллярной крови, $pkCO_2$ – парциальное напряжение углекислого газа в капиллярной крови, $A-kDO_2$ – альвеолярно-артериальный кислородный градиент капиллярной крови, RIk – респираторный коэффициент капиллярной крови; FiO_2 – концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе.

статистически значимые различия pkO_2 были получены только на 9-й день жизни среди «худших» значений и только по критерию Вальда-Вольфовица ($p=0,022476$).

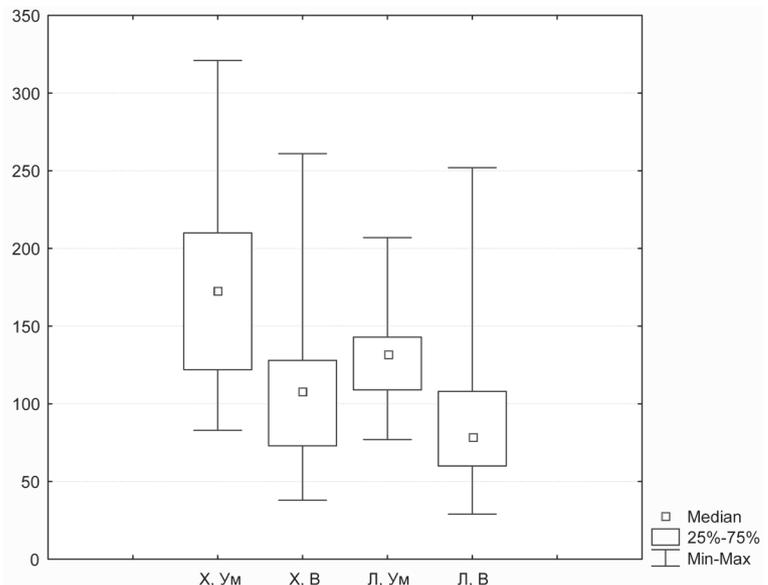


Рис. 1. Коэффициент $AkDO_2$ (мм рт.ст.) у умерших (Ум) и выживших (В) новорожденных с ЭНМТ на 9-й день жизни.

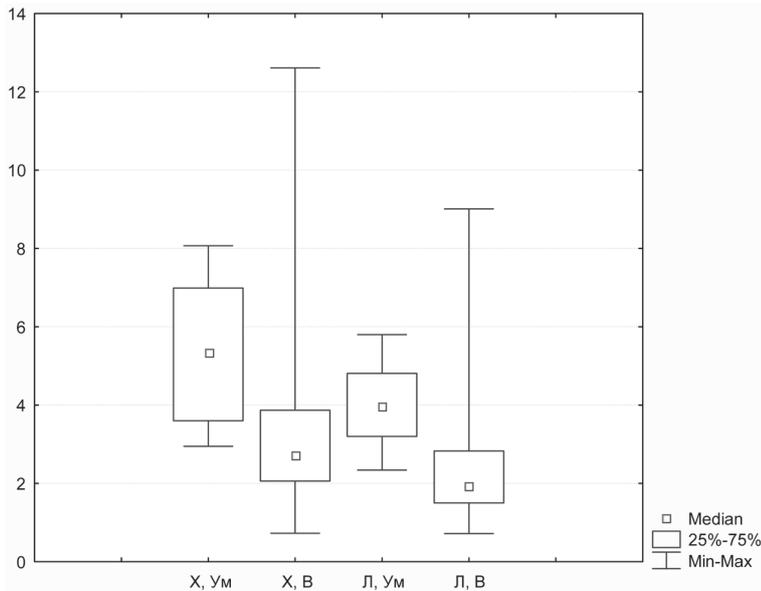


Рис. 2. Коэффициент Rlk у умерших (Ум) и выживших (В) новорожденных с ЭНМТ на 9-й день жизни.

Для FiO_2 различия в сравниваемых группах получены также на 9-й день жизни среди «худших» значений, но при использовании другого статистического критерия – Манна-Уитни. В тот же день для показателя $A-kDO_2$ все использованные критерии не дали статистически значимых различий, только критерий Манна-Уитни показал значимой различий, близкую к статистической значимой ($p=0,059$). Однако на основании «лучших» значений показателя $A-kDO_2$ статистически значимые различия в подгруппах выявлены при помощи всех трех статистических критериев. Подобные различия выявлены и для Rlk в сравниваемых подгруппах (рис. 1, 2).

Приведенные в настоящем исследовании данные не позволяют пока аргументировано объяснить появление статистически значимой прогностической ценности показателей именно на 9-й день жизни новорожденных с ЭНМТ. С одной стороны, респираторный дистресс-синдром новорожденных, при отсутствии осложнений должен разрешаться к концу первой недели жизни [8], а с другой – вторая стадия формирования бронхолегочной дисплазии приходится на 4-10-й день жизни, характеризуется нарастанием ателектазов и распространением некрозов, то есть расширением зоны повреждения легких [4]. С учетом этих данных можно предположить, что конец первой и начало второй недели жизни является переломным периодом в патогенезе повреждения легких: либо происходит разрешение патологического процесса, либо повреждение легких усугубляется с формированием хронического легочного заболевания, в крайней си-

туации – приводит к гибели больного.

Альвеолярно-артериальный кислородный градиент представляет собой разницу между парциальным напряжением кислорода в альвеолах (рассчитанным при помощи FiO_2) и парциальным напряжением кислорода в артериальной крови, отражая степень насыщения крови кислородом в легких и характеризующая шунтирование крови. При этом учитывается как внутрилегочное, так и внелегочное шунтирование [1]. Внутрилегочное шунтирование осуществляется за счет нарушения вентиляционно-перфузионных отношений, посредством артерио-венозных анастомозов в легких и бронхиальных вен [1]. Внелегочное шунтирование – результат функционирования открытого артериального протока на фоне легочной гипертензии, приводящей к функционированию право-левого сброса [1]. Артериовенозная разница по кислороду – показатель потребления кислорода тканями, pO_2 смешанной венозной крови – показатель степени оксигенации всего коллектора венозной крови после прохождения ее через капиллярное русло [3]. Исходя из этого, альвеолярно-капиллярный градиент по кислороду может отражать как степень шунтирования в легких, так и потребление кислорода тканями.

При критических состояниях, гиповолемии сниженное содержание кислорода в смешанной венозной крови свидетельствует о том, что больной страдает от гипоксии, даже если содержание кислорода в артериальной крови удовлетворительное [2]. Иными словами, смешанная венозная кровь отражает гипоксию тканей и органов. Снижение парциального напряжения кислорода в капиллярной крови также может быть связано с тканевой гипоксией на фоне повышенного потребления кислорода. В этой связи альвеолярно-капиллярный градиент, в первую очередь, отражает кислородную задолженность организма, «цену» оксигенации тканей.

Таким образом, значения показателей pO_2 и FiO_2 не различаются у умерших и выживших новорожденных с ЭНМТ, и, следовательно, не могут иметь прогностического значения, хотя они характеризуют тканевую гипоксию и степень дыхательной недостаточности соответственно. Однако индексы $AkDO_2$ и Rlk, вычисленные на основе показателей pO_2 и FiO_2 , статистически значимо различаются в группах выживших и умерших новорожденных с ЭНМТ, что позволяет предполагать иные по отношению к таковым в артериальной крови механизмы их формирования. Корреляционный анализ указанных коэффициентов позволит выяснить эти механизмы, а сами коэффициенты использовать для оценки тяжести нарушений кислородного режима и прогноза у новорожденных с ЭНМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гритпи М.А. Патофизиология лёгких. – М.: Бином, Х.: МТК-книга, 2005. – 304 с.
2. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. – М.: Медицина, 1984. – 480 с.
3. Малышев В.Д. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии. – М., 2005. – 228 с.
4. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: руководство для практикующих врачей / Под ред. Л.Г. Кузьменко. – М.: МДВ, 2010. – 152 с.
5. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
6. Принципы ведения новорождённых с респираторным дистресс синдром (РДС): методические рекомендации / Под ред. Н.Н. Володина – М.: РАСПИМ, 2006. – 24 с.
7. Респираторный дистресс у новорождённых / Под ред. М.В. Фомичева. – Екатеринбург: ИРА УТК, 2007. – 482 с.
8. Неонатология: Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 848 с.
9. Francis J.V., Monagle P., Hope S., Sehgal A. Occlusive aortic arch thrombus in a preterm neonate // *Pediatr Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 11. №1. – P.5-13.
10. Roll C., Huning B., Kaunick M., et al. Umbilical artery catheter blood sampling volume and velocity: Impact on cerebral blood volume and oxygenation in very-low-birthweight infants // *Acta Paediatrica.* – 2006. – Vol. 95. – P.68-73.
11. Yildizdas D., Yapicioglu H., Yilmaz H.L., Sertdemir Y. Correlation of simultaneously obtained capillary, venous, and arterial blood gases of patients in a paediatric intensive care unit // *Archives of disease in childhood.* – 2004. – Vol. 89. №2. – P.80-176.

REFERENCES

1. *Grippi M.A.* Lung pathology. – Moscow: Binom, 2005. – 304 p. (in Russian).
2. *Zilber A.P.* Clinical physiology in anesthesiology and reanimatology. – Moscow: Meditsina, 1984. – 480 p. (in Russian).
3. *Malyshch V.D.* Acid-base status and fluid and electrolyte balance in intensive care. – Moscow: 2005. – 228 p. (in Russian).
4. *Ovsyannikov D.Y.* The health care system for children suffering from bronchopulmonary dysplasia: a guide for practitioners / Ed. L.G. Kuzmenko – Moscow: MDV, 2010. – 152 p. (in Russian).
5. *Petri A., Sabine K.* Visual statistics in medicine. – Moscow: GEOTAR-MED, 2003. – 144 p. (in Russian).
6. Principles of the management of neonatal infants with respiratory distress syndrome. Guidelines / Ed. N.N. Volodin – Moscow: RASPM, 2006. – 24 p. (in Russian).
7. Neonatal respiratory distress / Ed. M.V. Fomichev. – Ekateriburg: IRA UTK, 2007. – 482 p. (in Russian).
8. Neonatologiya: National guidelines / Ed. N.N. Volodin – Moscow: GEOTAR-Media, 2009. – 848 p. (in Russian).
9. *Francis J.V., Monagle P., Hope S., Sehgal A.* Occlusive aortic arch thrombus in a preterm neonate // *Pediatr Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 11. №1. – P.5-13.
10. *Roll C., Huning B., Kaunicke M., et al.* Umbilical artery catheter blood sampling volume and velocity: Impact on cerebral blood volume and oxygenation in very-low-birthweight infants // *Acta Paediatrica.* – 2006. – Vol. 95. – P.68-73.
11. *Yildizdas D., Yapicioglu H., Yilmaz H.L., Sertdemir Y.* Correlation of simultaneously obtained capillary, venous, and arterial blood gases of patients in a paediatric intensive care unit // *Archives of disease in childhood.* – 2004. – Vol. 89. №2. – P.80-176.

Информация об авторах:

Пересторонина Мария Вячеславовна – аспирант кафедры; Корпачева Ольга Валентиновна – профессор кафедры, д.м.н., доцент, 644043, Омск, Ленина 12, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, тел. (3812) 230378, e-mail: olgkor@mail.ru; Пальянов Сергей Владимирович – доцент кафедры, к.м.н.; Долгих Владимир Терентьевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ.

Information About the Authors:

Perestoronina Mariya V. – postgraduate student; Korpacheva Olga Valentinovna – MD, Ph.D., Professor Associate, The Omsk State Medical Academy, Ul. Lenina, 12, Omsk 644043, Russia, e-mail: olgkor@mail.ru; Palyanov Sergey Vladimirovich – MD, Professor Associate; Dolgikh Vladimir Terent'evich – D.Sc. in Medicine, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course.

© БАРИНОВ С.В., ДОЛГИХ В.Т., ДОЛГИХ Т.И., БАРАКИНА О.В., ПЬЯНОВА Л.Г., ЛИХОЛОБОВ В.А., ЧАУНИН А.В. – 2014
УДК [615.46.014.47:615.28]:546.26

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ФОРМОВАННЫХ УГЛЕРОДНЫХ СОРБЕНТОВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Сергей Владимирович Баринов¹, Владимир Терентьевич Долгих¹, Татьяна Ивановна Долгих³,
Ольга Васильевна Баракина¹, Лидия Георгиевна Пьянова², Владимир Александрович Лихолобов²,
Андрей Васильевич Чаунин¹

(¹Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков; ²Институт проблем переработки углеводородов СО РАН, директор – д.х.н., член-корр. РАН В.А. Лихолобов; ³Омский клинический диагностический центр, гл. врач – Н.И. Орлова)

Резюме. Обследовано 17 женщин с хроническим эндометритом и установлено, что ведущую роль в развитии этой патологии играет сочетание микроорганизмов *E. faecalis*, *St. epidermidis*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Str. agalactiae*, *St. aureus* и *St. intermediae*. Включение в комплексную терапию формованного гемосорбента ВНИИТУ1-ПВП, вводимого в полость матки, позволяет улучшить результаты лечения за счет полной элиминации патогенных возбудителей из полости матки и снижения в плазме крови уровня провоспалительных цитокинов: IL-1 β – в 3,4 раза, IL-6 – в 1,8 раза, IL-8 – в 2,65 раза, TNF α – в 2,55 раза, рецепторного антагониста IL-RA1L – в 3,44 раза.

Ключевые слова: хронический эндометрит, диагностика, лечение, гемосорбент ВНИИТУ1-ПВП, формованный углеродный сорбент

DEVELOPMENT AND APPLICATION OF MOLDED CARBON SORBENTS
IN THE TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS

S.V. Barinov¹, V.T. Dolgikh¹, T.I. Dolgikh³, O.V. Barakina¹, L.G. P'yanova², V.A. Likholobov², A.V. Chaunin¹
(¹Omsk State Medical Academy; ²Institute of hydrocarbon processing, SB RAS; ³Omsk Clinical Diagnostic Center, Russia)

Summary. 17 women with chronic endometritis were examined. A combination of microorganisms *E. faecalis*, *St. epidermidis*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Str. agalactiae*, *St. aureus* and *St. intermediae* played a leading role in the development of this pathology. A complex therapy with the molded hemosorbent VNIITU1-PVP injected into the uterus makes it possible to improve the results of treatment due to the complete elimination of pathogens from the uterus and lowering the levels of proinflammatory cytokines in blood plasma: IL-1 β – 3,4 times, IL-6 – 1,8 times, IL-8 – 2,65 times, TNF α – 2,55 times, receptor antagonist of IL-RA1L – 3,44 times.

Key words: chronic endometritis, diagnostics, treatment, hemosorbent VNIITU1-PVP, molded carbon sorbent.

Воспалительные заболевания – одни из самых распространенных заболеваний женской половой сферы [3,10,14]. Они вызывают нарушения репродуктивной функции женского организма, нередко являются причиной внематочной беременности, бесплодия, менструальной и половой дисфункции [8,20,24]. Особое место среди воспалительных заболеваний женской половой сфе-

ры занимают эндометриты [4]. Они могут быть вызваны бактериями, вирусами, грибами, микоплазмами и другими микроорганизмами [7]. Возникновению заболевания способствует беспорядочная половая жизнь, осложненные аборт и роды, диагностическое выскабливание матки, длительное применение внутриматочных методов контрацепции. Частота эндометритов не имеет тен-

денции к снижению, несмотря на использование современных методов диагностики и применения широкого спектра антимикробных препаратов [7]. Последние годы существенно возрос интерес исследователей к хроническому эндометриту, что объясняется наличием целого спектра проблем, касающихся особенностей этиологии и патогенеза, диагностических критериев и подходов к терапии данной патологии [14]. Значительная вариабельность данных о распространении хронического эндометрита, трудности верификации диагноза, необходимость применения инвазивных методов исследования создают особые сложности для клиницистов и приводят к недооценке роли заболевания в развитии нарушений репродуктивной функции. Традиционные методы введения антибиотиков чаще всего не снижают высокие концентрации токсических веществ. В связи с этим курс лечения увеличивается, повышается риск развития осложнений. Формируются резистентные штаммы микроорганизмов [12]. Кроме антибиотиков в лечении хронического эндометрита применяется магнитотерапия, импульсный ультразвук, электрофорез, бальнеотерапия, согревающие аппликации на низ живота с применением парафина и озокерита [9,15].

В последние годы в комплексной терапии хронического эндометрита используют сорбенты. Однако многие современные сорбенты имеют невысокую сорбционную активность по отношению к токсичным веществам белковой природы [11]. Основные недостатки сорбентов, связанные с их текстурой и химической природой поверхности, ограничивают возможности их применения, в частности, для сорбционной медицины, протеомики, медицинской диагностики и других целей [13]. Изменение пористой структуры сорбентов и ее регулирование до недавнего времени чаще всего проводили методом «геометрической» модификации материалов, что снижает прочность гранул сорбента, нередко к их разрушению и возможному пылеотделению в кровеносное русло [11]. Выбор сорбента с той или иной пористой структурой позволяет в известной степени влиять на избирательность сорбции тех или иных токсинов и предопределять их терапевтический эффект.

Повысить избирательность сорбции по отношению к белковым соединениям можно также путем химического модифицирования поверхности сорбентов. При этом возрастает их гидрофильность, что является в целом положительным эффектом [1,17,19]. Известно, что гидрофобность материала затрудняет сорбцию белков и может повлиять на конформацию белковых молекул. На сегодня остается актуальной проблемой повышение эффективности сорбции токсичных веществ определенной природы. С этой целью разрабатываются формованные углеродные сорбенты, модифицированные поливинилпирролидоном, эффективные при гнойно-воспалительных процессах.

Цель исследования – разработать и оценить эффективность применения формованных углеродных сорбентов в комплексной терапии больных хроническим эндометритом.

Материалы и методы

В исследование было включено 17 женщин, страдавших хроническим эндометритом. *Критерии включения:* добровольное письменное информационное согласие; наличие боли и повышение температуры до 38°C в течение 5-7 суток и такие гинекологические заболевания как хронический эндометрит, хронический аднексит и бесплодие. *Критерии исключения:* отсутствие специфических инфекционных (туберкулез, вирусные гепатиты В, С) и венерических (сифилис, гонорея) заболеваний. Исследования проведены на базе гинекологического отделения №2 Клинической медико-санитарная часть №9,

в Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской государственной медицинской академии и Омском клиническом диагностическом центре.

Комплексная терапия женщин, страдавших хроническим эндометритом, включала введение в полость матки формованного углеродного сорбента ВНИИТУ-1-ПВП». Формованный сорбент ВНИИТУ-1ПВП разработан и произведен в Федеральном государственном учреждении науки Институте проблем переработки углеводов СО РАН по техническим условиям (ТУ) 9398-044-71069834-2013. Формованный сорбент ВНИИТУ-1ПВП является аналогом гемосорбента ВНИИТУ-1 (регистрационное удостоверение №ФСР2008/03492 от 25.09.2012 г.). В качестве местного аппликационного средства гемосорбент ВНИИТУ-1 использовался в абдоминальной хирургии. Поверхность формованного сорбента модифицирована поливинилпирролидоном (ПВП) методом пропитки раствором мономера с последующей его полимеризацией. Формованный сорбент ВНИИТУ-1ПВП имеет форму цилиндра черного цвета диаметром 3 мм, длиной от 15 мм до 25 мм с одним внутренним каналом (рис. 1). Удельная поверхность сорбента по адсорбции азота составляет не более 50 м²/г, массовая доля золы не более 0,45%, массовая доля общей серы не более 0,30%, прочность на раздавливание не менее 20 кгс/см², рН 6,0-8,0, содержит на поверхности не менее 5,0% ПВП. Сорбент стерилен, подвергнут паровой стерилизации при 134°C и давления 2 атм. в течение 45 мин.

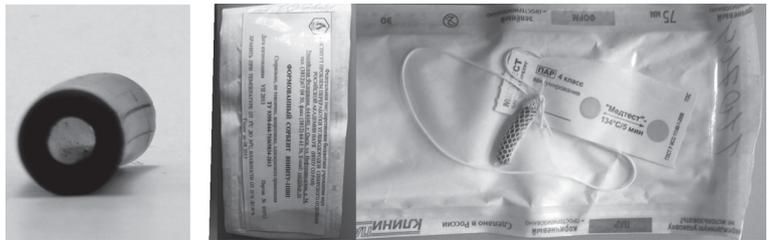


Рис. 1. Формованный сорбент ВНИИТУ-1: внешний вид сорбента без упаковки и в стерильной форме.

Сорбент апирогенен, нетоксичен. Токсикологическое заключение (№2099.013П от 14.08.2013 г.) выдано Испытательным лабораторным центром Федерального государственного бюджетного учреждения науки Научно-исследовательским институтом физико-химической медицины ФМБА России. Проведена оценка результатов технических испытаний медицинского изделия. Акт №12.405 ОРТ/2013 от 26.08.2013 г., выданный Испытательным лабораторным центром Федерального государственного бюджетного учреждения науки Научно-исследовательским институтом физико-химической медицины ФМБА России. Формованный сорбент ВНИИТУ-1ПВП упакован в контейнер из капроновой ткани с прикрепленной нитью длиной не менее 20 см. Капроновая сетчатая ткань не создает препятствий для сорбции патогенных микроорганизмов из полости матки. Применение пористого формованного углеродного сорбента ВНИИТУ-1ПВП одобрено Этическим комитетом Омской государственной медицинской академии (выписка из протокола № 58 от 14.11.13 г.). Сорбент ВНИИТУ-1ПВП в полость матки вводился дважды. Длительность нахождения сорбента в полости матки составляла 24 часа (до полного отсутствия роста патогенной микрофлоры).

Микробиологическое исследование аспириата из полости матки проводили по стандартной методике [2] с использованием коммерческих тест-систем PLIVA – Lachema Diagnostica (Чехия) в компьютерной программе «МИКРОБ-Автомат». Забор материала осуществлялся в асептических условиях. При проведении аспириата из полости матки использовали стерильные проводники в виде силиконовой трубки, исключающие возможность загрязнения пробы вагинальной и цервикальной микрофлорой.

В плазме крови больных хроническим эндометритом до сорбции и после сорбции стандартизованными методами определяли содержание С-реактивного белка и уровень про- и противовоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-RAIL, TNF- α методом иммуноферментного анализа на фотометре «Multiscan EX» с использованием наборов реагентов Pro Con TNF- α , Pro Con IL-1 β , Pro Con IL-6 и Pro Con IL-8 (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург) [6].

При анализе результатов исследования использовали методы описательной и вариационной статистики. Данные представлены как Ме [LQ; HQ], где Ме – медиана, LQ – нижний (25-й) квартиль, HQ – верхний (75-й) квартиль. Численность выборок обозначена n. Различия между значениями показателей до сорбции и после сорбции оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Нулевой считали гипотезу о совпадении медианных значений двух независимых выборок. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p=0,05$. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета прикладных программ STATISTICA-6, стандартных математических таблиц Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Динамика изменения патогенной микрофлоры на фоне проводимой сорбционной терапии у больных хроническим эндометритом отражена в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, до сорбции у 13 больных наблюдался массивный рост патогенной микрофлоры

Микробиологический профиль отделяемого полости матки был представлен преимущественно бактериями *E. faecalis* в 31% случаев, *St. epidermidis* – в 24%, *E. coli* – в 14%, *Kl. pneumoniae* – в 10%, *Str. agalactiae* – в 10%, *St. aureus* – в 7% и *St. intermediate* – в 4%.

Содержание С-реактивного белка (СРБ), как одного из наиболее чувствительных маркеров воспаления, синтезируемого в печени под влиянием IL-6 и других цитокинов, в сыворотке крови больных хроническим эндометритом в 1,5 раза превышало референтные величины (в норме менее 5 мг/л), и это вполне закономерно, поскольку он стимулирует иммунные реакции организма. СРБ активирует фагоцитоз, усиливает подвижность лейкоцитов, а связываясь с Т-лимфоцитами, он влияет на их функциональную активность, инициируя реакции преципитации, агглютинации и связывая комплексы. Кроме того, СРБ связывает лиганды полисахаридов микроорганизмов и вызывает их элиминацию. Как следует из таблицы 2, его содержание после первого сеанса сорбции содержимого матки уменьшилось в 1,61 раза, а после второй сорбции – в 2,38 раза, т.е. снижение до референтных значений. Таким образом, относительно быстрая нормализация уровня СРБ в сыворотке крови больных хроническим эндометритом свидетельствует об эффективности комплексной терапии этой категории больных.

Аналогичная динамика выявлялась при оценке уровня провоспалительных цитокинов (табл. 2). Так содержание IL-1 ν , являющегося главным медиатором местного воспалительного процесса и острофазового ответа на уровне организма, синтезируемый преимущественно макрофагами и моноцитами, в несколько раз превышала нормативные значения. Однако после первого сеанса сорбции содержимого матки больных хроническим эндометритом его уровень уменьшился в 1,78 раза, а после второго – в 2,73 раза. И это тоже не случайно, поскольку за счет конституитивной экспрессии своих рецепторов IL-1 ν очень быстро активирует практически все типы клеток, участвующих в формировании локального воспалительного процесса, включая фибробласты, эндотелий, резидентные макрофаги и все виды лейкоцитов периферической крови [5,22]. Он стимулирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, активирует фагоцитоз [16], поэтому уменьшение его концентрации в сыворотке крови свидетельствует об эффективности проводимой терапии, включая использование формованного сорбенте ВНИИТУ1-ПВП.

Параллельно с определением уровня IL-1 ν исследовали содержание его рецепторного антагониста IL-1RA, концентрация которого в периферической крови здоровых людей превышает 1000 пг/мл, что связано с конституитивной экспрессией гена IL-1RA и его постоянным

Таблица 1

Влияние гемосорбента ВНИИТУ1-ПВП на характер и частоту роста микрофлоры у пациенток с хроническим эндометритом

Характер роста микрофлоры	До сорбции, n	После 1-й сорбции, n	После 2-й сорбции, n
Массивный	13	5	1
Умеренный	1	2	3
Скудный	3	5	5
Роста нет	0	5	5

из отделяемого полости матки, у 1 больной – умеренный рост и 3 больных – скудный рост. После 1-й сорбции в отделяемом из полости матки уменьшилось содержание микрофлоры, а именно: массивный рост микрофлоры уменьшился с 13 до 5 случаев, умеренный наблюдался у двух больных, скудный – у 5; а в 5 случаях он отсутствовал. Повторную сорбцию проводили у 14 больных. Анализ микробиологических исследований показал, что массивный рост патогенной культуры наблюдался только в одном случае, умеренный – в 3 и скудный – в 5 случаях. В 5 случаях рост патогенной микрофлоры отсутствовал.

Таблица 2
Динамика показателей уровня цитокинов и С-реактивного белка в крови на фоне сорбционной терапии у больных хроническим эндометритом, Ме [LQ; HQ]

Показатель	До введения сорбента (n=17)	После 1-го применения сорбента (n=17)	После 2-го применения сорбента (n=14)	U-критерий Манна-Уитни «до лечения» и «после 1-ого применения сорбента»		U-критерий Манна-Уитни «до лечения» и «после 2-ого применения сорбента»		U-критерий Манна-Уитни «после 1-го применения сорбента» и «после 2-го применения сорбента»	
				U	p	U	p	U	p
С-реактивный белок, мг/л	7,4 [3,7; 15,0]	4,6 [2,0; 9,0]	3,1 [1,6; 4,7]	29	0,0016*	11	0,0002*	49	0,1924
IL-1 β , пг/мл	133,7 [66,9; 200,6]	74,9 [37,5; 149,9]	48,9 [24,5; 97,9]	9	0,0012*	0	0,0002*	19	0,0338*
IL-6, пг/мл	1,47 [0,74; 2,21]	1,13 [0,56; 1,70]	0,82 [0,47; 1,41]	7	0,0253*	3	0,0021*	16	0,1009
IL-8, пг/мл	128,8 [64,4; 193,3]	76,6 [38,3; 115,0]	48,5 [24,3; 97,1]	7	0,0007*	0	0,0002*	14	0,0114*
TNF- α , пг/мл	108,5 [54,2; 162,7]	57,0 [28,5; 85,5]	42,4 [21,2; 84,9]	21	0,0190*	6	0,0010*	41	0,1239
IL-RAIL, пг/мл	755,5 [377,7; 1133,2]	507,6 [253,8; 761,3]	219,2 [109,6; 328,8]	37	0,0257*	0	0,0001*	26	0,0156*

*Примечание: критерии являются значимыми на уровне статистической значимости $p < 0,05$.

синтезом тканевыми макрофагами и гепатоцитами [5]. IL-1RA выполняет роль своеобразного буфера, блокирующего действие эндогенного IL-1 и, очевидно, защищающего организм от резкого увеличения уровня IL-1 в сыворотке крови в результате развития эндометрита. В процессе комплексной терапии хронического эндометрита после первого сеанса сорбции содержимого полости матки уменьшилось в 1,5 раза, а после второго сеанса – в 3,4 раза.

Концентрация IL-6, синтезируемого многими типами клеток, участвующими в инициации и регуляции воспаления иммунного ответа, существенно превышала нормативные значения (табл. 2). Как известно, экспрессия гена этого интерлейкина происходит под влиянием попадающих в организм вирусов, бактерий и их продуктов, а также провоспалительных цитокинов [16]. Однако после первого сеанса сорбции содержимого матки женщины, страдающих хроническим эндометритом, содержание IL-6 в сыворотке крови уменьшилось в 1,3 раза, а после второй сорбции – в 1,8 раза, косвенно свидетельствуя об эффективности проводимой комплексной терапии, включая сеансы сорбции. Происходит это потому, что уже на ранней стадии патологического процесса IL-6 активирует пролиферацию активированных бактериальным антигеном В-лимфоцитов и усиливает синтез антител, усиливает функциональную активность Т-киллеров [5]. Кроме того, по сравнению с другими цитокинами IL-6 является главным активатором большинства острофазовых белков в печени, являющихся главными факторами неспецифической резистентности организма, особенно при гнойно-воспалительных заболеваниях.

Содержание IL-8 в сыворотке крови больных, страдавших хроническим эндометритом, являющегося хемокином и играющего важную роль в формировании хронического воспаления [21], многократно превышало нормативные значения. Главными продуцентами этого хемокина считаются активированные при встрече с патогенами моноциты, макрофаги, НК-клетки и эндотелициты [18]. Быстрый выброс хемокинов, в том числе и IL-8 активированными гранулоцитами может привести

к запуску нового синтеза IL-8 этими же клетками, замыкая петлю положительной обратной связи в регуляции синтеза IL-8, усиления экспрессии их рецепторов, активации функциональных свойств и блокирования апоптоза гранулоцитов [25]. Именно этот механизм может иметь патогенетическое значение в поддержании хронического воспаления в эндометрии. В процессе комплексной терапии после первого сеанса сорбции содержание этого хемокина в сыворотке крови уменьшилось в 1,68 раза, а после второго сеанса – в 2,65 раза (табл. 2), свидетельствуя об эффективности проводимого лечения.

В сыворотке крови также увеличивался уровень TNF β , который усиливает фагоцитоз и осуществляет прямой киллинг бактерий совместно с интерфероном- γ [5]. При закислении среды в очаге воспаления TNF принимает б-спиральную форму, что приводит к ее деформационным изменениям, увеличению гидрофобности молекулы и увеличению цитотоксической активности [23] при воспалении, так как TNF врезается в липидную мембрану и начинает функционировать как Na⁺ канал. До лечения уровень TNF β у женщин, страдавших хроническим эндометритом, существенно повышен, однако в ходе лечения, включавшего сорбент ВНИИТУ1-ПВП, его содержания уменьшалось: после первого сеанса сорбции – в 1,9 раза, а после второго – в 2,55 раза, свидетельствуя об уменьшении воспалительного процесса.

Таким образом в этиологии и патогенезе хронического эндометрита ведущую роль играет сочетание микроорганизмов *E. faecalis*, *St. epidermidis*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Str. agalactiae*, *St. aureus* и *St. intermediate* *E. faecalis*, *St. epidermidis*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Str. agalactiae*, *St. aureus* и *St. intermediate*. Модификация углеродного гемосорбента ВНИИТУ-1 поливинилпирролидоном существенно повышает антибактериальные свойства этого гемосорбента. Включение в комплексную терапию формованного гемосорбента ВНИИТУ1-ПВП, вводимого в полость матки, позволяет улучшить результаты лечения за счет полной элиминации патогенных возбудителей из полости матки и снижения в плазме крови уровня провоспалительных цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакланова О.Н., Пьянова Л.Г., Талзи В.П. и др. Модифицирование поверхности углеродного сорбента пол-*N*-винилпирролидоном для аппликационной медицины // Физикохимия поверхности и защита материалов. – 2012. – Т. 48. №4. – С.363-369.
2. Гусев М.В., Минеева Л.А. Микробиология: Учебник. – М.: Академия, 2003. – 464 с.
3. Данусевич И.Н., Козлова Л.С., Струнина Л.В. и др. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – №3-2. – С.72-74.
4. Дубинцкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения // *Consilium medicum*. – 2007. – Т. 9. №6. – С.45-52.
5. Кетлинский С.А., Симбицев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
6. Кишкун А.А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний к клинической практике. – М.: МИА, 2009. – 712 с.
7. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Анкирская А.С. и др. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии // Акушерство и гинекология. – 2004. – №1. – С.3-6.
8. Лятева О.И., Гизингер О.А., Долгушин И.И. Вопросы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С.124-128.
9. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р. Возможности низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красного спектра при лечении хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. – 2012. – №3. – С.49-53.
10. Подольский В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика женщин фертильного возраста с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов // Акушерство и гинекология. – 2013. – №4. – С.61-66.
11. Пьянова Л.Г., Лихолобов В.А., Долгих Т.И. и др. Изучение сорбции цитокинов на поверхности модифицированных углеродных сорбентов // Эфферентная терапия. – 2010. – Т. 6. №1. – С.16-19.
12. Рахматулина М.Р. Эффективность, безопасность и переносимость антимикробных препаратов в терапии ассоциированных урогенитальных инфекций // Акушерство и гинекология. – 2011. – №1. – С.95-100.
13. Самсонов К.В. Сравнительная эффективность сорбции бактерий и бактериальных токсинов углеродными и углерод-минеральными сорбентами // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2008. – Вып. 29. – С.48-50.
14. Сухих Г.Т., Шуриалина А.В. Хронический эндометрит: Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
15. Тирская Ю.И., Баринов С.В., Долгих Т.И. и др. Микробиологическое изучение послеродовых осложнений у беременных группы инфекционного риска // Вестник Новосибирского университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т. 11. №1. – С.162-165.
16. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активности гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – №12. – С.3-12.
17. Belik E.V., Brykalov A.V., Bostanova F.A., et al. Fabrication and study of biologically active organosilica polymer composites used for application sorption // *Fibre Chemistry*. – 2008. – Vol. 40. №5. – P.445-446.
18. Browning D.D., Diehl W.C., Hsu M., et al. Autocrine regulation of interleukin-8 production in human monocytes // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P.L1129-L1136.
19. Levashov P.A., Afanasieva O.I., Dmitrieva O.A., et al. Preparation of affinity sorbents with immobilized synthetic ligands

for therapeutic apheresis // *Biochemistry*. – 2010. – Vol. 4. №3. – P.303-307.

20. Ling Z., Kong J., Liu F., et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis // *BMC Genomics*. – 2010. – №11. – P.488-493.

21. Oppenheim J., Zachat C., Mukaida N., Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene «intercrine» cytokine family // *Annu. Rev. Immunol.* – 1991. – Vol. 9. – P.617-648.

22. Schroeder J., Mrowietz U., Morita E., Christophers E. Purification and biochemical characterization of a human monocyte derived neutrophil activating peptide that lacks interleukin-1 activity

// *J. Immunol.* – 1987. – Vol. 139. – P.3474-3483.

23. Smith W., Gamble J., Clark-Lewis I., Vadas M. Interleukin-8 induces neutrophil transendothelial migration // *Immunology*. – 1991. – Vol. 72. – P.65-72.

24. Ueha S., Shand F.H., Matsushima K. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis // *Front. Immunol.* – 2012. – №3. – P.71-75.

25. Wolff B., Bums A.R., Middleton J., Rot A. Endothelial cell «memory» of inflammatory stimulation: human venular endothelial cells store interleukin 8 in Weibel-palade bodies // *J. Exp. Med.* – 1988. – Vol. 188. – P.1757-1762.

REFERENCES

1. Baklanova O.N., Pianova L.G., Talsi V.P., et al. The surface modification of carbon sorbent floor-N-vinyl pyrrolidone for the application of medicine // *Fizikokhimiya poverkhnosti i zaschita materialov*. – 2012. – Vol. 48. №4. – P.363-369. (in Russian)

2. Gusev M.V., Mineeva L.A. *Microbiology. Tutorial*. – Moscow: Akademya, 2003. – 464 p. (in Russian)

3. Danusevich I.N., Kozlova L.S., Suturina L.V., et al. Status of main components of immunity in women with reproductive disorders with chronic endometritis and in its absence // *Byulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*. – 2012. – №3-2. – P.72-74. (in Russian)

4. Dubintska L.V., Nazarenko T.A. Chronic endometritis: opportunities of diagnostics and treatment // *Consilium medicum*. – 2007. – Vol. 9. №6. – P.45-52. (in Russian)

5. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines*. – St. Petersburg: Foliant, 2008. – 552 p. (in Russian)

6. Kiskun A.A. *Immunological research and methods of diagnostics of infectious diseases in clinical practice*. – Moscow: MIA, 2009. – 712 p. (in Russian)

7. Kulakov V.I., Gurtovoy B.L., Ankara A.S., et al. Actual problems of antimicrobial therapy and prevention of infections in obstetrics, gynecology and neonatology // *Akusherstvo i ginekologia*. – 2004. – №1. – P.3-6. (in Russian)

8. Letyaeva O.I., Gizinger O.A., Dolgushin I.I. Issues in therapy for inflammatory diseases of female genitals // *Akusherstvo i ginekologia*. – 2013. – №2. – P.124-128. (in Russian)

9. Maltseva L.I., Smolina G.R. Capacities of low-intensity pulse red laser radiation in the treatment of chronic endometritis // *Akusherstvo i ginekologia*. – 2012. – №3. – P.49-53. (in Russian)

10. Podolsky V.V. The clinical and epidemiological characteristics of fertile-aged women with chronic genital inflammatory diseases // *Akusherstvo i ginekologia*. – 2013. – №4. – P.61-66. (in Russian)

11. Pyanova L.G., Likholobov V.A., Dolgikh T.I., et al. Study of adsorption of cytokines on the surface of modified carbon sorbents // *Efferentnaya terapiya*. – 2010. – Vol. 6. №1. – P.16-19. (in Russian)

12. Rakhmatulina M.R. The efficacy, safety and tolerability of antimicrobial drugs in therapy for associated urogenital infections // *Akusherstvo i ginekologia*. – 2011. – №1. – P.95-100. (in Russian)

13. Samsonov C.V. Comparative efficiency of sorption bacteria and bacterial toxins carbon and carbon-mineral sorbents // *Byulleten fiziologii i patologii dykhania*. – 2008. – Vol. 29. – P.48-50. (in Russian)

14. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. *Chronic endometritis. Manual*. – Moscow: GOITER-Media, 2010. – 64 p. (in Russian)

15. Tirskaya Yu.I., Barinov S.V., Dolgikh T.I., et al. Microbiological study of postpartum complications in pregnant groups infection risk // *Vestnik Novosibirskogo universiteta. Seria: Biologia, klinicheskaya meditsina*. – 2013. – Vol. 11. №1. – P.162-165.

16. Titov V.N. The significance of macrophages in the onset of inflammation; the effects of interleukin-1, interleukin-6 and the activity of hypothalamo-hypophysis system (a survey) // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. – 2003. – №12. – P.3-12. (in Russian)

17. Belik E.V., Brykalov A.V., Bostanova F.A., et al. Fabrication and study of biologically active organosilica polymer composites used for application sorption // *Fibre Chemistry*. – 2008. – Vol. 40. №5. – P.445-446.

18. Browning D.D., Diehl W.C., Hsu M., et al. Autocrine regulation of interleukin-8 production in human monocytes // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P.L1129-L1136.

19. Levashov P.A., Afanasieva O.I., Dmitrieva O.A., et al. Preparation of affinity sorbents with immobilized synthetic ligands for therapeutic apheresis // *Biochemistry*. – 2010. – Vol. 4. №3. – P.303-307.

20. Ling Z., Kong J., Liu F., et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis // *BMC Genomics*. – 2010. – №11. – P.488-493.

21. Oppenheim J., Zachat C., Mukaida N., Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene «intercrine» cytokine family // *Annu. Rev. Immunol.* – 1991. – Vol. 9. – P.617-648.

22. Schroeder J., Mrowietz U., Morita E., Christophers E. Purification and biochemical characterization of a human monocyte derived neutrophil activating peptide that lacks interleukin-1 activity // *J. Immunol.* – 1987. – Vol. 139. – P.3474-3483.

23. Smith W., Gamble J., Clark-Lewis I., Vadas M. Interleukin-8 induces neutrophil transendothelial migration // *Immunology*. – 1991. – Vol. 72. – P.65-72.

24. Ueha S., Shand F.H., Matsushima K. Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis // *Front. Immunol.* – 2012. – №3. – P.71-75.

25. Wolff B., Bums A.R., Middleton J., Rot A. Endothelial cell «memory» of inflammatory stimulation: human venular endothelial cells store interleukin 8 in Weibel-palade bodies // *J. Exp. Med.* – 1988. – Vol. 188. – P.1757-1762.

Информация об авторах:

Баринов Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2, e-mail: barinov_omsk@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, e-mail: prof_dolgih@mai.ru; Долгих Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая клинико-диагностической лабораторией, e-mail: prof_dolgih@mai.ru; Баракина Ольга Васильевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2; Пьянова Лидия Георгиевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института проблем переработки углеводородов СО РАН, e-mail: medugli@rambler.ru; Лихолобов Владимир Александрович – д.х.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института проблем переработки углеводородов СО РАН, e-mail: medugli@rambler.ru; Чаунин Андрей Васильевич – к.м.н., врач акушер-гинеколог, e-mail: andrey-chaunin@yandex.ru

Information About the Authors:

Barinov Sergey Vladimirovich – PhD, MD, Professor, head of the Department of obstetrics and gynecology №2, e-mail: barinov_omsk@mail.ru; Dolgikh Vladimir Terentyevich – PhD, MD, Professor, honored scientist of the Russian Federation, head of Department of pathophysiology with course of clinical pathophysiology, e-mail: prof_dolgih@mai.ru; Dolgikh Tatyana Ivanovna – PhD, MD, Professor, head of clinical-diagnostic laboratory, e-mail: prof_dolgih@mai.ru; Barakina Olga Vasilyevna – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology №2; P'yanova Lydia Georgievna – PhD, senior researcher of the Institute of hydrocarbon processing, SB RAS, e-mail: medugli@rambler.ru; Likholobov Vladimir Aleksandrovich – PhD, DSc, Professor, correspondent member of RAS, Director of Institute of hydrocarbon processing, SB RAS, e-mail: medugli@rambler.ru; Chaunin Andrey Vasilyevich – PhD, MD, obstetrician-gynecologist, e-mail: andrey-chaunin@yandex.ru

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Светлана Анатольевна Смакотина¹, Асия Рашитовна Зелендинова¹,
Ирина Николаевна Бондарева², Наталья Викторовна Фомина¹

(¹Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Ивойлов;

²Кемеровская областная клиническая больница, гл. врач – Е.Г. Белов)

Резюме. Цель настоящего исследования состояла в оценке наличия традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), показателей воспаления и липидного профиля у пациентов с ревматоидным артритом, без ССЗ в анамнезе. Всего в исследование была включено 150 женщин, средний возраст 50,2±9,9 лет. Сформировали 3 группы: первую группу составили пациентки с РА; вторую – пациентки с наличием ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС) и АГ), третью группу – здоровые лица. Все группы были сопоставимы по возрасту, росту, весу. Пациентки не курили ни в прошлом, ни в настоящем. Оценивали показатели липидограммы, аполипопротеин А (Апо-А) и В (Апо-В), неоптерин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), С-реактивный белок (СРБ). Пациентки с РА характеризуются выраженными нарушениями липидного профиля и не отличаются от пациентов с ССЗ без РА. Более половины пациенток с РА имели повышенную массу тела и склонность к абдоминальному ожирению. Иммуное воспаление с высоким уровнем цитокиновой активности, длительность ревматоидного артрита у данной категории пациентов, наряду с традиционными факторами, могут играть определенную роль в становлении и прогрессировании атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистый риск, системное воспаление.

RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

S.A. Smakotina¹, A.R. Zelendina¹, I.N. Bondareva², N.V. Fomina¹

(¹Kemerovo State Medical Academy, Russia; ²Kemerovo Regional Clinical Hospital, Russia)

Summary. Purpose is to evaluate the presence of traditional risk factors for cardiovascular diseases (CVD), indicators of inflammation and lipid profile in patients with rheumatoid arthritis without a history of CVD. A total of 150 women were included in the study, the average age was 50.2 ± 9.9 years old. Three groups were formed. The first group consisted of female patients with RA; the second group included patients with the CVD (coronary heart disease (CHD) and AH), and the third group consisted of healthy individuals. All groups were compared by age, height, and weight. The patients did not smoke either in the past or present. Indicators of lipidogram, apolipoprotein A (Apo-A) and B (apo-B), neopterin, tumor necrosis factor alpha (TNF-α), C-reactive protein (CRP) were assessed. Patients with RA are characterized by severe impaired lipid profile and do not differ from patients with CVD without RA. More than half of the patients with RA had increased body weight and disposition to abdominal obesity. Immune inflammation with high levels of cytokine activity, duration of rheumatoid arthritis in these patients along with the traditional factors may play a certain role in the development and progression of atherosclerotic process.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, systemic inflammation.

Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения пациентов с РА, отмечается снижение продолжительности жизни у данной категории больных и это является актуальной проблемой современной ревматологии. Одной из основных причин летальности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы: инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть, обусловленные ранним развитием и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [1]. Существуют работы, подтверждающие важность традиционных факторов риска (ФР) в развитии ССЗ у больных РА – гиперхолестеринемии, сахарного диабета (СД), курения и др. С другой стороны существует мнение, что повышение риска развития ССЗ у больных РА не связано с традиционными факторами риска [2]. Относительный риск развития ССЗ у пациентов с РА значительно выше, чем в общей популяции и у больных с высоким кардиоваскулярным риском – сахарным диабетом и артериальной гипертонией [3]. Иммуные нарушения и системное воспаление считается неотъемлемой частью ускорения атерогенеза при РА [4].

При РА большое значение в развитии ССЗ имеет индекс массы тела (ИМТ) [5]. Например, дефицит массы тела обусловлен активностью и тяжестью аутоиммунного процесса, повышенная масса тела связана с приемом антиревматических препаратов и, прежде всего, с применением глюкокортикоидов. В том и другом случае ИМТ рассматривается как фактор риска кардиоваскулярных заболеваний. Цель настоящего исследования состояла в оценке наличия традиционных факторов риска развития ССЗ, показателей воспаления и липидно-

го профиля у пациентов с ревматоидным артритом, без ССЗ в анамнезе.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Кемеровской областной клинической больницы. Всего в исследование была включено 150 женщин, средний возраст 50,2±9,9 лет. Все пациенты были разделены на 3 группы: первую группу составили пациентки с ревматоидным артритом, которые имели вторую степень активности заболевания, оцененную по индексу DAS28, II-III рентгенологическую стадию (эрозивную), все пациенты были серопозитивны (табл. 1), вторую группу составили пациентки с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС и АГ), третью – здоровые лица, проходившие профилактический осмотр в поликлинике областной больницы. Все группы были сопоставимы по возрасту, росту, массе тела. Пациентки не курили ни в прошлом, ни в настоящем, не имели сахарного диабета. Пациенты с РА принимали в течение последнего года стабильную дозу метотрексата 10-15 мг в неделю, НПВП в течение последних 3 недель. Глюкокортикоидную терапию, в том числе, внутрисуставные инъекции больные не получали в течение как минимум 6 месяцев. Диагноз РА верифицировался на основании критериев ACR (1987). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, одобренное Комитетом по этике и доказательности медицинских исследований КОКБ.

Изучение липидного обмена заключалось в определении концентрации общего холестерина (ОХС), три-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, Ме (25-й; 75-й процентиля)

Показатели	Группы		
	1 – РА (n=50)	2 – ССЗ (n=50)	3 – здоровые (n=50)
Возраст, лет	53,00 (41,00;58,25)	55,20 (42,00;60,20)	49,12 (40,40; 51,25)
ИМТ, кг/м ²	27,00 (23,00;32,25)	28,00 (23,00;34,30)	23,51 (21,23;26,84)
ОБ, см	103,50 (98,75;115,25)	106,30 (99,77;119,65)	96,50 (85,00;99,25)
ОТ, см	86,50 (75,00;97,25)	89,50 (79,00;100,15)	79,50 (70,75;90,25)
ИТБ	0,81 (0,70;0,90)	0,84 (0,72;0,94)	0,8 (0,65;0,84)
АГ	-	50	-
ИБС: стенокардия	-	24	-
ДАS28	4,2 (3,50;4,90)	-	-

Примечание: p>0,05.

глицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в негамолизированной плазме крови соответственно холестеринэстеразным, колориметрическим и методом осаждения. Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле Fridwald: ХС ЛНП=ХС-ТГ/2,2-ХС ЛВП. Показатели липидограммы оценивали в соответствии с рекомендациями [2]. Для определения неоптерина, ФНО-а использовались иммуноферментные наборы для количественного определения в человеческой сыворотке (Med Systems GmbH Austria). Для определения Апо-А и Апо-В использовали иммуноферментный набор для количественного определения аполипопротеина-А и -В (ASSA Max, USA). Концентрацию СРБ измеряли с использованием иммунофелометрического метода.

Формирование базы данных осуществлялось с использованием Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Для статистического анализа материала использовался пакет прикладных программ Statistica 6.1 (лицензионное соглашение ВХХR006В092218FAN11). Характер распределения признака оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для описания количественных данных использовали медиану (Ме) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). При обработке данных, применяли методы непараметрической статистики для двух независимых выборок – критерий Манна-Уитни (U), критерий Вилкоксона. Критическое значение уровня статистической значимости, при проверке нулевых гипотез, принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости (p) статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза. При проведении множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони при оценке вычисленного p-значения. Анализ связи (корреляции) двух признаков проводили с использованием метода Спирмена.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день одним из традиционных факторов риска развития ССЗ является масса тела. У взрослых избыточная масса тела соответствует значению ИМТ (кг)/м² от 25 до 29,9 кг/м² [6]. Увеличение ИМТ связано с риском ССЗ.

Показано, что у больных РА при сопоставлении ИМТ с массовой долей жира в организме границы избыточной массы тела имеют различные градации. Для пациентов с РА они составляют более 23 кг/м², для лиц без ревматических заболеваний – более 25 кг/м² [7]. Жировая ткань обладает выраженной метаболической активностью и вырабатывает целый ряд цитокинов и гормонов, влияющих, в том числе на развитие атеротромбоза. К ним относятся воспалительные цитокины (СРБ, ИЛ-6, ФНО), фибриноген, ингибитор плазминогена, ангиотензиноген, адипонектин и др. Жировая ткань в организме человека является источником примерно 30% ИЛ-6, одного из главных активаторов воспаления.

У обследованных пациентов с РА 22 (44%) человека имели нормальную массу тела, 16 (32%) – повышенную массу тела, 12 (24%) – ожирение. Показано, что метаболическая активность характерна, прежде всего, для жировых клеток, находящихся в районе живота, так называемый центральный или абдоминальный тип ожирения. В связи с этим большое прогностическое значение имеет даже не общее увеличение массы тела, а соотношение окружности талии к окружности бедер и даже просто окружность талии [8]. У 19 пациентов с РА (38%) окружность талии (ОТ) превышала 80 см (оценивалась как фактор риска АГ), индекс талия/бедро (ИТБ) оставался в норме. Таким образом, более половины пациентов с РА имели повышенную массу тела и склонность к абдоминальному ожирению (табл. 1).

Анализ значений липидограммы показал, что уровень ОХС у всех пациентов с РА был выше нормы и составил 5,81 (5,2;6,58), ТГ – 1,81 (1,24;2,26), ЛПВП – 1,49

Таблица 2

Показатели липидограммы у обследуемых групп, Ме (25-й; 75-й процентиля)

Показатели, ммоль/л	РА – 1 (n=50)	ССЗ – 2 (n=50)	Здоровые – 3 (n=50)	Достигнутый уровень статистической значимости (p)
ОХС	5,81 (5,26; 6,58)	5,60 (5,20;6,40)	5,20 (5,10;5,70)	p ₁₋₂ =0,368 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ ≤0,001
ТГ	1,81 (1,24;2,65)	1,90 (1,82;2,00)	1,80 (1,70;1,90)	p ₁₋₂ =0,100 p ₁₋₃ =0,100 p ₂₋₃ =0,100
ЛПВП	1,49 (1,23;1,81)	1,15 (1,11;1,20)	1,2 (1,18;1,20)	p ₁₋₂ ≤0,001 p ₁₋₃ ≤0,001 p ₂₋₃ ≤0,001
ЛПНП	3,41 (3,03;4,02)	3,45 (3,14;4,34)	1,17 (1,02;1,68)	p ₁₋₂ =0,303 p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,001

(1,23;1,81), ЛПНП – 3,41 (3,03;4,02) ммоль/л. При сопоставлении показателей в группах, выяснилось, что наибольшее значения ОХС и ЛПВП имели пациентки с РА по сравнению с пациентами с ССЗ и здоровыми лицами, различия достоверны. Уровень ЛПНП в 1 и во 2 группах не различались, но были значимо выше, чем в группе здоровых (табл. 2). Таким образом, пациентки с РА, не имеющие ССЗ, характеризуются выраженными нарушениями липидного профиля и не отличаются от пациентов с ССЗ без РА.

Роль холестерина в развитии коронарной болезни сердца была доказана в США в знаменитом Фремингемском исследовании в середине XX века, а затем подтверждена в Европе [14]. ХС и ТГ связаны с различными белками (аполипопротеинами) и участвуют в образовании липопротеинов. Апо-А – это атерогенная частица с плотностью 1,051-1,082 г/мл, со средним диаметром 26 нм. Показано, что первичная структура активных участков Апо-А имеет высокую степень гомологии (до 98%) с белками каскада коагуляции: плазминогеном, тканевым активатором плазминогена и фактором XII. Последние исследования показали, что Апо-А конкурирует с плазминогеном за связывание его с рецептором [8]. Концентрация Апо-А в крови человека напрямую зависит от тяжести атеросклероза. Однако в настоящее время нет рандомизированных исследований, которые бы показали, что снижение концентрации Апо-А снижает сердечно-сосудистый риск. Апо-В – главный транспортер ТГ из кишечника в жировые клетки, поэтому он получил название «боль-

шой грузчик». Повышение содержания Апо-В в крови обычно сочетается с высокой концентрацией ЛПНП и свойственно семейным гиперлипидемиям. В настоящее время определены уровни апо-В рассматриваются как один из наиболее надежных маркеров уже имеющегося или развивающегося атеросклероза.

У пациенток с РА отмечались статистически значимо высокие величины Апо-А (мг/дл) 503,20 (418,60;667,00) и Апо-В (мг/дл) 160,00 (112,80;195,20), которые в несколько раз превышали норму для данных показателей у здоровых женщин 118,12 (115,00; 200,11) и 82,23 (64,11;119,28) мг/дл соответственно. Различий по уровню аполипопротеинов в группе с РА и в группе с ССЗ выявлено не было. Повышение коэффициента Апо-В /Апо-А свидетельствует о высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА.

Возраст пациенток коррелировал с показателями липидограммы в виде умеренной положительной связи ОХС ($r=0,35$; $p=0,010$), ЛПВП ($r=0,41$; $p=0,0025$). Кроме того, получены корреляционные взаимосвязи ИМТ с ОХС ($r=0,31$; $p=0,02$), ТГ ($r=0,34$; $p=0,01$) и ЛПВП ($r=0,39$; $p=0,004$). Таким образом, возраст пациентов, высокая масса тела напрямую взаимосвязаны с нарушением липидного профиля пациенток с РА.

Сердечно-сосудистые осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, при РА имеют особенности, характеризующиеся множественным поражением коронарных сосудов; ранними рецидивами острого коронарного синдрома; увеличением летальности после первого ИМ; высокой частотой «бессимптомного» ИМ; увеличением риска ИМ (в том числе «бессимптомного») до развития клинических проявлений РА; ассоциированы с активностью воспаления (частое выявление внесуставных проявлений, стойкое увеличение СОЭ, СРБ и других маркеров воспаления) [9]. Системное воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта холестерина крови [10].

Огромную роль в прогрессировании атеросклероза и развитии сердечно-сосудистых осложнений уделяют высокочувствительному СРБ [11]. В общей популяции даже небольшое повышение концентрации СРБ, может быть предиктором сосудистых катастроф. При РА высокая степень активности заболевания является мощным фактором как раннего развития атеросклероза, так и сердечно-сосудистых осложнений [12].

Средняя величина СРБ у пациенток с РА составила 6,32 (0,99;18,03) мг/л, что статистически значимо ($p\leq 0,001$) выше, чем у пациенток с ССЗ, у которых концентрация СРБ составила 1,9 (1,2;1,5) мг/л, и в группе здоровых лиц (показатель СРБ был в пределах нормальных значений). Кроме того, имелась четкая ассоциация между уровнем СРБ и показателями липидного спектра крови, подтверждающая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие дислипидемии при РА. Выявлена прямая взаимосвязь между уровнем СРБ у пациентов с ревматоидным артритом и показателями липидограммы: ОХС ($r=0,42$; $p=0,002$) слабая связь ТГ ($r=0,7$; $p=0,58$). При изучении нетрадиционных факторов риска развития ССЗ и влияния длительности РА на ОХС установлена прямая взаимосвязь ($r=0,38$; $p=0,007$) и с ТГ ($r=0,46$;

$p=0,0002$) и обратная с ЛПВП ($r=-0,41$; $p=0,002$). Таким образом, чем выше продолжительность заболевания РА, тем более выражены нарушения липидного обмена. Кроме того, при рассмотрении корреляционных взаимосвязей стажа РА с традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений была выявлена статистически значимая положительная связь с ИМТ ($r=0,55$; $p\leq 0,001$) и ИТВ ($r=0,37$; $p=0,007$).

В последние годы уделяется огромное внимание активности цитокинов и их роли в развитии системного воспаления и атеросклероза. Наиболее информативным показателем, отражающим активацию клеточного иммунитета при РА, является неоптерин, лучше коррелирующий с рядом показателей активности и тяжести РА, чем ряд других цитокинов [13].

Повышенные концентрации неоптерина обнаруживаются у больных с атеросклерозом аорты, сонных, коронарных и периферических артерий. Уровень неоптерина у этих больных коррелирует с распространенностью атеросклеротического процесса, степенью стенозирования артерий, концентрацией гомоцистеина, фибриногена, мочевой кислоты и др. [13,14].

У всех пациенток с РА уровень неоптерина был высоким и составил 15,49 (8,25;18,03) нмоль/мл, в группе с сердечно-сосудистыми заболеваниями данный показатель был также высоким, но значимо не различался с группой пациенток с РА – 16,84 (10,25;19,08) нмоль/мл; в группе здоровых лиц уровень неоптерина оставался в пределах нормальных значений и составил 9,53 (7,20;11,22) нмоль/мл. Корреляционный анализ показал положительную взаимосвязь неоптерина с ТГ ($r=0,46$; $p\leq 0,001$).

Возрастает интерес к изучению роли «ключевого» провоспалительного цитокина – ФНО-а в развитии иммунного воспаления при различных заболеваниях, в том числе и при РА. Установлено, что при РА имеет место его неконтролируемая гиперпродукция, ФНО-а накапливается в суставной жидкости и увеличение его концентрации коррелирует с развитием атеросклероза и его осложнений [14]. ФНО-а не определяется в сыворотке крови здоровых людей. Среднее значение ФНО-а у пациенток с РА составило 6,78±2,54 пг/мл, что свидетельствует о высоком уровне воспалительного ответа.

Таким образом, несмотря на созданные прогностические модели оценки суммарного сердечно-сосудистого риска, в последнее время все чаще говорят о существующих нетрадиционных факторах риска, которые способствуют прогрессированию атеросклеротического процесса. К таким нетрадиционным факторам риска относятся факторы системного воспалительного ответа, особенно данная проблема, очень актуальна у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, у которых отмечается мультисистемное поражение [15]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у пациентов с РА, не имеющих в анамнезе ССЗ, наряду с традиционными факторами риска, выраженные нарушения липидного профиля в сочетании с высоким уровнем цитокиновой активности (ФНО-а, неоптерина, СРБ), а также длительностью ревматоидного артрита, могут играть определенную роль в становлении и прогрессировании атеросклеротического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г., Фукс Д. Неоптерин: новый иммунологический маркер аутоиммунных ревматологических заболеваний // Клиническая медицина. – 2000. – №8. – С.43-46.
2. Национальные клинические рекомендации: сборник / Под ред. Р.Г. Оганова. – 3-е изд. – М.: Милицей-Полиграф, 2010. – 592 с.
3. Шнектор А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология: клинические лекции. – М.: АСТ: Астрель, 2008. – 765 с.
4. Chia S., Qadan M., Newton R., et al. Intraarterial tumor necrosis factor- α impairs endothelium-dependent vasodilatation

and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans // Arteriol. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P.659-665.

5. Del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P., et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factor // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44. – P.2737-2745.
6. Dessein P.H., Joffe B.L., Veller M.G., et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2005. – Vol. 32. – P.435-442.
7. Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D.P., et al. Clustering of

cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins // Clin. Exp. Rheumatology. – 2007. – Vol. 25. – P.102-111.

8. *Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J.* Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis // Semin. Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 35. – P.8-17.

9. *Leuven S.L., Franssen R., Kastelein J.J., et al.* Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47. – P.3-7.

10. *Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J., et al.* Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P.402-411.

11. *Maradit-Kremers H.M., Nicola P.J., Crowson C.S., et al.* Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis // Arthritis

Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P.3450-3457.

12. *Retterstol L., Eikvar M., Bohn L., et al.* C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction – a 10 year follow-up study // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 160. №2. – P.433-440.

13. *Sattar N., McCarey D.W., Capelletal H.* Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatology arthritis // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P.2957-2963.

14. *Stavropoulos-Kalinoglou A., Metsios G.S., Koutedakis Y., et al.* Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P.1316-1321.

15. *Van Halm V.P., Peters M.J.L., Voskul M.J., et al.* Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P.1395-1400.

REFERENCES

1. *Nasonov E.L., Samsonov M.Y., Tiltz G., Fuchs D.* Neopterin: new immunological marker of autoimmune rheumatic diseases. //Klinicheskaja Meditsina. – 2000. – №8. – P.43-46. (in Russian)

2. National clinical guidelines: compilation / Under. Ed. RG Oganov. – 3rd ed. – M: Militseya-Polygraph, 2010. – 592 p. (in Russian)

3. *Shpektor A.V., Vasilyev E.J.* Cardiology: Clinical lectures. - Moscow: AST: Astrel, 2008. – 765 p. (in Russian)

4. *Chia S., Qadan M., Newton R., et al.* Intraarterial tumor necrosis factor- α impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans // Arteriol. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P.659-665.

5. *Del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P., et al.* High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factor // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44. – P.2737-2745.

6. *Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G., et al.* Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2005. – Vol. 32. – P.435-442.

7. *Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D.P., et al.* Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins // Clin. Exp. Rheumatology. – 2007. – Vol. 25. – P.102-111.

8. *Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J.* Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis // Semin. Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 35. – P.8-

17.

9. *Leuven S.L., Franssen R., Kastelein J.J., et al.* Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47. – P.3-7.

10. *Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J., et al.* Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P.402-411.

11. *Maradit-Kremers H.M., Nicola P.J., Crowson C.S., et al.* Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P.3450-3457.

12. *Retterstol L., Eikvar M., Bohn L., et al.* C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction – a 10 year follow-up study // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 160. №2. – P.433-440.

13. *Sattar N., McCarey D.W., Capelletal H.* Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatology arthritis // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P.2957-2963.

14. *Stavropoulos-Kalinoglou A., Metsios G.S., Koutedakis Y., et al.* Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P.1316-1321.

15. *Van Halm V.P., Peters M.J.L., Voskul M.J., et al.* Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68. – P.1395-1400.

Информация об авторах:

Смакотина Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А, тел. (3842)396458, e-mail: smak67@mail.ru; Зелендинова Асия Рашитовна – аспирант, e-mail: asiya861@rambler.ru; Бондарева Ирина Николаевна – к.м.н., врач-кардиолог, ревматолог, e-mail: ktnj75@mail.ru; Фомина Наталья Викторовна – д.м.н. профессор кафедры факультетской терапии, e-mail: natafomin11@mail.ru

Information About the Authors:

Smakotina Svetlana Anatolievna – PhD, MD, department of Intermediate Level Therapy, Kemerovo State Medical Academy, e-mail: smak67@mail.ru; Zelendinova Asiya Rashitovna, rheumatologist, postgraduate student; Bondareva Irina Nikolayevna – PhD, MD, cardiologist, rheumatologist, cardiology department; Fomina Nataly Victorovna – PhD, MD, department of Intermediate Level Therapy.

ПОЧЕЧНАЯ ФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ НА ЭТАПАХ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА

Анна Константиновна Никитина, Наталья Орестовна Сараева
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра госпитальной терапии – д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. В статье представлен анализ функционального состояния почек у больных с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) на этапах опухолевого процесса. Определены группы больных ХЛЛ без почечной и с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания до начала лечения. Выявлено, что в процессе лечения в группе больных без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания у 51,0% развивалась почечная недостаточность. В группе больных с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания у 70,6% сохранилась почечная недостаточность на фоне лечения. Анализ функционального состояния почек в зависимости от вида химиотерапии показал, что среди больных без почечной недостаточности в момент диагностики ХЛЛ на фоне

проводимого лечения флударабином у 83,3% отмечалось развитие почечной недостаточности, без использования флударабина – у 4,8%. У больных с почечной недостаточностью в момент диагностики ХЛЛ у 86,4% она сохранялась с последующим прогрессированием на фоне лечения флударабином (78,9%). При лечении без использования флударабина почечная недостаточность сохранялась у 63,0%, прогрессирование почечной недостаточности отмечено у 20,7% больных.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, почечная недостаточность, химиотерапия.

KIDNEY FUNCTION FOR PATIENTS CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA ON THE STAGES OF TUMOUR PROCESS

A.K. Nikitina, N.O. Sarajeva
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In the article the analysis of the functional state of buds is presented for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) on the stages of tumour process. The groups of patients of CLL are certain without kidney and with kidney insufficiency in the moment of diagnostics of disease to beginning of treatment. It is educed, that in the process of treatment in the group of patients without kidney insufficiency in the moment of diagnostics of disease kidney insufficiency developed at 51%. In the group of patients with kidney insufficiency in the moment of diagnostics of disease at 70.6% kidney insufficiency was saved on a background treatment. The analysis of the functional state of buds showed depending on the type of chemotherapy, that among patients without kidney insufficiency in the moment of diagnostics of CLL on a background treated of fludarabine at 83,3% development of kidney insufficiency was marked, without the use of fludarabine – at 4,8%. Analysis of the functional state of the kidneys, depending on the type of chemotherapy showed that among patients without renal failure in the diagnosis of CLL on a background of treatment with fludarabine in 83,3% noted the development of kidney failure, without the use of fludarabine – 4,8%. In patients with renal insufficiency in the diagnosis of CLL at 86,4% of it remained with further progression on a background of treatment with fludarabine (78,9%). In the treatment without the use of fludarabine renal insufficiency persisted in 63%, the progression of renal failure was observed in 20,7% of patients.

Key words: chronic lymphatic leukemia, renal failure, chemotherapy.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – это В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого является клон лимфоцитов, имеющих размеры и морфологию нормального зрелого лимфоцита и иммунофенотип, соответствующий иммунофенотипу В-лимфоцитов поздних стадий дифференцировки [1]. В настоящее время в соответствии с рекомендациями Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, 2010) выжидательная тактика сохраняется только в отношении больных с минимальными проявлениями заболевания и при отсутствии любых признаков прогрессирования [10]. Современная стратегия лечения ХЛЛ у лиц в возрасте до 60 лет направлена на полное излечение и улучшение качества жизни [7]. Лечение больных ХЛЛ старше 60 лет направлено на получение ремиссии без прогрессии заболевания [6]. В развитии терапевтической стратегии гемобластозов большое значение имеет худшая переносимость терапии и худший ответ на проводимую терапию обусловленные снижением функционального резерва органов и систем [11]. Поэтому определение функционального состояния почек до проведения химиотерапии, мониторинг функции почек в процессе лечения, имеет важное значение для прогноза эффективности лечения и выживаемости больных ХЛЛ.

Цель работы – изучить функциональное состояние почек у больных ХЛЛ на различных этапах опухолевого процесса.

Материалы и методы

Обследовано 119 больных ХЛЛ, из которых было 36 (30,3%) женщин, 83 (69,7%) мужчины. Медиана возраста составила 64 (40-82) года. Исследование было проведено в соответствии со стандартами Хельсинской декларации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» (1975) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (2003) и одобрено Этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета. Диагноз ХЛЛ основывался на общепринятых критериях [2]. Стадия ХЛЛ определялась по J. Binet [9]. В зависимости от исходной почечной функции больные были разделены на две группы. Первую группу составили больные без почечной недостаточности со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 60 мл/мин. – 51 чел., вторую

группу – с почечной недостаточностью со СКФ менее 60 мл/мин. – 68 чел. Все больные получали флударабинсодержащие курсы химиотерапии и курсы химиотерапии без флударабина.

У больных прослежена динамика почечной функции через 1 год от начала лечения.

Для оценки функционального состояния почек проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), основываясь на концентрации креатинина в сыворотке [12].

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica, версия 6 с использованием непараметрических методов исследования. При анализе количественных данных определяли вид их распределения (нормальное или отличное от нормального) методом Шапиро-Уилка. Вычислялась медиана и интерквартильный интервал, для категориальных переменных – критерий χ^2 , для признаков (количественных переменных) – критерий Манна-Уитни. В случае двух зависимых совокупностей использовался W-критерий Уилкоксона. Для проверки гипотезы о связи двух качественных признаков использовался точный критерий Фишера. Для расчета выживаемости применяли моментальный метод (метод Каплана-Мейера) [5]. Рассчитывалась общая выживаемость – выживаемость от начала лечения до события: летальный исход от любой причины. Для выявления факторов риска развития и прогрессирования почечной недостаточности в момент диагностики ХЛЛ, а также в процессе лечения использовали метод «случай – контроль» и метод пропорционального риска Кокса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение больных ХЛЛ по СКФ представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, на момент диагностики заболевания СКФ 90 и более мл/мин. была у 18 (15,1%), 89-60 мл/мин – у 33 (27,7%), 59-30 мл/мин. – у 68 (57,2%)

Таблица 1

Распределение больных ХЛЛ по уровню клубочковой фильтрации на момент диагностики заболевания

СКФ, мл/мин.	Количество больных	
	абс., чел.	отн., %
90 и >	18	15,1
89-60	33	27,7
59-30	68	57,2
Всего:	119	100

больных. Следовательно, у большинства больных ХЛЛ на момент диагностики заболевания СКФ была менее 60 мл/мин., т.е. преобладали больные с почечной недостаточностью – 68 (57,2%) больных.

Характеристика больных ХЛЛ без почечной недостаточности и с почечной недостаточностью на момент диагностики заболевания по полу и возрасту

Группы	Пол	Возраст									
		40-49 лет		50-59 лет		60-69 лет		70 лет и >		Всего	
		абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %
1	муж.	5	9,8	13	25,5	15	29,4	8	15,7	41	80,4
	жен.	1	1,9	6	11,8	2	4	1	1,9	10	19,6
	Всего	6	11,7	19	37,3	17	33,4	9	17,6	51	100
2	муж.	3	4,4	12	17,6	15	22,1	12	17,6	42	61,8
	жен.	-	-	5	7,4	12	17,6	9	13,2	26	38,2
	Всего	3	4,4	17	25	27	39,7	21	30,8	68	100

Распределение больных ХЛЛ первой и второй группы по полу и возрасту (табл. 2) показало, что на момент диагностики заболевания в первой группе без почечной недостаточности доля мужчин была выше (80,4%), чем во второй группе с почечной недостаточностью (61,8%), что статистически значимо ($p=0,02$). На момент диагностики ХЛЛ в первой группе преобладали больные в возрасте 50-59 лет (37,3%), во второй группе наибольшее количество больных было в возрасте 60-69 лет (39,7%). Медиана возраста в первой группе без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания была статистически значимо ниже, чем во второй группе с почечной недостаточностью (53,5 (51-57) года и 65 (62-68) лет соответственно $p=0,04$). Преобладание больных более старшего возраста в группе с исходной почечной недостаточностью связано с тем, что в процессе физиологического старения происходит развитие почечной недостаточности [8]. Отмечается атрофия кортикального слоя почек, уменьшение количества активных клубочков, замедление канальцевой секреции, с возрастом прогрессирует артериолонефросклероз, который приводит к снижению функции почек в среднем на 1% в год после 50 лет [4]. Параллельно снижению скорости клубочковой фильтрации происходит частичная потеря канальцевой секреции и реабсорбции [3]. В пожилом и старческом возрасте вследствие снижения концентрационной функции канальцевого аппарата почек теряется способность к сохранению достаточного количества жидкости в организме в результате увеличения диуреза; снижается максимальная реабсорбция глюкозы; отмечается снижение общей экскреции кислот, что может сопровождаться нарушением кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза. Возрастные изменения канальцевого аппарата почек могут оказывать влияние на углеводный обмен, экскрецию из организма чужеродных веществ, в том числе лекарственных препаратов [8].

Распределение больных ХЛЛ без почечной недостаточности и с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания по стадиям заболевания представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных ХЛЛ без почечной недостаточности и с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания в зависимости от стадии заболевания

Стадия (по J. Binet)	1 группа		2 группа		Всего	
	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %
B	41	80,3	55	80,9	96	80,6
C	10	19,7	13	19,1	23	19,4
Всего:	51	100	68	100	119	100

Из таблицы 3 видно, что на момент диагностики заболевания в обеих группах преобладали больные ХЛЛ со стадией «B» (80,3% и 80,9% соответственно).

Через 1 год после начала лечения в первой группе

больных ХЛЛ со СКФ более 60 мл/мин. (без почечной недостаточности) у части больных отмечалось снижение СКФ, в то время как во второй группе больных со СКФ менее 60 мл/мин. (с почечной недостаточностью)

Таблица 2

имело место повышение СКФ более 60 мл/мин. В связи с этим был проведен анализ функционального состояния почек у больных обеих групп в процессе лечения.

Из 51 больного первой группы у 25 (49%) человек через 1 год лечения СКФ оставалась более 60 мл/мин. (1А подгруппа), у 26 (51%) человек этой же группы отмечалось снижение СКФ менее 60 мл/мин. (1В подгруппа). Из 68 больных ХЛЛ второй группы с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания у 20 (29,4%) человек нормализовалась СКФ (2А подгруппа) и у 48 (70,6%) – сохранялась почечная недостаточность (2В подгруппа).

Вид химиотерапии оказывает существенное влияние на функцию органов и систем [7]. В настоящее время для лечения ХЛЛ используется флударабин и флударабинсодержащие схемы [13]. Элиминация флударабина осуществляется в основном путем почечной экскреции (40-60% препарата выводится почками). В связи с этим был проведен анализ функционального состояния почек в зависимости от вида химиотерапии. В таблице 4 представлено распределение больных первой группы без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания в зависимости от вида химиотерапии и почечной функции в процессе лечения.

Таблица 4

Распределение больных ХЛЛ без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания в зависимости от вида химиотерапии и почечной функции в процессе лечения

Вид химиотерапии	1 группа (n=51)		1А подгруппа		1В подгруппа	
	(n=51)					
	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %
С флударабином	30	58,8	5	16,7	25	83,3
Без флударабина	21	41,2	20	95,2	1	4,8

Как видно из таблицы 4, среди больных первой группы без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания 30 (58,8%) больных получали лечение флударабинсодержащими курсами и 21 (41,2%) – курсы химиотерапии без использования флударабина. Доля больных с развившейся почечной недостаточностью (1В подгруппа) на фоне лечения флударабинсодержащими курсами была выше, чем среди больных получавших лечение без флударабина (83,3% и 4,8% соответственно), различия статистически значимы ($p=0,0001$).

Среди больных ХЛЛ второй группы с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания 22 (32,4%) больных получали флударабинсодержащие курсы химиотерапии и 46 (67,6%) – получали курсы химиотерапии без использования флударабина (табл. 5). Доля больных с сохраняющейся почечной недостаточностью (2В подгруппа) на фоне лечения флударабинсодержа-

Таблица 5

Распределение больных ХЛЛ с почечной недостаточности в момент диагностики заболевания в зависимости от вида химиотерапии и почечной функции в процессе лечения

Вид химиотерапии	2 группа (n=68)		2А подгруппа		2В подгруппа	
	(n=68)					
	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %
С флударабином	22	32,4	3	13,6	19	86,4
Без флударабина	46	67,6	17	37,0	29	63,0

щими курсами была выше, чем среди больных получавших лечение без флударабина (86,4% и 63,0% соответственно), различия статистически значимы ($p=0,03$).

Динамика СКФ у больных ХЛЛ без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания в зависимости от вида химиотерапии и почечной функции в процессе лечения

Вид химиотерапии	1 группа до ХТ (n=51)	1 группа после ХТ (n=51)	1А подгруппа (n=25)	1В подгруппа (n=26)	p
	1	2	3	4	
С флударабином	86,0(76,2-95,4)	65,9(53,0-71,0)	68,2(67,0-71,0)	57,0(53,0-58,0)	$p_{1,2}=0,02$
Без флударабина	83,5(79,0-87,0)	80,0(76,0-86,6)	76,4(76,0-82,0)	58,0	$p_{1,2}=0,6$

Динамика СКФ у больных первой группы без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания показала статистически значимое снижение СКФ после проведенного лечения с использованием флударабина с 86,0 (76,2-95,4) мл/мин. до 65,9 (53,0-71,0) мл/мин.: $p=0,02$ (табл. 6). Причем у 26 больных (1В подгруппа) развилась почечная недостаточность, СКФ равна 57,0 (53,0-58,0) мл/мин. При лечении больных первой группы без использования флударабина не отмечается статистически значимого снижения СКФ. При сравнении СКФ у больных первой группы, получающих лечение с использованием флударабина и без флударабина установлено, что СКФ у больных, получающих лечение без флударабина (65,9 (53,0-71,0) и 80,0 (58,0-86,6) соответственно), различия статистически значимы ($p=0,03$).

Динамика СКФ у больных второй группы с почечной недостаточностью в процессе лечения показала статистически значимое снижение СКФ после проведенного лечения с использованием флударабина с 51,0 (53,0-56,5) мл/мин. до 38,7 (34,4-69,1) мл/мин.: $p=0,03$ (табл. 7). Следует отметить, что у больных с сохраняющейся почечной недостаточностью (2В подгруппа) отмечается ее прогрессирование на фоне лечения флударабином. СКФ снижается в процессе лечения с 51,0 (53,0-56,5)

мл/мин. до 33,6 (32,4-38,0) мл/мин., различия статистически значимы ($p=0,01$). При лечении больных второй группы без использования флударабина не отмечается статистически значимого снижения СКФ и дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности. При сравнении СКФ у больных второй группы, получающих лечение с использованием флударабина и без флударабина установлено, что СКФ у больных, получающих флударабин была ниже, чем у больных, получающих лечение без флударабина (38,7(34,4-69,1)

и 57,5(53,8-77,0) соответственно), различия статистически значимы ($p=0,04$).

Динамика СКФ у больных ХЛЛ с почечной недостаточностью в момент диагностики заболевания в зависимости от вида химиотерапии и почечной функции в процессе лечения

Вид химиотерапии	2 группа до ХТ (n=68)	2 группа после ХТ (n=68)	2А подгруппа (n=20)	2В подгруппа (n=48)	p
	1	2	3	4	
С флударабином	(n=22) 51,0(53,0-56,5)	(n=22) 38,7(34,4-69,1)	(n=3) 62,0(61,0-69,0)	(n=19) 33,6(32,4-38,0)	$p_{1,2}=0,03$ $p_{1,4}=0,01$
Без флударабина	(n=46) 53,1(48,2-57,0)	(n=46) 57,5(53,8-77,0)	(n=17) 66,4(63,5-77,0)	(n=29) 56,0(53,2-58,0)	$p_{1,2}=0,09$ $p_{1,4}=0,5$

Таким образом, в момент диагностики ХЛЛ до проведения химиотерапии у 57,1% больных была выявлена почечная недостаточность и у 42,9% – почечная функция оставалась в пределах нормальных значений. В процессе лечения у больных без почечной недостаточности в момент диагностики заболевания наблюдалось развитие почечной недостаточности у 51% и прогрессирование почечной недостаточности – у 43,8% больных с нарушенной почечной функцией в момент диагностики ХЛЛ. При лечении больных флударабином в обеих группах СКФ статистически значимо снижалась, по сравнению с больными, которые получали курсы химиотерапии без флударабина ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно). Использование флударабина при лечении ХЛЛ у 83,3% больных приводит к возникновению и у 78,9% – к прогрессированию почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая гематология: руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2007. – 1120 с.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. – 4-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
3. Денисова Т.П., Малинова Л.И. Клиническая геронтология: Избранные лекции. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 2562 с.
4. Лебедева О.Л. Особенности клинического течения и терапии заболеваний почек атеросклеротического генеза у больных пожилого и старческого возраста: Дисс. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2004. – 132 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006. – 3-е издание. – 312 с.
6. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. / Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. – М.: Медиа Медика, 2013. – 104 с.
7. Стадник Е.А., Никитин Е.А., Алексеева Ю.А. и др. Современная лекарственная терапия и прогностические факторы при хроническом лимфолейкозе. Обзор литературы и собственные данные // Бюллетень Сибирской медицины – 2008. – №3. Прил. – С.41-49.

8. Чеботарев Д.Ф. Гериятрия: Учебное пособие. – М.: Медицина, 1990. – С.19-56.
9. Binet J.L., Auquer A., Dighiero G., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis // Cancer. – 1981. – Vol. 48. – P.198-206.
10. Eirchorst B., Hallek M., Dreyling M. Chronic Lymphocytic Leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2010. – Vol. 21. Suppl. 5. – P.162-164.
11. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines // Blood – 2008. – Vol. 111. – P.5446-5456.
12. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150. №9. – P.604-612.
13. Wierda W., O Brien S., Wen S., et al. Chemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for refractory chronic lymphocytic leukemia // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. №18. – P.4070-4078.

REFERENCES

1. Volkova M.A. The clinical hematology: the management for doctors. – 2nd edition. – Moscow: Meditsina, 2007. – 1120 p. (in Russian)
2. Vorobjev A.I. Guidance on hematology. – 4th edition. – Moscow: Nyyudiamed, 2007. – 1275 p. (in Russian)
3. Denisova T.P., Malinov L.I. The clinical gerontology: Chosen lectures. – Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008. – 2562 p. (in Russian)
4. Lebedeva O.L. Features of a clinical current and therapy of diseases of kidneys of atherosclerotic genesis at patients of advanced and senile age: Dissertation on competition of a scientific degree edging medical sciences. – Voronezh, 2004. – 132 p. (in Russian)
5. Rebrova O.Y. Statistical analysis of medical data. Application of application of STATISTICA package. – 3th edition – Moscow: Mediasphera, 2006. – 312 p. (in Russian)
6. Russian clinical recommendations about diagnostics and treatment limfoproliferative of diseases / Ed. I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. – Moscow: MediaMedika, 2013. – 104 p. (in Russian)
7. Stadnik E.A., Nikitin E.A., Alekseeva Y.A., et al. Modern medicinal therapy and predictive factors at chronic lymphocytic leukemia. Review of literature and own data // Bulletin Sibirskoy Meditsiny. – 2008. – №3. Suppl. – P.41-49. (in Russian)
8. Chebotaryov D. F. Geriatrics: Textbook. – Moscow: Meditsine, 1990. – P.19-56. (in Russian)
9. Binet J.L., Auqer A., Dighiero G., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis // Cancer. – 1981. – Vol. 48. – P.198-206.
10. Eirchorst B., Hallek M., Dreyling M. Chronic Lymphocytic Leukemia: ESMO Clinical Practici Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. – 2010. – Vol. 21. Suppl. 5. – P.162-164.
11. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines // Blood – 2008. – Vol. 111. – P.5446-5456.
12. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150. №9. – P.604-612.
13. Wierda W., O'Briens S., Wen S., et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for refractory chronic lymphocytic leukemia // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. №18. – P.4070-4078.

Информация об авторах:

Никитина Анна Константиновна – аспирант кафедры госпитальной терапии, 664079, г. Иркутск, м-р Юбилейный, 100, тел. (3952) 407926, e-mail: mish2007anya@mail.ru; Сараева Наталья Орестовна – профессор кафедры госпитальной терапии, д.м.н., e-mail: saraeva2002@mail.ru.

Information About the Authors:

Nikitina Anna Konstantinovna – postgraduate student of the Department of hospital therapy, 664079, Irkutsk, mr. Ybileynyi, 100, phone (3952) 407926, e-mail: mish2007anya@mail.ru; Sarajeva Natalia Orestovna – Professor of the Department of hospital therapy, MD, PhD, e-mail: saraeva2002@mail.ru.

© ВЕРБИЦКАЯ В.С., КОРПАЧЕВА О.В., ИНДУТНЫЙ А.В., ПАЛьяНОВ С.В. – 2014
УДК: 616.12-001.31-099-092.9-08:547.466

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ УШИБЕ СЕРДЦА:
МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И КОРРЕКЦИЯ ГЛУТАМИНОМ

Валерия Сергеевна Вербицкая, Ольга Валентиновна Корпачева, Антон Васильевич Индутный, Сергей Владимирович Пальянов

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков; кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

Резюме. На модели изолированного экспериментального ушиба сердца изучены параметры хемилюминесценции, содержание веществ низкой и средней молекулярной массы, олигопептидов в крови воротной и нижней полой вен, гомогенатах тонкой кишки и печени крыс в динамике посттравматического периода. Показано участие процессов свободнорадикального окисления в развитии вторично-травматических повреждений экстрагаторальных органов, оценен вклад тонкой кишки и печени в формирование эндотоксемии при тупой травме груди. Патогенетически обосновано применение глутамината как метаболического цитопротектора тонкой кишки и печени с целью снижения уровня эндогенной интоксикации при изолированном ушибе сердца.

Ключевые слова: экспериментальный ушиб сердца, тонкая кишка, печень, окислительный стресс, эндотоксемия, глутамин.

ENDOGENOUS INTOXICATION IN ISOLATED EXPERIMENTAL CARDIAC CONTUSION:
FORMING MECHANISMS AND GLUTAMINE CORRECTION

V.S. Verbitskaya, O.V. Korpacheva, A.V. Indutny, S.V. Palyanov
(Omsk State Medical Academy, Russia)

Summary. On the experimental myocardial contusion model it has been studied the chemiluminescence parameters, substance content of the low and average molecular weight, oligopeptides in the blood of the portal and inferior vena cava, and homogenates of the small intestine and liver in rats in the post-traumatic period. It was revealed the involvement of free radical oxidation process in the development of secondary traumatic injuries of the extrathoracic organs and contribution of the small intestine and liver in the development of endotoxemia in blunt chest trauma. It was pathogenetically proved glutamine application as a metabolic cytoprotector of the small intestine and liver to reduce the level of endogenous intoxication in experimental cardiac contusion.

Key words: experimental myocardial contusion, small intestine, liver, oxidative stress, endotoxemia, glutamine.

Выполненными ранее исследованиями установлено, что нарушения центральной гемодинамики в виде

синдрома малого сердечного выброса и циркуляторная гипоксия в раннем посттравматическом периоде изоли-

рованного экспериментального ушиба сердца [7] приводят к развитию морфофункциональных нарушений экстрагепатальных органов – тонкой кишки и печени [4,5]. В числе этих нарушений – повреждение кишечного барьера и снижение детоксикационной функции печени. Одним из механизмов формирования вторичных повреждений при ушибе сердца может быть активация свободнорадикальных процессов. Факторами инициации перекисного окисления липидов в условиях изолированной травмы груди и живота, острой кровопотери являются ишемия/гипоксия и реперфузия, метаболический ацидоз и гиперкатехоламинемия [1,3,6]. Избыточное образование свободных радикалов, равно как и продуктов некротической и воспалительной деструкции поврежденного миокарда, в сочетании с недостаточным их обезвреживанием в печени и повышенной проницаемостью кишечного барьера приведет к развитию эндотоксемии. Последняя будет, с одной стороны, следствием, а с другой – дополнительным патогенетическим фактором повреждения печени, тонкой кишки и других органов при изолированном ушибе сердца.

Протекция тонкой кишки и печени глутамином, доказанная в клинике [10,13] и эксперименте [4,5], должна обеспечить снижение степени эндотоксемии. Подтверждение данного положения послужит, с одной стороны, «инструментом» для выяснения механизмов формирования эндотоксемии при изолированном ушибе сердца, а с другой – патогенетическим обоснованием использования глутамина в качестве цитопротектора в посттравматическом периоде.

Цель исследования – оценить процессы свободнорадикального окисления и эндогенной интоксикации в динамике посттравматического периода изолированного ушиба сердца без метаболической коррекции и в условиях применения глутамина.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 110 белых беспородных крысах-самцах массой 250-300 г, наркотизированных тиопенталом натрия в дозе 25 мг/кг массы внутривенно в соответствии «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. №755), а также положениями, рекомендованными Международным комитетом по науке о лабораторных животных и поддержанными ВОЗ, и согласно требованиям Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента и последующей утилизации. В эксперимент животных брали спустя 10-12 часов после еды при свободном доступе к воде. Ушиб сердца моделировали с помощью оригинального устройства, имитирующего удар передней грудной стенки о стойку руля при столкновении движущегося автомобиля с препятствием (Патент РФ № 37427).

Интенсивность свободнорадикального окисления определяли методом хемилуминесценции с помощью анализатора «Флюорат-02-АБЛФ-Т». Регистрировали амплитуду максимального свечения (I_{max}), светосумму (S) в относительных единицах [6]. Оценку эндогенной интоксикации осуществляли путем определения пула метаболитов: веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и олигопептидов (ОП). Содержание ВНСММ исследовали отдельно в плазме и на эритроцитах крови воротной вены (ВВ) и нижней полой вены (НПВ) по методике М.Я. Малаховой [9]. Содержание молекул средней массы в гомогенатах исследуемых органов оценивали по Н.И. Габриэлян [9]. Концентрацию олигопеп-

тидов (ОП) в плазме крови определяли по Лоури [9]. Все показатели оценивали с помощью спектрофотометра СФ-46.

В первой части эксперимента травмированных животных распределили на 6 групп (по 10 животных в группе) в соответствии со сроками регистрации показателей: через 3 и 6 часов, 1, 3, 5 и 7 суток после моделирования ушиба сердца. Во второй части эксперимента перед моделированием тупой травмы сердца и в течение всего посттравматического периода животные получали L-глутамин (ЗАО «Омскреактив») энтерально в виде водного раствора в дозе 0,5 г/кг/сут. [14]. Регистрацию показателей хемилуминесценции и эндогенной интоксикации проводили в тех же исследовательских точках посттравматического периода. Контрольную группу составили 10 интактных животных, наркотизированных тиопенталом натрия.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Рассчитывали следующие показатели: среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), медиану (Me), нижний квартиль (LQ25) и верхний квартиль (HQ75). Характер распределения данных проводили по статистическим критериям Шапиро-Уилка. В связи с ненормальным распределением данных в контрольной и опытных группах использовали методы непараметрической статистики с расчетом критерия Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 [11].

Результаты и обсуждение

Параметры хемилуминесценции гомогенатов тонкой кишки и печени животных представлены в таблице 1. Статистически значимое повышение значений вспышки и светосуммы гомогенатов тонкой кишки зарегистрировано уже через 3 часа после травмы с последующим приростом их значений и достижением максимальных значений к концу 1-х суток (увеличение в 5,6 и 1,5 раза соответственно). В более поздние сроки посттравматического периода обнаруживали нормализацию показателей хемилуминесценции тонкой кишки.

Таблица 1

Параметры хемилуминесценции гомогенатов тонкой кишки и печени крыс в посттравматическом периоде ушиба сердца, Me [LQ;HQ]

Этапы опыта	Тонкая кишка		Печень	
	Вспышка, у.е.	Светосумма, у.е.	Вспышка, у.е.	Светосумма, у.е.
K	2,26 [1,57; 4,12]	16,79 [14,57; 20,9]	4,01 [3,52; 7,37]	31,94 [30,7; 39,13]
Посттравматический период				
3 ч	4,63 [3,22; 5,7]*	25,05 [17,19; 30,16]*	10,19 [6,89; 16,97]*	43,86 [34,23; 59,03]
6 ч	8,75 [6,78; 13,81]*	23,9 [21,15; 33,96]*	17,16 [13,24; 25,32]*	47,82 [39,05; 70,99]*
1 сут.	12,67 [9,13; 17,42]*	25,07 [18,58; 39,81]*	22,22 [12,4; 32,66]*	41,83 [36,26; 60,93]*
3 сут.	5,95 [4,37; 8,96]*	15,03 [14,16; 17,89]	12,49 [9,23; 19,33]*	33,83 [28,37; 36,17]
5 сут.	4,16 [3,23; 5,16]	17,42 [15,48; 18,71]	8,13 [6,21; 10,14]*	38,13 [34,24; 39,66]
7 сут.	3,95 [2,18; 4,96]	16,25 [14,26; 17,96]	8,35 [4,89; 10,02]*	47,53 [40,09; 58,22]*
Посттравматический период с введением глутамина				
6 ч	9,63 [6,82; 17,58]*	26,88 [21,69; 34,96]*	13,87 [12,6; 23,64]*	49,73 [40,36; 76,24]*
1 сут.	5,31 [3,24; 7,13]* [^]	17,95 [15,75; 22,6] [^]	8,37 [7,13; 11,1]* [^]	24,76 [21,36; 31,26]* [^]
5 сут.	2,86 [1,26; 3,66]	15,29 [14,99; 21,36]	6,1 [3,97; 7,39]	31,13 [28,94; 44,57]
7 сут.	3,86 [2,35; 5,15]	17,36 [14,36; 18,91]	4,52 [3,65; 6,03] [^]	31,02 [29,37; 39,13] [^]

Примечания: K – контроль; * – статистическая значимость различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$); [^] – статистическая значимость различий по сравнению с показателями травмированных животных без введения глутамина ($p < 0,05$).

Таблица 2
 Параметры хемиллюминесценции плазмы крови воротной и нижней полой вен крыс в посттравматическом периоде ушиба сердца, Me [LQ;HQ]

Этапы опыта	Плазма крови воротной вены		Плазма крови нижней полой вены	
	Вспышка, у.е.	Светосумма, у.е.	Вспышка, у.е.	Светосумма, у.е.
К	1,40 [0,8; 2,07]	8,65 [7,78; 10,56]	0,97 [0,54; 1,47]	5,85 [5,17; 7,08]
Посттравматический период				
3 ч	2,76 [1,97; 4,36]*	12,2 [10,15; 19,0]*	1,66 [0,96; 2,19]	8,03 [7,19; 9,2]
6 ч	4,45 [3,23; 7,0]*	12,42 [8,9; 18,28]*	2,16 [1,56; 3,49]*	9,6 [6,43; 12,32]*
1 сут.	7,12 [4,69; 8,36]*	15,52 [10,24; 20,01]*	3,09 [2,09; 4,01]*	14,68 [8,12; 18,09]*
3 сут.	2,34 [1,57; 3,9]	7,92 [6,83; 8,5]	1,59 [1,51; 2,0]*	15,34 [10,98; 18,01]*
5 сут.	2,07 [1,32; 2,9]	9,16 [8,04; 10,0]	1,46 [1,1; 1,81]	6,33 [5,55; 7,02]
7 сут.	2,15 [1,37; 2,8]	8,66 [7,55; 10,86]	1,06 [0,6; 1,42]	6,11 [5,02; 6,96]
Посттравматический период с введением глутамина				
6 ч	3,12 [2,31; 3,43]*	11,8 [7,36; 14,02]	2,01 [1,34; 2,35]*	9,31 [8,96; 10,12]*
1 сут.	2,23 [1,56; 6,25]^	9,99 [6,99; 15,08]^	0,98 [0,86; 1,9]^	7,93 [4,56; 9,63]^
5 сут.	1,92 [1,24; 2,45]	10,01 [8,13; 13,13]	0,89 [0,7; 1,06]	7,17 [6,21; 11,11]
7 сут.	2,25 [1,54; 3,66]	8,72 [6,32; 11,25]	1,19 [0,96; 1,96]	5,76 [4,68; 6,75]

Примечание: К – контроль; * - статистическая значимость различий по сравнению с контролем (p<0,05); ^ - статистическая значимость различий по сравнению с показателями травмированных животных без введения глутамина (p<0,05).

Увеличение вспышки гомогенатов печени выявили во всех исследовательских точках посттравматического периода с максимальными значениями (увеличение в 5,5 раза) к концу 1-х суток. Наиболее выраженное увеличение светосуммы гомогенатов печени отмечали в двух исследовательских точках: 6 часов и 7 суток после травмы.

Введение глутамина травмированным животным обеспечило статистически значимое снижение вспышки и светосуммы гомогенатов кишки и печени во всех «критических» исследовательских точках (1, 5 и 7 суток), кроме срока 6 часов.

Данные хемиллюминесценции плазмы крови представлены в таблице 2. Максимальный прирост вспышки и светосуммы плазмы крови воротной вены (в 5,5 и 1,8 раза соответственно) обнаружен к концу 1-х суток после травмы. Наибольшее значение вспышки плазмы крови нижней полой вены выявлено к концу 1-х суток (в 3,2 раза), светосуммы – к концу 3-х суток (в 2,6 раза) посттравматического периода.

Введение глутамина не изменяло «картину» хемиллюминесценции плазмы крови обеих вен в исследовательской точке 6 часов, однако в последующий «критический» срок (1-е сутки) зарегистрировано статистически значимое снижение показателей вспышки и светосуммы относительно этих же значений в группе травмированных животных без коррекции препаратом.

Данные о содержании ВНСММ и олигопептидов в

крови животных представлены в таблице 3. Статистически значимое повышение содержания ВНСММ на эритроцитах крови воротной вены зарегистрировано уже через 3 часа после травмы. Через 6 часов посттравматического периода прирост содержания токсинов выявлен не только на эритроцитах, но и в плазме крови воротной вены, а в нижней полой вене в эти сроки их концентрация не отличалась от показателей контроля. Однако к концу 1-х суток повышение содержания ВНСММ регистрировали в крови обоих сосудов. В более поздние сроки прирост содержания эндотоксинов обнаружен лишь в крови нижней полой вены. Повышение содержания олигопептидов в крови обеих вен зарегистрировано во всех исследовательских точках, за исключением 3-х суток после травмы.

Использование глутамин способствовало снижению содержания ВНСММ и олигопептидов в крови обеих вен во всех исследовательских точках.

Наряду с развитием эндотоксемии повышалось содержание ВНСММ в гомогенатах тонкой кишки и печени (табл. 4). Прирост содержания токсинов в тонкой кишке регистрировали в интервале с 6 часов посттравматического периода до 7-х суток с наибольшими значениями содержания ВНСММ к концу 1-х суток. Вовлечение печени происходило позже – к концу 1-х суток, при этом максимальное содержание

Таблица 3
 Вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) и олигопептиды крови воротной и нижней полой вен крыс в посттравматическом периоде ушиба сердца, Me [LQ;HQ]

Этапы эксперимента		ВНСММ				Олигопептиды, мг/мл	%
		Плазма, у.е.	%	Эритроцитарная масса, у.е.	%		
Контроль	ВВ	5,52 [5,37; 5,64]	100	3,99 [2,82; 4,28]	100	0,17 [0,12; 0,2]	100
	НПВ	5,27 [5,11; 5,38]	100	3,62 [2,74; 4,13]	100	0,15 [0,12; 0,17]	100
Посттравматический период							
3 ч	ВВ	5,56 [5,47; 5,66]	101	6,08 [5,38; 6,46]*	152	0,22 [0,19; 0,24]*	129
	НПВ	5,35 [5,24; 5,46]	102	3,63 [3,06; 3,87]	100	0,22 [0,21; 0,23]*	147
6 ч	ВВ	8,25 [8,18; 8,92]*	146	6,33 [5,88; 6,88]*	159	0,27 [0,2; 0,36]*	159
	НПВ	5,34 [5,3; 5,54]	101	3,63 [2,74; 4,12]	100	0,21 [0,15; 0,3]*	140
1 сут.	ВВ	9,48 [9,30; 9,88]*	180	7,98 [7,54; 8,34]*	200	0,26 [0,19; 0,28]*	153
	НПВ	6,49 [5,54; 7,76]*	123	7,17 [4,42; 8,54]*	198	0,21 [0,18; 0,25]*	140
3 сут.	ВВ	5,53 [5,41; 5,82]	100	4,23 [3,12; 4,41]	106	0,17 [0,15; 0,22]	100
	НПВ	5,4 [5,34; 5,68]	102	4,03 [3,23; 5,25]	111	0,17 [0,1; 0,2]	113
5 сут.	ВВ	5,53 [5,47; 5,73]	100	4,05 [3,1; 4,48]	102	0,23 [0,16; 0,25]*	135
	НПВ	7,66 [6,57; 8,46]*	145	6,28 [5,42; 6,42]*	173	0,21 [0,13; 0,27]*	140
7 сут.	ВВ	5,68 [5,40; 5,94]	103	3,99 [2,92; 4,48]	100	0,25 [0,19; 0,29]*	147
	НПВ	5,48 [5,08; 5,74]	104	3,96 [3,23; 4,48]	109	0,2 [0,13; 0,26]*	133
Посттравматический период с введением глутамина							
6 ч	ВВ	5,76 [5,36; 6,37]^	104	4,46 [3,47; 4,54]^	112	0,15 [0,13; 0,18]^	88
	НПВ	5,41 [4,99; 6,13]	103	3,3 [2,14; 3,86]	91	0,15 [0,11; 0,16]^	100
1 сут.	ВВ	6,01 [5,32; 6,84]^	109	4,01 [3,63; 4,69]^	101	0,18 [0,15; 0,21]^	106
	НПВ	5,56 [5,0; 5,63]^	106	4,07 [3,23; 4,48]^	102	0,12 [0,1; 0,14]^	80
5 сут.	ВВ	4,9 [4,13; 6,47]	89	3,19 [2,36; 3,8]	80	0,17 [0,16; 0,21]^	100
	НПВ	5,48 [4,93; 5,68]^	104	3,94 [3,23; 4,51]^	109	0,16 [0,15; 0,2]^	106
7 сут.	ВВ	5,71 [5,16; 6,82]	103	3,33 [2,36; 4,15]	83	0,18 [0,17; 0,23]^	106
	НПВ	4,56 [3,69; 5,69]	87	3,61 [2,55; 4,96]	100	0,16 [0,12; 0,21]^	106

Примечание: ВВ – воротная вена, НПВ – нижняя полая вена; * - статистическая значимость различий по сравнению с контролем (p<0,05); ^ - статистическая значимость различий по сравнению с показателями травмированных животных без введения глутамина (p<0,05).

ВНСММ в органе пришлось также на 7-е сутки посттравматического периода.

Повышение показателей вспышки и светосуммы в гомогенатах тонкой кишки уже в 1-е сутки после ушиба сердца свидетельствует об активации свободнорадикальных процессов в органе вследствие накопления продуктов перекисного окисления, снижения актив-

Таблица 4

Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в гомогенатах тонкой кишки и печени крыс (у.е.) в посттравматическом периоде ушиба сердца, Ме [LQ;HQ]

Этапы эксперимента	ВНСММ			
	Тонкая кишка	%	Печень	%
Контроль	0,31 [0,19; 0,42]	100	0,5 [0,33; 0,56]	100
Посттравматический период				
3 час	0,28 [0,19; 0,41]	90	0,5 [0,42; 0,55]	100
6 час	0,48 [0,37; 0,6]*	155	0,59 [0,41; 0,61]	118
1 сут.	0,63 [0,56; 0,75]*	203	0,73 [0,7; 0,78]*	146
3 сут.	0,54 [0,4; 0,62]*	174	0,73 [0,52; 0,82]*	146
5 сут.	0,53 [0,42; 0,62]*	171	0,68 [0,55; 0,85]*	136
7 сут.	0,54 [0,4; 0,62]*	174	0,77 [0,52; 0,82]*	154
Посттравматический период с введением глутамин				
6 час	0,43 [0,28; 0,56]	139	0,52 [0,29; 0,69]	104
1 сут.	0,3 [0,2; 0,5]^	97	0,55 [0,42; 0,61]^	110
5 сут.	0,37 [0,17; 0,4]^	119	0,44 [0,25; 0,7]^	88
7 сут.	0,48 [0,36; 0,55]	155	0,63 [0,5; 0,72]	126

Примечание: * - статистическая значимость различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ^ - статистическая значимость различий по сравнению с показателями травмированных животных без введения глутамин ($p < 0,05$).

ности антиоксидантной защиты тонкой кишки, а также повышения способности липидов мембран энтероцитов к перекисному окислению. Примечательно, что именно в эти сроки происходят максимально выраженные нарушения системной гемодинамики в виде синдрома малого сердечного выброса с развитием гипоксии органов и тканей [7], обнаруживаются морфофункциональные повреждения тонкой кишки (нарушения полостного и пристеночного пищеварения, микроциркуляции, признаки ишемического повреждения) [4,5].

Снижение светосуммы к концу 3-х суток и в последующие сроки указывают на усиление антиоксидантной защиты тонкой кишки, а также снижение доступности субстрата окисления в условиях восстановления гемодинамики и вполне сопоставимы с данными о нормализации пристеночного пищеварения в этот период [4].

Вовлечение печени в свободнорадикальные процессы носит волнообразный характер. В первые часы после травмы усиление вспышки при низких значениях светосуммы свидетельствует о включении компенсаторных процессов в органе в виде усиления собственной антиоксидантной защиты. Однако в дальнейшем (6 часов, 1 сутки) происходит истощение антиоксидантной системы (и максимальное усиление хемилюминесценции гомогенатов), что может быть обусловлено усугублением гипоксии, усилением поступления эндотоксинов по воротной вене из органов брюшной полости, особенно из кишечника. Вторая «волна» усиления хемилюминесценции в печени приходится на 7-е сутки посттравматического периода. Примечательно, что именно в эти сроки возрастает активность маркеров цитолиза и холестаза [4].

Введение животным глутамин способствует снижению параметров хемилюминесценции тонкой кишки и печени лишь через сутки после травмы. Этот факт позволяет предположить, что прямого антиоксидантного эффекта (взаимодействия с радикалами и продуктами окисления) глутамин не оказывает, однако повышает образование эндогенных антиоксидантов и снижает доступность субстрата окисления, влияя на структуру биологических мембран [2]. В то же время в результате метаболизма глутамин образуются предшественники для синтеза глутатиона, а значит, реализуется вклад в антиоксидантную защиту организма [8,10].

Формирование портальной эндотоксемии с повышением хемилюминесценции плазмы крови воротной вены на ранних сроках посттравматического периода является результатом транслокации ВНСММ и олигопептидов, продуктов свободнорадикального окисле-

ния через поврежденный кишечный барьер [4,10,12]. Появление ВНСММ и олигопептидов в крови нижней полой вены, а также высокие значения хемилюминесценции свидетельствуют о срыве механизмов обезвреживания эндотоксинов и свободных радикалов печенью в условиях усиления свободнорадикальных процессов и повышенной нагрузки на дезинтоксикационную функцию печени. Снижение содержания ВНСММ и олигопептидов концу 3-х суток свидетельствует о восстановлении антиоксидантной защиты печени и усилении элиминации токсинов [9,12] в эти сроки.

Повторное появление в крови нижней полой вены ВНСММ на 5-е сутки после травмы, а также повышенное содержание олигопептидов в плазме крови обеих вен в исследовательских точках 5 и 7 суток говорит о нестойкости достигнутой к 5-м суткам нормализации процессов и формировании новой «волны» повышения интенсивности свободнорадикальных процессов, угнетении дезинтоксикационной функции печени вследствие и ее повторного повреждения [9,12].

Глутамин способствует нормализации свободнорадикальных процессов и снижению уровня эндотоксинов в крови и исследуемых органах в течение всего исследовательского периода. Снижение уровня эндотоксемии в условиях применения глутамин свидетельствует об уменьшении повреждения тонкой кишки и печени с восстановлением кишечного барьера и детоксицирующей функции печени. Протекторный эффект глутамин реализуется, в первую очередь, путем повышения энергообеспечения энтероцитов и гепатоцитов – аминокислота является энергетическим субстратом для тканевого дыхания и поставщиком азота для биосинтетических реакций [8,10,13].

Состояние гиперкатаболизма, возникающее при стрессе, травме, критических состояниях, характеризуется резким возрастанием потребления глутамин [8]. Особенно высока скорость поглощения глутамин в быстро делящихся клетках, в том числе – в энтероцитах [8]. Восполнение «заграт» глутамин уменьшает повреждение кишечника в условиях гиперкатаболизма, нормализует пристеночное пищеварение и кишечный барьер в условиях гипоперфузии [8,10,13].

Метаболическая протекция тонкой кишки и печени глутамином обеспечивает устранение транслокации токсинов в систему воротной вены, восстановление их биотрансформации и выведения печенью, нормализует механизмы образования эндотоксинов в кишечнике и печени, а значит, их содержание в крови.

Таким образом, в посттравматическом периоде изолированного экспериментального ушиба сердца развивается портальная эндотоксемия. Механизмы ее формирования связаны с вторично-травматическим (гипоксическим) повреждением тонкой кишки и печени, которое приводит к дополнительному образованию в этих органах токсинов, транслокации их в кровь через повышено проницаемый кишечный барьер, нарушению биотрансформации в печени и элиминации. Определенный вклад в повреждение экстрагепатокальных органов при изолированном ушибе сердца вносит усиление в них процессов свободнорадикального окисления. Эндотоксемия является одновременно и следствием повреждения экстрагепатокальных органов и дополнительным фактором их повреждения (с формированием «порочного круга»). Глутамин снижает уровень эндотоксемии в посттравматическом периоде ушиба сердца, что может объясняться его цитопротекторным действием, которое реализуется путем улучшения энергообеспечения энтероцитов и гепатоцитов, а также за счет образования в процессе метаболизма аминокислоты предшественников глутатиона – фактора антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов М.М., Голиков П.П., Давыдов Б.В. и др. Влияние кровопотери на состоянии процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пострадавших с изолированной травмой груди и живота // Вестник РАМН. – 2002. – №8. – С.19-25.
2. Алехин Е.К., Богданова А.Ш., Плечев В.В., Фархутдинов Р.Р. Влияние лекарственных средств на процессы свободно-радикального окисления: Справочник. – Уфа, 2002. – 288 с.
3. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник РАМН. – 2001. – №6. – С.45-52.
4. Вербицкая В.С., Корпачева О.В., Золотов А.Н. Влияние глутамина на функциональное состояние тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – №5. – С.62-65.
5. Вербицкая В.С., Долгих В.Т., Корпачева О.В., Остроглядова И.А. Коррекция глутамином морфофункциональных нарушений тонкой кишки и печени в посттравматическом периоде ушиба сердца (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2014. – Т. X. №2. – С.31-40.
6. Еникеев Д.А., Нургалева Е.А., Самигуллина А.Ф. Влияние эндогенной интоксикации в постреанимационном периоде на процессы перекисного окисления липидов в эксперименте // Общая реаниматология. – 2006. – Т. II, №5-6. – С.111-114.
7. Корпачева О.В., Долгих В.Т. Генез системных сдвигов гемодинамики при ушибе сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №6. – С.75-78.
8. Ложкин С.Н., Тиканадзе А.Д., Тюрюмина М.И. Глутамин и его роль в интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – №4. – С.64-69.
9. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6. №4. – С.3-14.
10. Рык А.А., Лященко Ю.Н. Современные представления о роли внутривенного введения глутамина как стандарта лечения пациентов в критических состояниях // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – №4. – С.43-50.
11. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. – 3-е изд. – М.: Бином-Пресс, 2008 – 512 с.
12. Храмых Т.П., Долгих В.Т. Патогенез интоксикации при геморрагической гипотензии // Общая реаниматология. – 2008. – Т. IV. №5. – С.36-39.
13. Цветков Д.С. Влияние глутамина на функциональное состояние кишечника у больных в критическом состоянии // Общая реаниматология. – 2009. – Т. V. №3. – С.74-80.
14. Duggan Ch., Cannon J., Walker A. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract // Clinical Nutrition. – 2002. – №75. – P.789-808.

REFERENCES

1. Abakumov M.M., Golikov P.P., Davydov B.V., et al. Impact of blood loss on lipid peroxidation and on the antioxidative system in victims with isolated injury to the chest and abdomen // Vestnik RAMN. – 2002. – №8. – P.19-25. (in Russian)
2. Alekhin E.K., Bogdanova A.Sh., Plechev V.V., Farkhutdinov R.R. Impact of medicines on free radicals oxidation). – Ufa, 2002 – 288 p. (in Russian)
3. Velichkovsky Ye.T. Free radical oxidation as a link of early and prolonged adaptation to environmental factors // Vestnik RAMN. – 2001. – №6. – P.45-52. (in Russian)
4. Verbitskaya V.S., Korpacheva O.V., Zolotov A.N. Effect of glutamine on small intestine and on liver functional state in posttraumatic period of cardiac contusion // Sibirskij medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2012. – №5. – P.62-65. (in Russian)
5. Verbitskaya V.S., Dolgikh V.T., Korpacheva O.V., Ostrogladova I.A. Glutamine correction of morphofunctional disorders of the small bowel and liver in the posttraumatic period of experimental cardiac contusion (an experimental study) // Obshchaya reanimatologia. – 2014. – Vol. 10. №2. – P.31-40. (in Russian)
6. Yenikeev D.A., Nurgaleyeva Ye. A., Samigullina A.F., et al. Impact of postresuscitative endogenous intoxication on lipid peroxidation processes in the experiment // Obshchaya reanimatologia. – 2006. – Vol. 2. №5-6. – P.111-114. (in Russian)
7. Korpacheva O.V., Dolgikh V.T. Genesis of systemic hemodynamic changes in cardiac contusion // Obshchaya reanimatologia. – 2008. – Vol. 4. №6. – P.75-78. (in Russian)
8. Lozhkin S.N., Tikanadze A.D., Tyuryumina M.I. Glutamine and its role in intensive therapy // Vestnik Intensivnoi Terapii. – 2003. – №4. – P.64-69. (in Russian)
9. Malahova M.Ya. Endogenic intoxication as reflection of compensatory rearrangement of metabolic processes in the organism // Efferentnaya Terapiya. – 2000. – Vol. 4. №6. – P.3-14. (in Russian)
10. Ryk A.A., Lyaschenko Yu.N. Contemporary concepts about the role of intravenous glutamine injection as a treatment mode for patients in critical condition // Anestheziologiya i Reanimatologiya. – 2010. – №4. – P.43-50. (in Russian)
11. Khalafyan A.A. STATISTICA 6. Statistichesky analiz dannyh. (Statistical data analysis). 3-e izd. – Moscow: Binom-Press, 2008. – 512 p. (in Russian)
12. Khramykh T.P., Dolgikh V.T. Pathogenesis of Intoxication in Hemorrhagic Hypotension (Experimental Study) // Obshchaya reanimatologia. – 2008. – Vol. IV. №5. – P.36-39. (in Russian)
13. Tsvetkov D.S. Glutamine effect on the intestine functional condition in patients in critical condition // General Reanimatology. – 2009. – Vol. 5. №3. – P.74-80. (in Russian)
14. Duggan Ch., Cannon J., Walker A. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract // Clinical Nutrition. – 2002. – №75. – P.789-808.

Информация об авторах:

Вербицкая Валерия Сергеевна – аспирант кафедры; Корпачева Ольга Валентиновна – профессор кафедры, д.м.н., доцент, 644043, Омск, Ленина 12, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, тел. (3812) 23-03-78, e-mail: olgkor@mail.ru; Индутьный Антон Васильевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики; Пальянов Сергей Владимирович – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.

Information About the Authors:

Valeriya S. Verbitskaya – PhD student; Olga V. Korpacheva – MD, Ph.D., Professor Associate, Department of Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course, olgkor@mail.ru; Anton V. Indutny – MD, PhD, Professor Associate, Head of the Clinical Laboratory Diagnostics Department; Sergey V. Palyanov – MD, Professor Associate, Department of Pathophysiology including Clinical Pathophysiology Course

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ПЕРФИЛЬЕВ А.А., КОЛЯДО Е.В., ЛАЗАРЕВ В.С., БАТРАК Ю.М., ЛЕЩЕНКО В.А. – 2014
УДК 614.251 : 347.77.04 : 303.64(571.150)

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ РЕГИОНАЛЬНОГО СЕГМЕНТА РЕЕСТРА ЛИЦЕНЗИЙ АЛТАЙСКОГО КРАЯ НА МЕДИЦИНСКУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЗА 2006-2013 ГОДЫ

Алексей Анатольевич Перфильев³, Елена Владимировна Колядо¹, Виталий Сергеевич Лазарев⁴,
Юрий Михайлович Батрак⁵, Владимир Алексеевич Лещенко³

(¹НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН, Новокузнецк, директор – д.м.н., проф. В.В. Захаренков, лаборатория проблем охраны здоровья сельского населения, зав. – д.м.н., проф. В.Б. Колядо; ²Диагностический центр Алтайского края, гл. врач – к.м.н. В.А. Лещенко, ³Центр государственного заказа в сфере здравоохранения Алтайского края, руководитель – Е.А. Клюева; ⁴Главное управление Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, начальник – И.В. Долгова; ⁵Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Барнаул, гл. врач – к.м.н. Л.Г. Пригоричева)

Резюме. С целью изучения особенностей структуры регионального сегмента реестра лицензий Алтайского края на медицинскую деятельность, выявления тенденций изменений структуры лицензий за 8-летний период (2006-2013 гг.), проанализирована структура лицензиатов частной системы здравоохранения. За 8-летний период с 2006 по 2013 г. в Алтайском крае произошло кардинальное («зеркальное») изменение структуры лицензий частной системы здравоохранения. Отмеченная нами еще в 2004 г. тенденция увеличения количества юридических лиц и их укрупнения и сокращения индивидуальных предпринимателей в Алтайском крае, полностью реализовалась в показателях структуры реестра лицензий частной системы здравоохранения региона. Удельный вес частных медицинских клиник, осуществляющих деятельность в сфере ОМС в Алтайском крае, за 5 лет (2009-2013 гг.) увеличился с 4,1% до 11,1%.

Ключевые слова: структура реестра лицензий на медицинскую деятельность, удельный вес частных медицинских клиник (юридических лиц), индивидуальные предприниматели, самые востребованные медицинские работы и услуги в частных клиниках.

ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF THE REGIONAL SEGMENT OF THE ALTAI KRAI HEALTH CARE LICENSE REGISTER FOR THE YEARS 2006-2013

A.A. Perfylyev³, Y.V. Kolyado¹, V.S. Lazarev⁴, Y. M. Batrak⁵, V.A. Leshchenko²

(¹Research Institute of Complex Hygiene Problems and Professional Diseases, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk; ²Altai Krai Diagnostic Center, Altai Krai State Budgetary Institution of Public Health Care; ³Altai Krai Center of Health Care Government Orders, Altai Krai State Public Institution of Health Care; ⁴Altai Krai Central Department of Public Health Care and Pharmaceuticals; ⁵Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis Replacement, Federal State Budgetary Institution, of the Ministry of Public Health Care of the Russian Federation (Barnaul), Russia)

Summary. Objectives of the Research: to study characteristic features of the structure of the regional segment of the Altai Krai health care license register; to reveal tendencies of changes in license structure for the 8-year period (2006-2013); to analyze the structure of licensees in the private health care system. For 8 years from 2006 to 2013 the structure of licenses in the private health care system has undergone a fundamental (absolutely contrary) change. The tendency of increase in the number of legal entities, their extension and decrease in the number of sole traders in Altai Krai which we noted in 2004 is presented to the fullest extent in the characteristics of the structure of the license register of the regional private health care system. The share of private clinics rendering health care services in Altai Krai has increased for 5 years (2009-2013) from 4,1% up to 11,1%.

Key words: structure of health care license register, share of private clinics (legal entities), sole traders, the most popular health care works and services in private clinics.

В соответствии с частью 2 статьи 21 Федерального закона от 04.05.2011 г. №99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» [1] лицензирующие органы ведут реестры лицензий на конкретные виды деятельности, лицензирование которых они осуществляют. Согласно пункту 14 Положения о лицензировании медицинской деятельности [2] ведение сводного реестра лицензий, в том числе лицензий, выданных органами исполнительной власти субъектов РФ в соответствии с переданными полномочиями, осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Приказом Минздрава РФ от 21.12.2012 г. №1341н [3] утвержден Порядок ведения единого реестра лицензий (далее – Порядок), состоящего из федерального и регионального сегментов. В соответствии с пунктами 2-5 Порядка, в федеральный сегмент единого реестра необходимо информацию вносит Росздравнадзор и территори-

альные органы Росздравнадзора, в региональный сегмент единого реестра информацию вносят органы государственной власти субъектов РФ, осуществляющие переданные полномочия по лицензированию. Ведение единого реестра осуществляется Росздравнадзором в электронном виде и включает в себя сбор, систематизацию, изменение, хранение и обновление поступающей информации в условиях, обеспечивающих предотвращение несанкционированного доступа к нему. Вместе с этим, согласно пункту 10 Порядка, формирование и размещение сведений из единого реестра осуществляется Росздравнадзором на открытом информационном ресурсе и сведения, содержащиеся в едином реестре, являются открытыми для ознакомления юридическими и физическими лицами в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

Нами проанализирована структура регионального

сегмента лицензий Алтайского края на медицинскую деятельность за 8-летний период с 2006 по 2013 г. В 2006 г. в Региональном сегменте реестра лицензий Алтайского края на медицинскую деятельность была зарегистрирована 1101 лицензия, что на 75 единиц больше, чем в 2005 г. (темпы прироста составил 7,3%) и на 210 единиц больше, чем в 2004 г. (темпы прироста составил 23,6%). В 2013 г. в Региональном сегменте реестра лицензий Алтайского края на медицинскую деятельность было зарегистрировано 1265 лицензий, что на 164 единицы больше, чем в 2006 году (темпы прироста составил 14,9%) и на 374 единицы больше, чем в 2004 году (темпы прироста составил 41,9%). Таким образом, за 10-летний период (с 2004 по 2013 г.) темпы прироста регионального сегмента реестра лицензий Алтайского края на медицинскую деятельность составил 41,9%. В структуре Регионального сегмента реестра лицензий Алтайского края на медицинскую деятельность в 2006 г. 18,1% составляли лицензии учреждений государственной системы здравоохранения, 69,9% – лицензии субъектов частной системы здравоохранения и 12% – лицензии прочих структур (ведомственные, созащиты, образовательные и т.д.). В структуре Регионального сегмента реестра лицензий Алтайского края на медицинскую деятельность в 2013 г. 32,9% составляют лицензии государственных (региональных) организаций, 2,0% – муниципальных организаций, 60,0% – лицензии частных организаций и 5,1% – лицензии прочих организаций.

В структуре лицензий субъектов частной системы здравоохранения в Алтайском крае в 2006 г. 68,3% составляли лицензии индивидуальных предпринимателей, 31,7% – юридических лиц. В структуре лицензий субъектов частной системы здравоохранения в Алтайском крае в 2013 г. 68,3% составляли лицензии юридических лиц, 31,7% – индивидуальных предпринимателей.

Таким образом, за 8-летний период с 2006 по 2013 г. в Алтайском крае произошло кардинальное («зеркально обратное») изменение структуры лицензиатов частной системы здравоохранения. Если в 2006 г. юридические лица частной системы здравоохранения составляли только одну треть лицензиатов (31,7%), то к 2013 г. (за 8-летний период) их стало в 2 раза больше (68,3%). Количество индивидуальных предпринимателей (физических лиц) за этот же период времени наоборот сократилось в 2 раза (с 68,3% в 2006 г. до 31,7% в 2013 г.).

Отмеченная нами еще в 2004 г. тенденция увеличения количества юридических лиц и сокращения индивидуальных предпринимателей в Алтайском крае, полностью реализовалась в показателях структуры лицензиатов частной системы здравоохранения региона, и данная динамика продолжает дальнейшую реализацию.

Проведенный нами анализ показал, что в структуре наиболее часто заявляемых на лицензирование медицинских работ и услуг объектами частной системы здравоохранения Алтайского края кардинальных изменений за 8-летний период не произошло.

Стоматологические услуги разного профиля остаются наиболее часто лицензируемыми медицинскими услугами за 8-летний исследуемый период. Среди стоматологических услуг самыми востребованными по данным 2013 г. являются: стоматология ортопедическая, стоматология терапевтическая, стоматология доврачебная, стоматология общей практики. В 2006 году самой востребованной была стоматология терапевтическая.

В число прочих наиболее востребованных медицинских услуг так же входят: сестринское дело, медицинский массаж, неврология, терапия, акушерство и гинекология, косметология, ультразвуковая диагностика, эндокринология, экспертиза временной нетрудоспособности, физиотерапия.

В 2003 году самая крупная частная медицинская клиника Алтайского края оказывала услуги по 18 наименованиям работ и услуг, а в 2013 году самая крупная частная клиника работает уже по 83 наименованиям работ и услуг, таким образом, мощность самых крупных частных клиник (по набору работ и услуг) за 10-летний период увеличилась в среднем в 4,6 раза.

В 2003 г., по данным Краевого реестра лицензий, среди индивидуальных предпринимателей, имеющих лицензии на медицинскую деятельность, 56,0% составляли женщины, 44,0% – мужчины. В 2013 г. удельный вес женщин – 53,9%,

мужчин – 46,1%.

По состоянию на 1 января 2007 г. в Региональном сегменте реестра лицензий Алтайского края на медицинскую деятельность было зарегистрировано 817 лицензий представителей частной системы здравоохранения. При анализе распределения адресов мест осуществления их деятельности было выявлено, что из 526 индивидуальных предпринимателей в городах работало – 443 (84,2%), остальные – 83 (15,8%) индивидуальных предпринимателя работали в 35 районах Алтайского края. Из 244 обществ с ограниченной ответственностью (ООО) – 223 (91,4%) оказывали свои услуги в городах, 21 обществ с ограниченной ответственностью (8,6%) работало в 25 районах Алтайского края.

По состоянию на 1 января 2013 г. в Региональном сегменте реестра лицензий Алтайского края на медицинскую деятельность было зарегистрировано 759 лицензий представителей частной системы здравоохранения. При анализе распределения адресов мест осуществления их деятельности было выявлено, что 644 (84,8%) объектов работает в городах края, а 115 (15,2%) – в районах края в сельской местности.

Наибольшее количество объектов частной системы здравоохранения зарегистрировано в городах края, в частности, в краевом центре г.Барнауле – 380 (50,1%). В Бийске работает 86 (11,3%) лицензиатов, в Рубцовске – 41 (5,4%), в Белокурихе – 40 (5,3%), в Камне-на-Оби – 21 (2,8%), в Заринске – 20 (2,6%), в Новоалтайске – 19 (2,5%), в Славгороде – 16 (2,1%), в Алейске – 12 (1,6%), в Горняке – 5 (0,7%), в Змеиногорске – 4 (0,5%).

В 36 (59,3%) районах Алтайского края открыты объекты частной системы здравоохранения, в 24 (40,7%) районах частных структур нет. Наибольшее количество объектов частной системы здравоохранения работает в Благовещенском районе – 11 (1,1%), по 8 (1,1%) объектов в каждом работают в Алтайском, Мамонтовском, Поспелихинском районах, 7 (0,9%) частных структур открыто в Павловском районе, 6 (0,8%) – в Первомайском районе, 5 (0,7%) – в Завьяловском районе, по 4 (0,5%) структуры в каждом работают в Залесовском и Кулундинском районах.

Таким образом, в период 2007-2013 гг. (за 7 лет) структура мест осуществления медицинской деятельности (город-село) представителями частной системы здравоохранения изменилась незначительно, за 7 лет удельный вес частных структур в районах Алтайского края увеличился на 1,6%.

В 2013 г. в Алтайском крае 19 частных структур приняли участие в реализации территориальной программы государственных гарантий в сфере обязательного медицинского страхования, что составило 11,1% от всех медицинских организаций края, работающих в ОМС. Данный показатель по Российской Федерации за 2013 год составляет 14,7% [4]. В 2009 г. только 7 частных структур в Алтайском крае работали в системе ОМС, что составляло 4,1%. Удельный вес частных медицинских клиник, осуществляющих деятельность в сфере ОМС в Алтайском крае, за 5 лет увеличился с 4,1% до 11,1% на 7,0%.

Таким образом, за 8-летний период с 2006 по 2013 г. в Алтайском крае произошло кардинальное («зеркально обратное») изменение структуры лицензиатов частной системы здравоохранения. Отмеченная нами еще в 2004 г. тенденция увеличения количества юридических лиц и их укрупнения и сокращения индивидуальных предпринимателей в Алтайском крае полностью реализовалась в показателях структуры лицензиатов частной системы здравоохранения регион, и данная динамика продолжает дальнейшую реализацию. В 2013 г. 84,8% объектов частной системы здравоохранения работает в городах края, а 15,2% – в районах края в сельской местности. За 7 лет удельный вес работающих частных структур в сельских районах Алтайского края увеличился на 1,6%. В структуре наиболее часто заявляемых на лицензирование медицинских работ и услуг объектами частной системы здравоохранения Алтайского края кардинальных изменений за 8-летний период не произошло. Стоматологические услуги разного профиля остаются наиболее часто лицензируемыми медицинскими услугами за 8-летний исследуемый период. В число наиболее востребованных медицинских услуг так же входят: сестринское дело, медицинский массаж, неврология, терапия, акушерство и гинекология, косметология, ультразвуковая диагностика, эндокринология, экспертиза временной нетрудоспособности, физиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 04.05.2011 г. № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности».
2. Постановление Правительства РФ от 16.04.2012г. № 291 «О лицензировании медицинской деятельности».
3. Приказ Минздрава РФ от 21.12.2012 № 1341н «Об утверждении Порядка ведения единого реестра лицензий, в том числе лицензий, выданных органами государственной власти субъектов Российской Федерации в соответствии с переданным полномочием по лицензированию отдельных видов деятельности».
4. Стенограмма заседания президиума Госсовета о повышении доступности и качества медицинской помощи в регионах от 30.07.2013 года, Электронный ресурс: www.kremlin.ru/news/18973

REFERENCES

1. Federal Law No. 99-FZ On Particular Activities Licensing dd. 04.05.2011.
2. Decree No. 291 On Health Care Licensing of the Government of the Russian Federation dd. 16.04.2012.
3. Order No. 1341n On Approval of the Procedure of the Unified License Register Keeping, Including Licenses Issued by Governmental Authorities of the Entities of the Russian Federation in Compliance with the Delegated Powers for Particular Activities Licensing of the Ministry of Public Health Care of the Russian Federation dd. 21.12.2012.
4. Shorthand Report of the State Council Presidium Meeting on Regional Medical Care Availability and Quality Improvement dd. 30.07.2013. – Online Resource: www.kremlin.ru/news/18973

Информация об авторах

Перфильев Алексей Анатольевич – консультант-аналитик, 656002, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Калинина, 6-а; Колядо Елена Владимировна – научный сотрудник, к.м.н., доцент кафедры, 656045, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского 1, тел. (385) 689686, e-mail: centricmed@inbox.ru; Лазарев Виталий Сергеевич – начальник отдела, 656031, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Красноармейский 95-а, т. (3852) 62-33-41; Лещенко Владимир Алексеевич – к.м.н., главный врач, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Комсомольский, 75-а, тел. (3852) 261507; Батрак Юрий Михайлович – к.м.н., заместитель главного врача, 656045, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского 1/3, тел. (3852) 297-508.

Information About the Authors

Perfilyev Alexey – Analyst and Adviser, 656002, Altai Krai, Barnaul, pr. Kalinina, 6-a; Kolyado Yelena – Research Scientist, M.D., Associate Professor, 656045, Altai Territory, Barnaul, ul. Lyapidevskogo, 1, tel.: (385) 689686, e-mail: centricmed@inbox.ru; Lazarev Vitaliy – Head of the Department, 656031, Altai Territory, Barnaul, pr. Krasnoarmeysky, 95-a, tel.: (3852) 62-33-41; Leshchenko Vladimir – M.D., Head Doctor, 656038, Altai Territory, Barnaul, pr. Komsomolsky, 75-a, tel. (3852) 261507; Batrak Yuriy – MD, Deputy Head Doctor, 656045, Altai Territory, Barnaul, Lyapidevskogo st., 1/3, tel. (3852) 29711508

© ЛАБУНЕЦ В.А., ДИЕВА Т.В., ДИЕВ Е.В. – 2014
УДК616.311.-2-002.153-085

ВЕДОМСТВЕННЫЕ НОРМЫ ВРЕМЕНИ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА НА ОРТОПЕДИЧЕСКОМ ПРИЁМЕ

Василий Аксентьевич Лабунец, Татьяна Васильевна Диева, Евгений Вячеславович Диев
(Институт стоматологии Национальной академии медицинских наук Украины, Одесса, Украина, директор – член-корр. НАМН Украины, д.м.н., проф. К.М. Косенко, отделение ортопедической стоматологии, зав. – д.м.н., проф. В. А. Лабунец)

Резюме. Проведены хронометражные измерения продолжительности изготовления 65 видов зубных протезов и ортопедических вмешательств 56 врачами-стоматологами в 14 стоматологических учреждениях в течение 225 дней, в результате которых зарегистрировано более 90 тысяч элементов врачебного труда и их временные показатели. Разработаны ведомственные нормы времени врачей-стоматологов на ортопедическом приеме. Приведены методические подходы расчета искомой величины временных затрат врачебного труда на основные виды ортопедической помощи. Разработанные нормативы могут быть использованы при расчете условных трудовых единиц, величины врачебной нагрузки, качественных и количественных показателей работы данных специалистов, величины их заработной платы при работе на сдельной и хозрасчетной основе оплаты труда, а также при калькуляции цен на основные виды ортопедической помощи.

Ключевые слова: зубные протезы, хронометраж, нормы времени врача-стоматолога.

THE DEPARTMENTAL STANDARDS OF TIME FOR DENTIST AT ORTHOPEDIC RECEPTION

V.A. Labunets, T.V. Dieva, E.V. Diev
(The Institute of Stomatology of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Odessa, Ukraine)

Summary. The time-checking measurements of the duration of the production of 65 types of dentures and orthopedic intrusions by 56 dentists in 14 stomatological establishments during 225 days, in the result of which more than 90 thousand of elements of dentist's labor and their time indices were registered, are given. The departmental standards of the time of dentists at orthopedic reception were elaborated. The methodical calculations of the sought quantity of time expenses of dentists' labor for the main types of orthopedic aid were made. The elaborated standards can be used for the calculation of labor conventional units, the value of dentist's load, qualitative and quantitative indices of the work of these specialists, their wages at piece-rate and supporting basis systems, as well as at calculation of prices for the main types of orthopedic aid.

Key words: dentures, time-checking, standards for time of the dentist.

Практически во всех странах и республиках постсоветского пространства, в клинике ортопедической стоматологии, с целью учета и оценки врачебного труда и определения величины трудовой нагрузки используются в так называемые условные трудовые единицы [7-9,13]. При этом, в большинстве своём всё еще по-прежнему используются всем из-

вестные условные единицы трудоемкости, разработанные и утвержденные еще более 60 лет назад, основанные на личном клиническом опыте врачей, без должного научного обоснования и учёта фактических затрат рабочего времени данных специалистов на основные виды ортопедической помощи, взяв условно за одну протезную единицу продолжительность изготовления одной штампованной коронки.

Принимая во внимание отмеченное выше и наблюдаемый в последнее 20-летие весьма стремительный научно-технический прогресс в клинике ортопедической стоматологии и её материально-техническое состояние, а вместе с ними целый ряд современных, еще не нормированных и официально незарегистрированных видов зубных протезов, чисто клинических ортопедических вмешательств, становится всё очевидней и очевидней проблема разработки таковых на основе всесторонне аргументированных данных – фактических временных затрат врачебного труда на их проведение [1-6,10-12,14-16].

Исходя из этого, целью настоящей работы собственно и явилось – разработка единых ведомственных норм времени врача-стоматолога на основные виды ортопедической помощи.

Материалы и методы

Объектом исследования служил клинический процесс оказания стоматологической ортопедической помощи.

Предметом исследования стало установление продолжительности клинического процесса изготовления наиболее распространенных в практическом здравоохранении зубных протезов и ряда врачебных вмешательств не связанных с их изготовлением.

Материалами исследования послужили данные фотохро-

нометражных наблюдений и хронометражных измерений клинического процесса оказания ортопедической помощи 56 врачами стоматологами на протяжении ряда лет в течение 225 дней в 14 стоматологических учреждениях, в результате чего было зарегистрировано более 90 тысяч элементов врачебного труда, в целом на 65 видов зубных протезов и отдельных ортопедических вмешательств. Все исходные показатели поддавались статистической обработке с определением средней арифметической величины.

Результаты и обсуждение

В соответствии с целью настоящего исследования все первичные показатели продолжительности отдельных элементов работы врача-стоматолога на ортопедическом приёме были сгруппированы, после статистической обработки которых были внесены в сводные таблицы в полном соответствии с их последовательностью применения на клинических этапах изготовления зубных протезов, в целом составляющих весь комплекс врачебных вмешательств на каждый из 65 выявленных нами видов ортопедической помощи, наиболее часто используемых в практическом здравоохранении на настоящее время.

При этом, все основные узловые элементы работы врача были проиндексированы на постоянные затраты времени врача на изготовление зубных протезов, независимых от их объёма и структуры или оказания чисто врачебной клинической помощи, не связанные не с зуботехническим производством (Тп) и перемноженно-повторяемые, всецело связанные с данными факторами, суммированием которых и была получена их общая величина, дифференцированные показатели которых приведены в таблице 1.

Таблица 1

Ведомственные нормы времени врача-стоматолога на ортопедическом приёме

Вид ортопедической помощи	Постоянные затраты времени (Тп в мин.)	Переменно повторяемые затраты времени (Тпп в мин.)
Одиночная штампованная металлическая коронка	71,78	10,96
Одиночная штампованная металлическая коронка, с пластмассовой облицовкой	82,91	19,29
Одиночная колпачковая коронка с пластмассовой фасеткой	93,85	15,69
Одиночная пластмассовая коронка	69,30	12,53
Одиночная фарфоровая коронка	126,06	40,42
Одиночная металлокерамическая коронка	135,50	41,57
Одиночная литая металлическая коронка	118,52	37,31
Одиночная литая коронка, облицованная пластмассой	129,96	41,46
Одиночная литая коронка, облицованная композитным материалом	129,96	41,46
Одиночные спаянные коронки	89,11	10,26
Временная пластмассовая коронка, как вспомогательный вид медицинской помощи (одномоментное изготовление)	14,91	12,25
Винир	93,28	72,5
Мостовидный протез с колпачковой коронкой и фасеткой, облицованные пластмассой: коронка фасетка	107,76	15,69 3,66
Мостовидный протез со штампованными коронками: коронка фасетка	113,13	13,03 3,66
Мостовидный протез со штампованными коронками, облицованные пластмассой: коронка фасетка	113,13	23,30 3,66
Пластмассовый мостовидный протез: коронка пластмассовый зуб	73,10	12,21 2,03
Цельнолитой мостовидный протез, облицованный пластмассой: коронка фасетка	143,01	43,35 6,78
Цельнолитой мостовидный протез, облицованный композитным материалом: коронка фасетка	143,01	43,35 6,78
Металлокерамический мостовидный протез: коронка фасетка	153,77	44,94 6,78
Цельнолитой мостовидный протез с металлической коронкой и зубом: коронка литой зуб	138,61	38,11 2,02
Адгезивный мостовидный протез из фотополимерных материалов: на опорный зуб на искусственный зуб	50,21	49,45 74,73
Цельнокерамический мостовидный протез, на: коронку искусственный зуб	134,76	45,44 5,21

Частичный съемный пластиночный протез (с двумя коррекциями протеза на один протез)	77,53	62,17
Полный съемный пластиночный протез из пропилена (с одной коррекцией на 1 протез)	83,49	66,79
Полный съемный пластиночный протез (с двумя коррекциями протеза на один протез)	82,57	81,86
Полный съемный протез с металлическим базисом (с двумя коррекциями на 1 протез)	98,19	114,10
Частичный и полный съемный пластиночные протезы (с двумя коррекциями протеза на один протез)	82,90	151,12
Частичный съемный пластиночный протез из пропилена (с одной коррекцией на 1 протез)	76,63	39,26
Бюгельный протез (с двумя коррекциями на один протез)	74,27	129,90
Бюгельный протез без опорно-удерживающих кламмеров (с двумя коррекциями на 1 протез)	81,00	58,75
Цельнолитой бюгельный протез на аттачменах	84,57	91,22
Бюгельный и частичный съемный пластиночный протезы (с двумя коррекциями на один протез)	118,26	148,64
Бюгельный и полный съемный пластиночный протезы (с двумя коррекциями на один протез)	128,45	167,46
Съемная цельнолитая шина	61,10	168,16
Съемная цельнолитая шина-протез (с двумя коррекциями на один протез)	107,75	142,65
Непосредственный съемный протез (иммедиат-протез) с двумя коррекциями на один протез	65,35	44,57
Съемный ранний частичный пластиночный протез (с двумя коррекциями на один протез)	77,53	62,17
Боксерская шина	89,23	-
Культовая штифтовая вкладка в режущие зубы	27,60	23,04
Культевая штифтовая вкладка в жевательные зубы	27,60	31,80
Изготовление культевой штифтовой вкладки, с предварительным извлечением из корня зуба, ранее изготовленных штифтовых конструкций	33,76	30,77
Перемоделировка культевой штифтовой вкладки	5,28	8,92
Временный штифтовой зуб	43,69	25,74
Изготовление культовых штифтовых вкладок лабораторным способом в:		
однокорневые зубы	66,19	20,48
многокорневые зубы		29,46
Лабораторное изготовление вкладки	67,66	40,60
Клиническое изготовление вкладки	46,37	29,26
Восстановление культи зуба под несъемные зубные протезы с использованием:		
одного анкерного штифта	44,08	22,01
двух анкерных штифтов	44,08	32,27
трех анкерных штифтов	44,08	42,53
Снятие дополнительного оттиска, как вспомогательный вид медицинского вмешательства	-	5,21
Приварка искусственного зуба в съемный протез (с одной коррекцией одного протеза)	37,83	23,06
Приварка кламмера в съемный протез	28,08	10,98
Починка перелома базиса съемного протеза	23,27	3,06
Восстановление пластмассовой облицовки	30,52	11,85
Восстановление керамической облицовки	78,54	26,91
Повторная фиксация коронки на цемент	31,52	6,23
Коррекция съемного протеза, как самостоятельный вид медицинской помощи	21,30	13,45
Снятие штампованной коронки, фиксированной на цементе	16,23	2,26
Снятие цельнолитой коронки, фиксированной на цементе	16,23	5,26
Избирательное пришлифование зубов, как самостоятельный вид медицинской помощи	84,82	-
Аппликация лекарственными средствами десневого края опорных зубов после их препаровки	12,11	-
Обработка защитными средствами опорных зубов после их препаровки	9,44	0,21
Временная фиксация несъемных зубных протезов	11,25	2,62
Обезболивание зубов	10,79	4,38
Гемисекция многокорневого зуба	36,7	10,13
Пластмассовая каппа	65,85	22,45
Реставрация окклюзионной поверхности съемных ортопедических аппаратов для установления оптимальной межальвеолярной высоты (с одной коррекцией)	103,21	-
Полировка зубов в несъемных зубных протезах (как самостоятельный вид ортопедической помощи)	21,69	14,08
Консультация стоматолога-ортопеда с дополнительными лабораторными исследованиями	28,43	-
Консультация стоматолога-ортопеда без дополнительных лабораторных исследований	16,26	-

Таким образом, мы обладаем всеми исходными данными для определения оптимальных норм времени врача на изготовление тех или иных видов зубных протезов, в полном соответствии с их индивидуальной структурой и объемом.

В качестве примера, приведем ряд вариантов расчета искомой величины по ее определению при изготовлении однотипных по структуре зубных протезов (одиночные коронки, штифтовые зубы, вкладки и т.д.) и более сложные (мостовидные протезы, несъемные шины-протезы и т.д.).

Пример: Необходимо определить оптимальную норму времени врача на изготовление 5 штампованных одиночных металлических коронок. Имея в наличии все исходные данные и проставив их в известную формулу

$$НВ = Тп + К \times Тпп,$$

где: НВ – норматив времени врача на изготовление зуб-

ных протезов; Тп – постоянные затраты времени врача на изготовление зубных протезов; К – количество зубных протезов; Тпп – переменные затраты времени врача на изготовление зубных протезов.

Получаем:

$$НВ5ок = 71,78 + 5 \times 10,96 = 126,58 \text{ мин.}$$

Следовательно, врачу на изготовление 5-ти одиночных штампованных коронок понадобится в среднем 127 мин. или 2 час. и 7 мин.

Норматив же времени врача на более сложные несъемные конструкции определяется по формуле:

$$НВмпр = Тп + \Sigma(Kк \times Тпп + Кз \times Тпп),$$

где: НВмпр – норматив времени врача на изготовление мостовидных протезов; Кк – количество коронок в структуре мостовидного протеза; Кз – количество искусственных

зубов в структуре мостовидного протеза.

Пример: Необходимо рассчитать оптимальную величину временных затрат рабочего труда на изготовление 2-х штампованно-паянных мостовидных протезов, состоящих из 5-ти коронок и 4-х фасеток (искусственных зубов).

Опять таки, имея в наличии соответствующие исходные данные (см. таблицу) и проставив их в наведенную выше формулу, получаем:

$$HВ2мп(5к+4ф) = 113,13 + \Sigma(5 \times 13,03 + 4 \times 3,66) = 192,92 \text{ мин.}$$

Таким образом, при изготовлении врачом 2-х мостовидных протезов, в структуру которых входит 5 коронок и 4 фасетки, фактические затраты рабочего времени его на их изготовление составят 192,92 мин. или 3 час. и 23 мин.

Чтобы не утомлять читателя другими примерами, аналогичным образом произойдет расчет искомой нормы времени и на другие виды зубных протезов в зависимости от их вида, объема и структуры с использованием разработанных

нами временными затратами врача на их изготовление, приведенные в таблице и методическими подходами определены их искомой величины, наведенные выше, как пример изготовления одиночных коронок и мостовидных протезов.

Таким образом, разработанные показатели затрат рабочего времени врача-стоматолога на ортопедическом приеме на основные виды ортопедической помощи используемые в практическом здравоохранении, позволяют руководителям структурных подразделений определять оптимальную врачебную нагрузку, а руководителям стоматологических учреждений проводить оперативный контроль за ее выполнением.

Наряду с этим, наведенные нормы времени могут быть использованы при расчете величины условных единиц трудоемкости по ортопедической стоматологии, калькуляции цен на стоматологические услуги, а также при расчете величины заработной платы данных специалистов, работающих на сдельной оплате труда или на хозрасчетном начале.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимский А.В., Белокурова Л.П., Белоусов В.Г. К учету труда врачей стоматологического профиля // Труды ЦНИИС. – 1982. – С.21-25.
2. Бычин В.Б., Малинин С.В. Нормирование труда: Учебник / Под ред. Ю.Г. Одегова. - М.: Экзамен, 2003. – 320 с.
3. Грудянов А.И. Обоснование принципа организации приема больных с заболеваниями пародонта по материалам хронометража // Труды ЦНИИС. – 1986. – Т. 13. – С.30-34.
4. Зыбин В.А., Марков М.И., Рувинская А.А., Смирнова Т.А. Анализ результатов хронометража рабочего времени врачей-стоматологов // Новое в стоматологии. – 1977. - №4(56). – С.75-76.
5. Каминский А.М., Городенко А.В., Клейман С.С. Методика проведения фотографии и хронометража рабочего времени медицинских работников стоматологических учреждений // Труды Волгоградского медицинского института. – 1970. – Т. XXIII, Вып. 3. – С.144-147.
6. Клёмин В.А., Лабунец В.А., Кубаренко В.В. Принципы оценки и хронометражного определения стоматологического статуса зубов с дефектами твердых тканей. – М.: Ленанд, 2010. – 208 с.
7. Лабунец В.А., Григорович В.Р. Методичні аспекти єдиної уніфікованої системи обліку і контролю праці стоматологів-ортопедів та зубних техніків в Україні: Методичні рекомендації. – Одеса, 1999. – 12 с.
8. Лабунец В.А. Додаткові умовні одиниці трудомісткості роботи лікаря-стоматолога на ортопедичному прийомі; метод. рекоменд. – Київ, 2005. – 12 с.

9. Лабунец В.А. Основы научного планирования и организации ортопедической стоматологической помощи на современном этапе её развития. – Одесса, 2006. – 428 с.
10. Леонтьев В.К., Алимский А.В., Шестаков В.Г. Развитие системы учета труда врачей стоматологического профиля // Стоматология. – 1989. - №3. – С.71-72.
11. Леонтьев В.К., Шестаков В.Т. Развитие и обоснование системы УЕТ в новых экономических условиях деятельности стоматологических служб и учреждений России // Маэстро стоматологии. – 2003. - №1(10). – С.23-34.
12. Леус П.А., Делендик А.И. Затраты рабочего времени на приеме стоматолога общего профиля // Проблемы неврологии и стоматологии. – 1998. - №3. – С.59-61.
13. Никитина Н.И. Принципы нормирования труда врачей стоматологов-ортопедов и зубных техников при изготовлении протезов // Теория и практика стоматологии – М., 1980. – С.162-164.
14. Основные методические положения по нормированию труда. – М.: Экономика, 1977. – С. 14-16.
15. Струев И.В., Семенюк В.М. Некоторые проблемы учёта в ортопедической стоматологии сегодня // Экономика и менеджмент в стоматологии. – 2001. – С.20-21.
16. Шилова Г. В., Лагутин С. А. Хронометражные исследования клинических этапов изготовления зубных протезов // Клиническое лечение и профилактика стоматологических заболеваний: Материалы VII съезда стоматологов УССР (г. Львов, 3-5 октября 1989 г.). – Киев, 1989. – С.267-268.

REFERENCES

1. Alimskiy A.V., Belokurova L.P., Belousov V.G. Concerning the study of the calculation of labor of dentists. The urgent problems in dentistry // Trudy TsNIIS. – 1982. – Vol. 9. – P.21-25. (in Russian).
2. Bychin V.B., Malinin S.V. Rationing labor: A Textbook / Ed. Y.G. Odegora. – Moscow: Ekzamen, 2003. – 320 p. (in Russian).
3. Grudyanov A.I. Justification organizing principle of reception of patients with periodontal disease based on timing // Trudy TsNIIS. – 1986. – Vol. 13. – P.30-34. (in Russian).
4. Zybin V.A., Markov M.I., Ruvinskaya A.A., Smirnova T.A. Analysis of timing-time dentists // Novoe v stomatologii. – 1977. - №4(56). – P.75-76. (in Russian).
5. Kaminskiy A.M., Gorodenko A.V., Kleyman S.S. Methodology for photos and terms of dental health professionals institutions // Trudy Volgogradskogo Medicinskogo Instituta. – 1970. – Vol. XXIII. Is. 3. – P.144-147. (in Russian).
6. Klyemin V.A., Labunets V.A., Kubarenko V.V. Principles of valuation and determination of the dental status chronometer dental hard tissue defects. – Moscow: Lenand, 2010. – 208 p. (in Russian).
7. Labunets' V.A., Grigorovich V.R. Methodological aspects of a single unified system of accounting for and control of labor dentists orthopedic and dental technicians in Ukraine: Methodical recommendations. – Odesa, 1999. – 12 p. (in Ukraine).
8. Labunec' V.A. Additional standard units of work complexity dentist for orthopedic admission; method. recommendations. –

Kyiv, 2005. – 12 p. (in Ukraine).

9. Labunets V.A. Fundamentals of scientific planning and organization of orthopedic dental care at the present stage of its development. – Odessa, 2006. – 428 p. (in Ukraine)
10. Leont'ev V.K., Alimskiy A.V., Shestakov V.G. Development of the accounting system of doctors dental profile // Stomatologiya. – 1989. - №3. – P.71-72. (in Russian).
11. Leont'ev V.K., Shestakov V.T. Development and justification of UET in the new economy activities of dental services and institutions in Russia // Maestro stomatologii. – 2003. - №1(10). – P.23-34 (in Russian).
12. Leus P.A., Delendik A.I. Working time at the reception general dentists // Problemy neurologii i stomatologii. – 1998. - №3. – P.59-61. (in Russian).
13. Nikitina N.I. The principles of the work quota setting of dentists-orthopedists and dental technicians at denture production. – Moscow, 1980. – P.162-164. (in Russian)
14. The main methods for the valuation labor provisions. – Moscow: Economy, 1977. – P.14-16. (in Russian)
15. Struev I.V., Semenyuk V.M. Some problem of accounting in prosthetic dentistry today // Ekonomika i menedzhment v stomatologii. – 2001. – P.20-21. (in Russian)
16. Shilova G.V., Lagutin S.A. Chronometer clinical research stages of dental prosthesis // Clinical treatment and prophylaxis of stomatological diseases: Materials of VII of convention of stomatologies of USSR. – Kiev, 1989. – P.267-268. (in Ukraine)

Информация об авторах:

Лабунец Василий Аксентьевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением ортопедической стоматологии, 65026, Украина, г. Одесса, ул. Ришельевская, 11; Диева Татьяна Васильевна – к.м.н., старший научный сотрудник; Диев Евгений Вячеславович – к.м.н., научный сотрудник.

Information About the Authors:

Labunets Vasilii Aksen'tevich – MD, PhD, Prof., head of by the separation of orthopaedic stomatology, 65026 Ukraine, Odessa, Rishel'evskaya st., 11; Dieva Tat'yana Vasil'evna – PhD, MD, senior staff scientist; Diev Evgeniy Vyacheslavovich – PhD, MD, research worker.

© ЗОЛОТАРЕВ П.Н. – 2014
УДК 614.2

**МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТОРГОВ В СФЕРЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ,
ПРОВЕДЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ**

Павел Николаевич Золотарев

(Медицинский институт «РЕАВИЗ», ректор – д.м.н., проф. Н.А. Лысов, кафедра морфологии и патологии, зав. – д.м.н., проф. П.А. Гелашвили)

Резюме. В работе представлена информация, отражающая ситуацию по выведению медицинскими организациями на внешнее исполнение лабораторных исследований, необходимых для нужд населения Самарской области в 2013 году. Выявлено, что инициаторами торгов выступили 43 государственные медицинские организации области. Установлено, что в ходе проведения 98 объявленных торгов начальная (максимальная) сумма всех контрактов была снижена более чем на 29%.

Ключевые слова: аутсорсинг в медицинской сфере, лабораторные исследования, торги.

**MEDICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF TENDERS IN LABORATORY EXAMINATION AREA,
CONDUCTED IN SAMARA REGION**

P.N. Zolotarev

(Medical Institute "REAVIZ", Samara, Russia)

Summary. The work presents the information which reflects the situation on the removal of external performance of laboratory tests medical organization necessary for the needs of the population of the Samara region in 2013. Revealed, that initiator of tenders was 43 public health organizations of the region. Found, that during the 98 declared tenders the initial amount of all contracts was reduced by more than 29%.

Key words: outsourcing in medical sphere, laboratory examination, tenders.

В настоящее время организация медицинской службы претерпевает всё больше изменений под действием различных факторов рыночных отношений. В первую очередь, это приводит к тому, что руководителям учреждений здравоохранения всё чаще приходится внедрять в управленческие процессы принципы аутсорсинга.

Анализ определений термина «аутсорсинг» показал, что многие авторы сходятся во мнении, что под понятием аутсорсинг следует понимать выполнение отдельных функций или бизнес-процессов сторонними организациями, имеющими для этого различные компетенции.

Л.А. Сосунова и соавт. аутсорсинг рассматривают как форму стратегического взаимодействия с внешними исполнителями в свете реализации производственных функций и оказания услуг, направленных на реструктуризацию деятельности компаний [6].

В.В. Дыбской и соавт. аутсорсинг представляется в качестве стратегии управления компанией, а не просто вида партнерского взаимодействия, где аутсорсинг предполагает определенную реструктуризацию внутрикорпоративных процессов и внешних отношений фокусной компании цепи поставок [3].

Транслируя принципы современного аутсорсинга на медицинскую сферу, можно выделить ряд преимуществ, которые организации могут получить: снижение стоимости потребляемых услуг и улучшение их качества; сокращение и контроль издержек; высвобождение внутренних ресурсов медицинской организации для сосредоточения на основной деятельности; использование преимуществ конкуренции на рынке товаров и услуг; рациональное использование освободившихся производственных мощностей, а также площадей и трудовых ресурсов и многое другое [1].

На территории РФ реализация такого положительно-го преимущества аутсорсинга, как возможность снижения закупочной цены товара или услуги, возможна благодаря

вступлению в силу с 1 января 2014 года Федерального закона от 05.04.2013 г. №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», который пришел на смену Федеральному закону от 21.07.2005 г. №94-ФЗ «О размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг для государственных и муниципальных нужд» [4,7].

Так, официальная экономия средств бюджета РФ от применения закупочных процедур (разница между начальной (максимальной) ценой контракта и итоговой ценой контракта) достаточно велика. Например, экономия при заключении контракта по городу Москве составила 60005,4 млн руб. за 2011 г., 58145,1 млн руб. – за 2012 г., 22837,6 млн руб. – за 2013 г. (период с 01.01.2013 по 07.10.2013 г.), а по Краснодарскому Краю – 4330,2 млн руб. – за 2011 г., 5967,9 млн руб. – за 2012 г., 4538,5 млн руб. – за 2013 г. (период с 01.01.2013 по 07.10.2013 г.) [2].

Активное использование принципов аутсорсинга при оказании государственных (бюджетных) услуг, например, Министерству здравоохранения Пермского края, начиная с 2003 г., позволило не только увеличить долю государственных услуг, оказываемых негосударственным сектором, но и сократить численность занятых в бюджетном секторе.

Введение на аутсорсинг таких услуг, как проведение лабораторных исследований, позволило Министерству здравоохранения Пермского края сэкономить в 2007 г. 11,5% денежных средств от начальной (максимальной) цены контрактов.

«Главным преимуществом внедрения механизмов аутсорсинга является разграничение функций заказчика и подрядчика. При этом уменьшается нагрузка на административно-управленческий персонал в части организации процесса оказания услуг, повышается качество оказания услуг с разграничением полномочий и ужесточением контроля за результатом, в ряде случаев уменьшается количество потребляемых услуг, например, при оказании транспортных услуг,

услуг по проведению лабораторных исследований» [5].

Цель работы: провести анализ осуществленного аутсорсинга медицинскими организациями Самарской области в сфере выведения на внешнее исполнение лабораторных услуг.

Материалы и методы

В работе были использованы материалы интернет-ресурса «Официальный сайт Российской Федерации в сети Интернет для размещения информации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг» (www.zakupki.gov.ru), а именно информация о проведении открытых аукционов в электронной форме и запросов котировок с правом заключения гражданско-правовых договоров на оказание услуг по проведению лабораторных исследований для государственных и муниципальных лечебно-профилактических учреждений Самарской области на 2013 календарный год. В качестве метода использовался аналитический метод анализа материала.

Результаты и обсуждение

За период с 2012 года по 2013 год в интернете было размещено 98 заявок на проведение открытых аукционов в электронной форме и запросов котировок. Данные заявки были сформированы 43 государственными медицинскими организациями области. В 92 торгах был объявлен победитель с правом заключения гражданско-правовых договоров на оказание услуг по проведению лабораторных исследований для государственных и муниципальных лечебно-профилактических учреждений Самарской области на 2013 календарный год. В данных торгах приняли участие 24 медицинских организации различных форм собственности и форм подчинения.

Изучая финансовую составляющую всех 98 объявленных торгов, можно отметить, что начальная (максимальная) цена всех контрактов составила 72 659 813, 56 рублей.

При этом можно отметить, что 82,59% всех денежных средств, планируемых для выделения на лабораторную диагностику, приходится на медицинские организации-заказчики, расположенные в г. Самара, и лишь 17,41% денег на медицинские организации, расположенные в других городах Самарской области или сельских районах.

Из 43 государственных медицинских организаций области, сформировавших заявки для проведения торгов с максимальным количеством денежных средств, планируемых на внешние лабораторные услуги, тройку лидеров составили: ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №2 имени Н.А.Семашко», ГБУЗ СО «Самарская городская больница №6» и Главное управление Федеральной службы исполнения наказаний по Самарской области, что в последующем было реализовано в виде проведения 9 торгов данными медицинскими организациями – заказчиками (9,18% от общего количества всех объявленных торгов). Максимальная сумма денежных средств, которые данные медицинские организации планировали потратить на заказ тестов лабораторных исследований, составила 46,11% от общей суммы всех средств, что в денежном эквиваленте выразилось в 33 503 966,31 рублей. Итоговая цена контрактов, объявленных вышеуказанными медицинскими организациями, составила 21 921 608,33 руб., что на 34,57% ниже начальной цены.

При проведении анализа процента снижения начальной цены всех объявленных торгов в области лабораторных исследований, можно отметить, что итоговая цена всех контрактов составила 51 492 283,49 руб., что на 29,13% ниже общей начальной цены, предложенной всеми медицинскими организациями – заказчиками.

Также стоит отметить, что максимальное снижение начальной цены контракта было отмечено во время открытого аукциона на оказание услуг по проведению медицинских лабораторных исследований (5966 тестов), заказчиком которого выступила ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть №1 Промышленного района». Данный аукцион был разыгран между четырьмя участниками, начальная сумма которого была снижена на 76,61% с 17 17 857,60р. до 401 800,00 руб.

В 16,33% торгах, объявленных 12 медицинскими организациями – заказчиками на выполнение 74 640 тестов лабо-

ракторной диагностики (22,07% от общего числа всех тестов), не было зафиксировано снижение итоговой цены. В данных торгах начальная и итоговая суммы контракта были равны и составили суммарно 10 289 634,94 руб.

Определяя среднюю стоимость одного теста, можно отметить, что его начальная цена составила 214,88 руб., тогда как после торгов данный показатель снизился до 155,30 руб., что на 27,73% ниже начальной цены.

Анализируя распределение денежных средств между победителями торгов, можно отметить, что тройку лидеров по максимальным денежным средствам, полученным в ходе проведения торгов, составили: ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области» с 22 заключенными контрактами на сумму 23 622 255,99 руб. (при этом процент снижения от начальной цены торгов составил всего лишь 1,17%); ЗАО «Медицинская компания ИДК» с 9 заключенными контрактами на сумму 5 577 959,51 руб. (сумма всех контрактов была снижена на 55,61% от начальной суммы); ГБУЗ «Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», который участвовал в только одном открытом аукционе, в котором и победил с финальной суммой контракта, равной 5 522 875,00 руб. (снижение от начальной суммы на 22,05%). Таким образом, сумма контрактов данных трех участников торгов составила 34 723 090,50 руб., что соответствует 67,43% от итоговой общей суммы контрактов, заключенных с победителями для реализации потребностей по лабораторной диагностике для населения Самарской области на 2013 г.

Оценивая финансовую активность только медицинских организаций частной формы собственности, также можно отметить, что, помимо ЗАО «Медицинская компания ИДК», лидирующие позиции в этом вопросе также заняли: ООО «Амитис» с 17 заключенными контрактами на сумму 5 385 286,00 руб. и ООО «Сигилаб» с 12 заключенными контрактами на сумму 2 519 595,39 руб.

Всего медицинскими организациями частной формы собственности было заключено 50 контрактов на сумму 17 872 284,90 руб., что составляет 34,71% от общей суммы всех денежных средств. Также стоит отметить, что начальная цена всех контрактов, в которых были признаны победителями медицинские организации частной формы собственности, составляла 35 143 844,52 руб., что говорит о снижении общей начальной цены всех контрактов на 49,15%.

Говоря о победителях торгов, которые относятся к государственному бюджетным учреждениям здравоохранения Самарской области, то помимо вышеуказанного ГБУЗ «Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», в тройку лидеров также вошли: ГБУЗ «Тольяттинский кожно-венерологический диспансер» с двумя выигранными контрактами на общую сумму 878 517,90 руб. и ММБУ «Городская клиническая больница №1 имени Н.И. Пирогова» г. Самара с одним выигранным контрактом на сумму 804 800,00 руб. При этом, как у первого участника торгов, так и у второго, не отмечалось изменение итоговой цены контракта от начальной.

Всего государственными бюджетными учреждениями здравоохранения Самарской области было выиграно 20 торгов на общую сумму 9 997 741,97 руб., что составило 19,42% от общей суммы всех денежных средств. При этом, начальная цена всех контрактов, в которых были признаны победителями государственные бюджетные учреждения здравоохранения Самарской области, составляла 12 206 839,33 руб., что говорит о снижении общей начальной цены лишь на 18,10%.

Таким образом, в ходе проведенного анализа было установлено, что суммарный рынок аутсорсинговых лабораторных услуг на 2013 год в Самарской области составил чуть более 51 млн. руб. Средняя стоимость одного теста по итогам всех проведенных открытых аукционов и запросов котировок составила 155,30 руб.

Вынесение на внешнее исполнение лабораторных исследований для нужд лечебно-профилактических учреждений области позволило в 2013 г. сэкономить в бюджете Самарской области порядка 29% всех денежных средств от начальной (максимальной) цены контракта в данной сфере.

Считаем, что применение аутсорсинга в медицинской сфере является современным и активным направлением, позволяющим организаторам здравоохранения оперативно реагировать на нужды практического здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин А.М. Аутсорсинг в бизнесе и политике: эффективность управления // Среднерусский вестник общественных наук. – 2009. – №1. – С.114-118.
2. Борисова Е.В. Логистика закупок: изменения законодательства // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №6. – С.406.
3. Дыбская В.В., Зайцев Е.И., Сергеев В.И., Стерлигова А.Н. Логистика: интеграция и оптимизация логистических бизнес-процессов в цепях поставок. – М.: Эксмо, 2009. – 722 с.
4. Золотарев П.Н. Правовая база Российской Федерации, регламентирующая правила проведения электронных торгов в области медицинских лабораторных услуг // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2014. – №3. – С.436-440.
5. Зубарев А.Ю., Биктаев Ш.А., Гаврилов А.С. Внедрение механизмов аутсорсинга в региональной системе здравоохранения Пермского края // Менеджер здравоохранения. – 2007. – №12. – С.44-47.
6. Сосунова Л.А., Карпова Н.П. Критерии оценки целесообразности аутсорсинга // Российское предпринимательство. – 2011. – №3. Вып. 2. – С.38-43.
7. Федеральный Закон № 44-ФЗ от 05.04.2013 г. «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

REFERENCES

1. Anohin A.M. Outsourcing in business and politics: Government efficiency // Srednerusskij vestnik obshhestvennykh nauk. – 2009. – №1. – P.114-118. (in Russian)
2. Borisova E.V. Procurement logistics: a change in the law // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2013. – №6. – P.406. (in Russian)
3. Dybskaja V.V., Zajcev E.I., Sergeev V.I., Sterligova A.N. Logistics: integration and optimization of logistic business processes in supply chains. – Moscow: Eksmo, 2009. – 722 p. (in Russian)
4. Zolotarev P.N. The legal framework of the Russian Federation regulating the tendering rules in the field of health laboratory services // Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2014. – №3. – P.436-440. (in Russian)
5. Zubarev A.Ju., Biktaev Sh.A., Gavrilov A.S. Introduction of mechanisms for regional health care outsourcing in Perm Krai // Menedzher zdavoohranenija. – 2007. – №12. – P.44-47. (in Russian)
6. Sosunova L.A., Karpova N.P. Criteria for evaluating the feasibility of outsourcing // Rossijskoe predprinimatel'stvo. – 2011. – №3. Is. 2. – P.38-43. (in Russian)
7. Federal law No. 44-FZ dated 05.04.2013 «On the contract system in the procurement of goods, works and services for public and municipal needs. (in Russian)

Информация об авторе:

Золотарев Павел Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры морфологии и патологии НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ», 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227, e-mail: zolotareff@list.ru.

Information About the Author:

Zolotarev Pavel Nikolaevich – candidate of science, Assistant of the Department of Pathology and morphology Independent Educational Institution of Higher Professional Education Medical Institute “REAVIZ”, 227 Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russia, e-mail: zolotareff@list.ru

© ГЕЛЛЕР Л.Н., ШАРАПАТОВА А.С., ОХРЕМЧУК Л.В., ГВАК В.Г. – 2014
УДК: [616.379-008.64-053.2:615.25]:614.27

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ, БОЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА, НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

Лев Николаевич Геллер¹, Анастасия Сакратовна Шарапатова²,
Людмила Васильевна Охремчук¹, Геннадий Владимирович Гвак²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. – д.ф.н., проф. Л.Н. Геллер, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Л.Ю. Хамнуева; ²Иркутская государственная областная детская клиническая больница, гл. врач – д.м.н., проф. Г.В. Гвак)

Резюме. Рациональная фармакотерапия сахарного диабета 1 типа в условиях стационара во многом определяется наличием необходимых медикаментов. Поэтому исследование организации фармацевтической помощи детям, больным сахарным диабетом 1 типа, необходимо. Результаты исследования позволили изучить текущее состояние фармацевтической помощи детям с сахарным диабетом 1 типа на уровне стационара. Выполненные маркетинговая оценка и фармакоэкономический анализ, а также оценки врачей-экспертов, позволили разработать рациональный ассортиментный портфель лекарственных препаратов для детей с сахарным диабетом 1 типа, содержащий как лекарственные препараты инсулинового ряда, так и необходимые лекарственные препараты при сопутствующих патологиях и осложнениях с учетом ценовой составляющей.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, сахарный диабет 1 типа, дети, лекарственные препараты.

THE PHARMACEUTICAL HELP TO THE CHILDREN WITH DIABETES OF 1 TYPE, AT HOSPITAL

LN. Geller¹, A.S. Sharapatova², L.V. Ohremchuk¹, G.V. Gvak²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Children's Hospital, Russia)

Summary. The rational pharmacotherapy of diabetes of 1 type in the conditions of hospital in many respects is defined by availability of necessary medicines. Therefore the research of the organization of the pharmaceutical help to the children with diabetes of 1 type is of necessity. The results of research allowed to study a current state of the pharmaceutical help to the children with diabetes of 1 type at the level of hospital. The carried-out marketing assessment and the pharmacoeconomic analysis, and also estimates of doctors-experts, allowed to develop a rational assortment portfolio of drugs for the children with diabetes of 1 type, containing both medicines of an insulin type, and necessary medicines in accompanying diseases and complications taking into account a price component.

Key words: pharmacoeconomical analysis, diabetes of 1 type, children, drugs.

Сахарный диабет является серьезной проблемой для здравоохранения. В настоящее время, по данным ВОЗ, в мире уже насчитывается более 175 млн больных сахарным диабетом (СД) I типа. Их число неуклонно растет и к 2025 году достигнет 300 млн.

В результате СД приобрел характер «неинфекционной эпидемии», которая продолжает разрастаться вне зависимости от расовой принадлежности людей или уровня экономического развития страны. Особенно сложные условия складываются в семьях с детьми, больными СД. В условиях стационара рациональная фармакотерапия СД I типа во многом определяется наличием необходимых лекарственных препаратов (ЛП). Поэтому исследования по организации фармацевтической помощи детям, больным СД I типа, весьма востребованы.

В этой связи целью нашего исследования явилось проведение фармакоэкономического анализа и разработка рационального ассортиментного портфеля ЛП для детей, больных сахарным диабетом I типа, на стационарном уровне.

Материалы и методы

Методической основой исследования явились основные положения теории маркетинга и фармакоэкономики, системного анализа и регионального подхода. При проведении исследования использовались методы системного подхода и маркетинга (контент-анализ, ABC/ VEN-анализы), экономико-статистические методы.

В ходе исследования нами проведен контент-анализ 300 историй болезни детей, больных сахарным диабетом I типа, в возрасте от 6 месяцев до 16 лет – пациентов пульмо-эндокринологического отделения Иркутской областной детской клинической больницы за период 2009-2012 гг.

Результаты и обсуждения

Большинство исследуемых детей составили девочки – 168 (56%) больных, число мальчиков – 132 (44%).

Оценка возрастной структуры больных детей показала, что наиболее подвержены данному заболеванию подростки в возрасте от 10 до 16 лет – 206 (68,7%) больных (табл. 1).

Таблица 1
Возрастная характеристика пациентов пульмо-эндокринологического отделения ИОДКБ

Возраст (лет)	6 мес. - 3		4-6		7-9		10-16	
	1		2		3		4	
Группа								
количество	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
	16	5,4	32	10,6	46	15,3	206	68,7

Необходимо отметить, что в процессе изучения у всех детей отмечались поздние осложнения сахарного диабета, в том числе постинфекционная липодистрофия (92%), кетоацидоз, полинейропатия, нефропатия, катаракта глаз и др. При этом у некоторых больных наблюдались сочетания таких осложнений. Определенные трудности в процессе проведения инсулинотерапии вызывает наличие у детей сопутствующей патологии. В ходе исследования такие проявления были зафиксированы в 47,7% случаев.

Успешное оказание ФП данному контингенту больных зависит от востребованности и наличия ЛП инсулинового ряда

на региональном фармацевтическом рынке (ФР).

Для оценки позиционирования ЛП при СД I типа на региональном ФР была использована величина, отличающаяся достаточной информативностью – коэффициент глубины ассортимента (формула 1).

$$Kг = Гфакт / Гбаз, \quad (1)$$

где Кг – коэффициент глубины ассортимента; Гфакт – количество наименований ЛП одной ФТГ на региональном рынке; Гбаз – количество наименований ЛП одной ФТГ, разрешенных к применению в стране.

Результаты проведенного расчета по ЛП инсулинового ряда составили:

$$Kг = 19/80 = 0,24$$

В ходе дальнейшего анализа нами установлено соотношение доли отечественных и зарубежных ЛП инсулинового ряда на региональном ФР. Выявлено, что большинство (95%) ЛП инсулинового ряда – зарубежного производства.

Среди стран – производителей ЛП данных фармакотерапевтических групп (ФТГ) лидирующие позиции занимают Дания – 47,4%, Франция – 21,0%, Германия – 15,8% и др.

Полученные данные позволяют охарактеризовать региональный ФР как рынок с недостаточной глубиной ассортимента ЛП инсулинового ряда ($Kг = 0,24$), на котором преобладает продукция зарубежного производства (95%).

Поскольку по результатам проведенного нами контент-анализа у всех больных наблюдались поздние осложнения СД и сопутствующая патология, то проведение оценки использования лишь ЛП специфической терапии (инсулинового ряда) является недостаточной.

Маркетинговый анализ регионального ФР показал, что ассортиментная структура ЛП для лечения СД I с учетом сопутствующих патологий и осложнений на нем представлена ЛП по 47 торговым названиям (ТН), содержащим 43 действующих вещества. По количеству торговых наименований наиболее разнообразным является ассортимент следующих ФТГ: противомикробные, противопаразитарные, противовоспалительные – по 13 позициям из 47 ТН (27,67%).

Следующим этапом нашего исследования было проведение фармакоэкономического анализа с использованием метода СЕА – «Затраты-эффективность».

Метод СЕА – «Затраты-эффективность» является одним из приемов экономического анализа, позволяющим одновременно оценивать как стоимость, так и результаты проводимого лечения, т.е. эффективность.

Проведенный нами контент-анализ медицинской документации больных, результаты экспертной оценки врачей показали, что в процессе инсулинотерапии наиболее востребованы следующие варианты использования ЛП инсулинового ряда: схема №1 предусматривает сочетание использования Хумалога – Лантуса, схема №2 включает сочетание использования Хумалога – Левемира, схема №3 предусматривает использование НовоРапида и Лантуса, схема №4 – это инсулинотерапия НовоРапидом в сочетании с Левемиром.

В соответствии с программой исследования для расчета

Таблица 2

Фармакоэкономическая оценка стоимости курсовой терапии СД I типа по востребованным схемам фармакотерапии

Препарат	Схема №1		Схема №2		Схема №3		Схема №4	
	Хумалог	Лантус	Хумалог	Левемир	НовоРапид	Лантус	НовоРапид	Левемир
Доза (Ед)	1	1	1	1	1	1	1	1
Кол-во доз в уп-ке (Ед)	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1500
Цена уп-ки (руб.)	1651-09	3448-01	1651-09	2082-85	1360-73	3448-01	1360-73	2082-85
Цена 1 дозы (руб)	1-10	2-30	1-10	1-39	0-91	2-30	0-91	1-39
Продол-ть курса лечения (дней)	11,4	11,4	13,6	13,6	10,5	10,5	10,7	10,7
Кол-во доз на курс (Ед)	245,05	164,5	286,5	224,1	170,5	101,8	163	110,4
Стоимость курса лечения (руб.)	269-73	378-14	315-35	311-18	154-68	234-00	147-87	153-30
ОБЩАЯ стоимость курса лечения (руб.)	647-87		626-53		388-68		301-17	

бремени стоимостных затрат нами была рассчитана стоимость курса лечения по каждой из востребованных схем фармакотерапии. В ходе расчета стоимости курса лечения больных детей в условиях стационара были использованы следующие исходные данные:

- средняя цена одной упаковки ЛП в рублях;
- количество единиц учета (таблетки, капсулы, единицы) в упаковке;
- продолжительность курса лечения в днях;
- количество единиц учета, необходимых пациенту на курс лечения.

Полученные результаты представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, стоимость проведения курсовой терапии СД 1 типа варьируется от 301,17 рублей (схема №4) до 647,87 рублей (схема №1).

Эффективность фармакотерапии СД 1 нами оценивалась с использованием статистических методов. Для этого были составлены вариационные ряды по показателям уровня глюкозы в крови до и после лечения. Также были найдены средняя арифметическая (M) и средняя ошибка средней арифметической (m), что позволило рассчитать эффективность всех 4-х схем фармакотерапии СД 1:

$$T = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} = 7 \text{ (что } > 2) \text{ - Схема №1;}$$

$$T = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} = \frac{10,7 - 8,0}{\sqrt{0,84^2 + 0,37^2}} = 2,9 \text{ - Схема №2;}$$

$$T = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} = \frac{9,78 - 6,89}{\sqrt{0,4^2 + 0,19^2}} = 6,57 \text{ - Схема №3;}$$

$$T = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} = \frac{10,5 - 7,0}{\sqrt{0,95^2 + 0,55^2}} = 3,18 \text{ - Схема №4.}$$

Для проведения фармакоэкономической оценки нами были рассчитаны и сопоставлены коэффициенты «стоимость/эффективность» по каждой из используемых тактик фармакотерапии СД по формуле 2:

$$CEA = \frac{DC}{Ef} \quad , \quad (2)$$

где СЕА – соотношение «затраты/эффективность»; DC – прямые затраты (стоимость курса лечения в общем для всех больных); Ef – эффективность лечения.

Результаты фармакоэкономической оценки с использованием метода анализа «затраты – эффективность» (cost-effectiveness analysis) показали, что наиболее рациональными схемами фармакотерапии являются:

Схема №3: НовоРapid (инсулин аспарт) – 15,8 Ед/сут
Лантус (инсулин лизпро) – 9,4 Ед/сут (СЕА = 59,15)

Схема №1: Хумалог (инсулин лизпро) – 21,1 Ед/сут
Лантус (инсулин гларгин) – 14,0 Ед/сут (СЕА = 92,56)

На заключительном этапе исследования, посредством метода ABC – анализа, нами проведено ранжирование используемых ЛП и выявлены их наиболее востребованные и затратные позиции. Установлено, что основной объем финансовых средств ЛПУ (65,03%) расходуется на закупку следующих пяти ЛП инсулинового ряда: Хумалог 100Ед/мл 3мл №5, Лантус СолоСтар 100 Ед/мл 3мл №5, НовоРapid ФлексПен 100 Ед/мл 3мл №5, Левемир Пенфилл 100 Ед/мл 3мл №5, Хумулин Регуляр 100 Ед/мл 3мл №5.

На заключительном этапе исследования с позиций доказательной медицины, результатов оценки врачей-экспертов и данных проведенного VEN-анализа, нами обоснованы и введены критерии оценки используемых ЛП по степени их значимости. Подобный прием позволил к группе жизненно-важных (А) отнести 5 ЛП инсулинового ряда, а к группе необходимых (Е) – 10 ЛП. Данное обстоятельство свидетельствует о необходимости включения в рациональный ассортиментный портфель детям, больным СД 1, не только специфических препаратов, но ЛП для лечения сопутствующих заболеваний.

Дальнейшее совмещение результатов ABC/VEN-анализов позволило определить ключевые позиции в ассортиментной линейке ЛП инсулинового ряда. В результате нами обоснован и сформирован рациональный ассортиментный портфель ЛП, для лечения СД 1 типа у детей, включающий: Хумалог 100Ед/мл 3мл №5, Лантус СолоСтар 100 Ед/мл 3мл №5, НовоРapid ФлексПен 100 Ед/мл 3мл №5, Левемир Пенфилл 100 Ед/мл 3мл №5, Хумулин Регуляр 100 Ед/мл 3мл №5 (табл. 3).

Таким образом, с учетом ценовой составляющей нами обоснован и разработан рациональный ассортиментный портфель ЛП для детей, больных СД 1 типа, на стационарном уровне, содержащий как ЛП инсулинового ряда, так и необходимые ЛП при сопутствующих заболеваниях и осложнениях.

Таблица 3

Рациональный ассортиментный портфель ЛП для детей, больных СД 1 типа на стационарном уровне

Базовая фармакотерапия (ЛП инсулинового ряда)		ЛП для лечения осложнений СД 1 типа		ЛП для лечения сопутствующей патологии	
Наименование ЛП	Цена	Наименование ЛП	Цена	Наименование ЛП	Цена
Хумалог 100 Ед/мл 3мл №5	1651-09	Карсил др. 35мг №80	207-97	Левомецетин тбл. 250 мг №10	12-29
Лантус СолоСтар 100 Ед/мл 3мл №5	3448-01	Трентал тбл. 0,1мг №60	214-99	Цефтриаксон пор. д/ин 1г	16-96
НовоРapid ФлексПен 100 Ед/мл 3мл №5	1360-73	Рибоксин тбл. 0,2мг №50	19-20	Цефазолин пор. д/ин 1г	14-74
Левемир Пенфилл 100 Ед/мл 3мл №5	2082-85	Аевит капс. №10	12-14	Хемомицин пор. д/приготов. сусп. 100мг/5мл 20мл	116-73
Хумулин Регуляр 100 Ед/мл 3мл №5	1095,80	Кальций Д3 Никомед жев. таб. №50	216-53	Супракс гранулы д/приготовления сусп. 60мл	426-40
		Эссенциале форте Н капс. №30	421-45	Амоксициллин капс. 500 мг №16	71-46
		Актовегин тбл. 200мг №10	543-62	Клотримазол крем 1% 20г	27-99
		Актовегин р-р д/ин 40мг/мл 5мл №5	443-54	Амоксиклав пор. д/приготов. сусп. 125мг/31,25мг/5мл 100мл	102-04
		Берлитион 300 Ед 12мл амп. №5	530-94	Эналаприл тбл. 10мг №20	54-16
		Берлитион 300 тбл. 0,3мг №30	647-48	Энап тбл. 10мг №20	81-88

ЛИТЕРАТУРА

1. Геллер Л.Н., Садриева О.Г., Охремчук Л.В. Фармакоэкономические аспекты организации рациональной антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики в ЛОР практике. – Иркутск: ИГМУ, 2008 – 77 с.
2. Дремова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении. – Курск: КГМУ, 2009. – 412 с.
3. Дремова Н.Б., Овод А.И., Солянина В.А. и др.

Фармакоэкономические исследования в практике здравоохранения: учебно-методическое пособие. – Курск: КГМУ, 2003. – С.38-52.

4. Дремова Н.Б., Панкова Н.И., Афанасьева Т.Г. Оценка позиционирования фармацевтической продукции: теоретические основы и практическое применение: монография – Воронеж: Антарес, 2010. – 176 с.

5. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Организация лекарственного

обеспечения учреждений здравоохранения в условиях государственных закупок: метод. рекомендации. – Иркутск, 2008. – С.4-9.

6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XV – М.: Эхо, 2013. – 1020 с.

7. Юданов А.Ю., Вольская Е.А., Ишмухаметов А.А., Денисова М.Н. Фармацевтический маркетинг. – М.: Изд-во Ремедиум, 2008. – 601 с.

REFERENCES

1. Geller L.N., Sadrieva O.G., Ohremchuk L.V. Pharmaco-economic aspects of the organization of rational antibiotic therapy and prophylaxis in ENT practice. – Irkutsk: ISMU, 2008. – 77 p. (in Russian)

2. Dremova N.B., Ovod A.I., Korzhavyh E.A. Basics of pharmaceutical care in the health. – Kursk: KSMU, 2009. – 412 p. (in Russian)

3. Dremova N.B., Ovod A.I., Solyanin V.A., et al. Pharmaco-economic studies and others in health care: Manual. – Kursk: KSMU, 2003. – P.38-52. (in Russian)

4. Dremova N.B., Pankova N.I., Afanasyev T.G. Evaluation of ranking pharmaceutical products: theoretical basis and practical application: Monograph – Voronezh: Antares, 2010. – 176 p.

5. Moroz T.L., Ryzhov O.A. Organization of drug supply of health facilities in terms of public procurement: the method. recommendations – Irkutsk, 2008. – P.4-9. (in Russian)

6. The Federal guidelines on the use of drugs (formulary system). – Is. XV. – Moscow: Echo, 2013. – 1020 p. (in Russian)

7. Yudanov A.Y., Volsky E.A., Ishmukhametov A.A., Denisova M.N. Pharmaceutical marketing. – Moscow: Publishing House of Remedium, 2008. – 601 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Геллер Лев Николаевич – заведующий кафедрой управления и экономики фармации, д.ф.н., профессор, e-mail: levg@mail.ru; Шарапатова Анастасия Сакратовна – интерн кафедры управления и экономики фармации, e-mail: nastasiyamedic@mail.ru; Охремчук Людмила Васильевна – ассистент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, к.м.н., e-mail: ohremchuk-liudmila@rambler.ru; Гвак Геннадий Владимирович – главный врач, заведующий неотложной педиатрии, кафедрой д.м.н., профессор, e-mail: gvak.anaesthesia@irk.ru.

Information About the Authors:

Geller Lev N. – the manage of Department of management and economics of pharmacy, professor, e-mails: levg@mail.ru; Sharapatova Anastasya S. – intern of Department of management and economics of pharmacy, e-mails: nastasiyamedic@mail.ru; Ohremchuk Lyudmila V. – the assistant to Department endocrinology and clinical pharmacology, e-mail: ohremchuk-liudmila@rambler.ru; Gvak Gennadii V. – the chief physician, PhD, MD, professor, e-mail: gvak.anaesthesia@irk.ru.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ЗАХАРОВ И.С. – 2014
УДК 616.71-007.234

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ У ЖЕНЩИН КУЗБАССА

Игорь Сергеевич Захаров

(Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Ивойлов, кафедра акушерства и гинекологии №1, зав. – д.м.н., проф. Г.А. Ушакова)

Резюме. В представленной работе проведён анализ 1504 результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии проксимального отдела бедренной кости у женщин Кузбасса различных возрастных групп. Была сформирована популяционная база показателей минеральной плотности кости (МПК). Пик костной массы проксимального отдела бедренной кости у женщин Кузбасса приходится на возрастной период 20-29 лет. При этом, средние значения МПК для денситометрической системы Lunar составляют 1,124 г/см², для Hologic – 0,975 г/см², для Norland – 1,089 г/см². После указанного возраста происходит снижение показателей МПК. При сравнении популяционных показателей МПК проксимального отдела бедренной кости жительниц Кемеровской области и значений МПК, представленных в базе данных National Health and Nutrition Examination Survey, в возрастных группах от 16 до 49 лет не наблюдалось достоверных отличий. Начиная с возраста 50 лет и старше, минеральная плотность проксимального отдела бедренной кости у женщин Кузбасса была значимо ниже (p=0,03).

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, проксимальный отдел бедренной кости.

POPULATION FIGURES OF MINERAL DENSITY OF THE PROXIMAL FEMUR IN WOMEN OF KUZBASS

I.S. Zakharov

(Kemerovo State Medical Academy, Russia)

Summary. In the present study analyzed the results of 1504 dual-energy X-ray absorptiometry of the proximal femur in women of different age groups of Kuzbass. The indicators of bone mineral density (BMD) were included in the population base. Peak of bone mass of the proximal femur in women of Kuzbass occurs at the age of 20-29 years. In this case, the average values of the BMD for densitometric system Lunar up 1,124 g/cm² for Hologic – 0,975 g/cm² for Norland – 1,089 g/cm². After this age a decrease of BMD occurs. When comparing the population BMD of the proximal femur in residents of Kemerovo region and BMD values, represented in the database of National Health and Nutrition Examination Survey, in the age groups of 16 to 49 years one see no any significant differences. From the age of 50 years and older, in women of Kuzbass BMD was significantly lower (p=0,03).

Key words: osteoporosis, bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry, the proximal femur.

Остеопороз представляет важную проблему современно общества, занимая одно из ведущих мест среди неинфекционных заболеваний по своим медико-социальным последствиям. Остеопоротические переломы являются причиной высокой смертности и инвалидизации пациентов. Лица, перенёвшие травмы, требуют длительного периода реабилитации и отличаются низкими показателями, определяющими качество жизни [5].

Одним из наиболее тяжёлых осложнений остеопороза является перелом бедренной кости. В России смертность в течение первого года у пациентов, перенёвших переломы данной локализации, составляет 30,8-52% [3]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о большей подверженности женщин, чем мужчин переломам бедренной кости. При анализе распространённости переломов бедра в различных странах отмечается неоднородная картина.

В Польше в 2005 году частота переломов проксимального отдела бедра в возрасте старше 50 лет составила 165 на 100 тыс. у женщин и 89 на 100 тыс. – для мужчин [12]. В крупных городах Казахстана соотношение переломов проксимального отдела бедренной кости у мужчин и женщин составляет 1:1,8 [1]. С 1997 по 2002 г. в Украине переломы шейки бедренной кости у женщин 50 лет и старше встречались в 2 раза чаще, чем у мужчин [9,17].

По данным эпидемиологического исследования, проведённого в ряде российских городов, за период 1992-1997 гг. частота переломов шейки бедренной кости у женщин составила: в Тюмени – 268,9, в Екатеринбурге – 161,3, в Хабаровске – 126,0, в Ярославле – 120,9, в Саратове 61,1, в Оренбурге – 49,3 на 100 тыс. населения [7].

В Иркутской области с 1992 по 1997 гг. частота переломов бедра у лиц 50-ти лет и старше составила в среднем 61,7 на 100 тыс. у мужчин и 100,9 на 100 тыс. у женщин. После 80-ти летнего возраста частота переломов у женщин достигала 577,6 на 100 тыс. [4].

В городе Кемерово за период 2004-2008 гг. у женщин 50 лет и старше распространённость переломов проксимального отдела бедренной кости составила 335,96 на 100 тыс. населения [10].

Одним из основных методов диагностики остеопороза является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (dual-energy X-ray absorptiometry – DXA), которая определяет минеральную плотность кости. Снижение минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости является значимым фактором риска для возникновения переломов, причём не только бедра, но и позвоночника [6].

При проведении DXA полученные значения МПК пациента сравниваются с референтной базой, заложенной в денситометр фирмой-производителем. У женщин до 50-ти лет используется Z-критерий, который представляет собой количество стандартных отклонений (SD) от среднего показателя (M) минеральной плотности кости для лиц аналогичного возраста. С возраста 50-ти лет и старше рекомендуется использовать T-критерий – количество стандартных отклонений от среднего показателя пика костной массы молодых женщин [11,13].

Z-критерий оценивается как показатель «ниже ожидаемого для соответствующего возраста», если его значения – 2,0 или ниже; в случае, если Z-критерий выше – 2,0 говорят о показателе «в пределах ожидания» для данной возрастной группы. Z-критерий рекомендуется рассчитывать по референтной базе для конкретной популяции.

Если T-критерий находится в пределах от +2,5 до –1 SD от пиковой костной массы – показатели МПК считаются в пределах нормы. При остеопении показатели МПК находятся от –1 SD до –2,5 SD от пиковых значений костной массы, а при остеопорозе T-критерий соответствует –2,5 SD и ниже.

В качестве референтных значений в большинстве аппаратов используется база данных National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), сформированная на основании исследования американской популяции [16]. Изучение МПК для создания базы данных NHANES проводилось с использованием денситометрической системы Hologic.

Важную роль в формировании остеопоротических изменений играют особенности региона, в котором проживает пациент (географическая расположенность, влияние факторов внешней среды, популяционная, этническая характеристика) [14].

Особенности Кемеровской области способствуют росту заболеваемости по различным нозологиям, включая патологию костной системы [2,8].

Нередко референтные значения, заложенные в денситометрическую систему фирмой-производителем, отличаются от популяционных показателей других регионов. В связи с этим, формирование базы данных популяционных показателей минеральной плотности кости, созданной на основе анализа результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии здоровых женщин Кузбасса, будет способствовать более точной оценке результатов костной денситометрии.

Целью настоящего исследования являлась разработка базы популяционных показателей двухмерной минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости для женщин Кемеровской области.

Материалы и методы

В исследование было включено 1504 женщины европеоидной расы, которые проживают в Кемеровской области; всем проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Представленное исследование осуществлялось с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. №266. Все женщины дали свое письменное согласие на проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и обработку полученных данных.

Критериями включения явились: длительность проживания женщины в Кузбассе не менее 10 лет; европеоидная раса; отсутствие заболеваний, приводящих к формированию остеопороза; согласие женщины на проведение костной денситометрии.

Критериями исключения явились: длительность проживания в Кемеровской области менее 10 лет; курение; наличие заболеваний, приводящих к формированию вторичного остеопороза; приём препаратов гормональной контрацепции, заместительной гормональной терапии; приём лекарственных средств, приводящих к формированию остеопороза; отсутствие согласия женщины на проведение исследования.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия проводилась рентгеновским костным денситометром Lunar-DPX-NT. Областью интереса явился проксимальный отдел бедренной кости. Изучалась двухмерная минеральная плотность кости (МПК). Единицы измерения г/см².

Исследуемые женщины были распределены на следующие возрастные группы: 16-19 лет (n=74), 20-29 лет (n=178), 30-39 лет (n=244), 40-49 лет (n=301), 50-59 лет (n=275), 60-69 лет (n=207), 70-79 лет (n=123), 80 лет и старше (n=102).

После получения результатов исследования была про-

ведена статистическая обработка с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.1. Определялось среднее значение (М) минеральной плотности кости и стандартное отклонение (SD) для каждой возрастной группы. Для сравнения двух групп использовался критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Помимо расчёта средних значений минеральной плотности кости для костного денситометра Lunar, была проведена стандартизация показателей для денситометрических систем Hologic и Norland.

Стандартизация показателей МПК проводилась на основании нижеприведённых формул [15]:

Для костного денситометра Lunar:
стандартизованная МПК = $0,939 \times \text{МПК}_{\text{Lunar}} - 0,023$

Для костного денситометра Hologic:
стандартизованная МПК = $1,087 \times \text{МПК}_{\text{Hologic}} + 0,019$

Для костного денситометра Norland:
стандартизованная МПК = $0,985 \times \text{МПК}_{\text{Norland}} + 0,006$

Результаты и обсуждение

В таблицах 1, 2, 3 представлены популяционные показатели минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости женщин Кемеровской области для различных денситометрических систем (Lunar, Hologic, Norland). Из

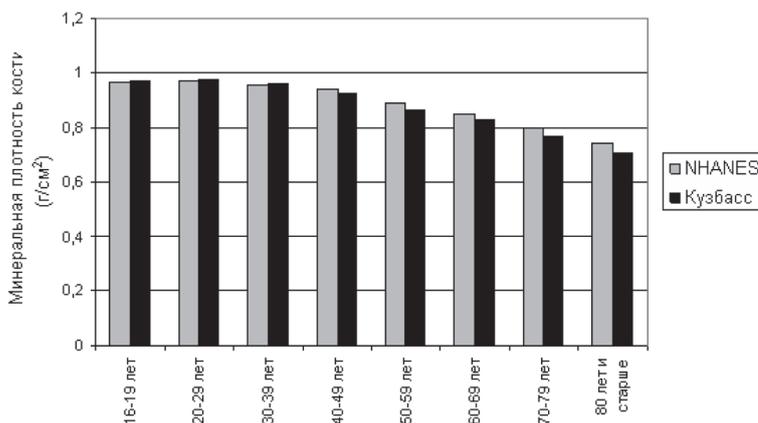


Рис. 1. Сравнительная возрастная динамика популяционных показателей МПК проксимального отдела бедренной кости для женщин Кузбасса и референтных показателей базы данных NHANES.

личных возрастных групп Кемеровской области были сопоставлены с референтными значениями белых жительниц США, представленными National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (табл. 4).

Из приведённой таблицы 4 видно, что в возрастных группах от 16 до 49 лет не наблюдалось значимых различий показателей минеральной плотности кости. Начиная с периода 50-ти лет и старше, выявлено значимое отличие средних значений МПК проксимального отдела бедренной кости у женщин Кемеровской области от средних показателей МПК белых женщин США.

Таблица 1

Популяционные показатели минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости женщин Кузбасса (Lunar DXA Systems)

Возраст	16-19 лет	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	80 лет и старше
Среднее значение МПК (г/см²)	1,122	1,124	1,108	1,067	1,001	0,954	0,888	0,819
Стандартное отклонение (SD)	0,139	0,131	0,143	0,139	0,153	0,141	0,137	0,133

На рисунке 1 приведена возрастная динамика популяционных показателей двух сравниваемых групп.

На основании проведённого анализа можно отметить, что у жительниц Кузбасса пик МПК проксимального отдела бедренной кости приходится на возрастную период 20-29 лет, после чего происходит снижение показателей. При сравнении популяционных значений МПК проксимального отдела бедренной кости жительниц Кемеровской области и значений базы данных National Health and Nutrition Examination Survey в возрастных группах 16-19 лет, 20-29 лет, 30-39 лет и 40-49 лет не наблюдалось значимых отличий. Начиная с возраста 50 лет и старше, показатели МПК женщин Кузбасса были значимо ниже показателей американок белой расы.

Таким образом, исполь-

Популяционные показатели минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости женщин Кузбасса (Hologic DXA Systems)

Возраст	16-19 лет	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	80 лет и старше
Среднее значение МПК (г/см²)	0,973	0,975	0,961	0,925	0,868	0,828	0,771	0,711
Стандартное отклонение (SD)	0,128	0,120	0,131	0,128	0,140	0,129	0,125	0,121

Таблица 2

Популяционные показатели минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости женщин Кузбасса (Norland DXA Systems)

Возраст	16-19 лет	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	80 лет и старше
Среднее значение МПК (г/см²)	1,087	1,089	1,074	1,034	0,971	0,927	0,864	0,798
Стандартное отклонение (SD)	0,129	0,121	0,132	0,129	0,141	0,130	0,126	0,122

Таблица 3

таблиц видно, что пик костной массы у женщин Кемеровской области приходится на 20-29-летний возрастной период, после чего, отмечается снижение показателей минеральной плотности кости.

Полученные популяционные показатели минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости женщин раз-

Сравнительная оценка популяционных показателей МПК проксимального отдела бедренной кости женщин Кузбасса с референтными значениями базы данных NHANES

Возраст	16-19 лет	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	70-79 лет	80 лет и старше
Среднее значение МПК проксимального отдела бедренной кости у женщин Кузбасса	0,973	0,975	0,961	0,925	0,868	0,828	0,771	0,711
Среднее значение МПК проксимального отдела бедренной кости по данным базы данных NHANES	0,967	0,971	0,955	0,944	0,893	0,852	0,802	0,743
	p=0,7	p=0,7	p=0,6	p=0,06	p=0,03	p=0,03	p=0,03	p=0,04

Таблица 4

зование разработанной популяционной базы показателей минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости для жительниц Кузбасса позволит проводить двухэ-

нергетическую рентгеновскую абсорбциометрию с учетом региональных особенностей, что повысит качество диагностики остеопении и остеопороза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуразаков У.А., Тажиев Е.Б., Турекулова А.А. Эпидемиология остеопоротических переломов в крупных городах Республики Казахстан // Материалы Международной научно-практической конференции «Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение». – Евпатория, 2006. – С.18.
2. Коськина Е.В., Ивойлов В.М., Глебова Л.А. и др. Социально-гигиенический мониторинг здоровья детского населения г. Кемерово // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2012. – №2. – С.18-22.
3. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // *Профилактическая медицина*. – 2011. – №2. – С.7-10.
4. Меньшикова Л.В., Дзизинский А.А., Храпцова Н.А. Частота переломов проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья среди населения Иркутской области // *Научно-практическая ревматология*. – 2000. – №3. – С.17-22.
5. Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О. Качество жизни больных с остеопоротическим переломом позвоночника // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2011. – Т. 105. №6. – С.220-222.
6. Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О. Оценка факторов риска в возникновении переломов позвоночника // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2011. – №4-1. – С.124-126.
7. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Аникин С.Г. Частота остеопоротических переломов основных локализаций среди городского населения России // *Научно-практическая ревматология*. – 2001. – №3. – С.75.
8. Михайлуц М.Ф. Заболеваемость детей в городе с развитой химической промышленностью при комплексном воздействии загрязненного атмосферного воздуха и почвы // *Эколого-гигиенические проблемы Кузбасса*. – Кемерово,

1990. – С.27-28.
9. Поворозник В.В., Григорьева Н.В. Менопауза и костно-мышечная система. – Киев, 2004. – 512 с.
10. Раскина Т.А., Аверкиева Ю.В. Распространенность остеопоротических переломов проксимального отдела бедра у лиц старшей возрастной группы г. Кемерово // *Политравма*. – 2012. – №2. – С.5-8.
11. Baim S., Binkley N., Bilezikian J. P., et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Position Development Conference // *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. – 2008. – Vol. 11. №1. – P.75-91.
13. Czerwinski E. The incidence and risk of hip fracture in Poland // *Osteoporosis International*. – 2009. – Vol. 20. – P.1363-1367.
13. Kanis JA. Assessment of bone mass // *Assessment of osteoporosis*. Chapter 3. Blackwell Science, Oxford, 1996. – P.226-278.
14. Kaptoge S., Reid D.M., Scheidt-Nave C., et al. Geographic and other determinants of BMD change in European men and women at the hip and spine. A population-based study from the Network in Europe for Male Osteoporosis (NEMO) // *Bone* – 2007. – Vol. 40. №3. – P.662-673.
15. Lu Y., Fuerst T., Hui S., Genant H.K. Standardization of bone mineral density at femoral neck, trochanter and Ward's triangle // *Osteoporosis Int.* – 2001. – Vol. 12. – P.438-444.
16. Lumbar spine and proximal femur bone mineral density, bone mineral content, and bone area: United States, 2005–2008. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). – Washington, DC, DHHS Publication №(PHS) 2012–1601. – Series 11. №251. – 141 p.
17. Povoroznyuk V.V., Dzerovich N.I., Karasevskaya T.A. Bone mineral density in Ukrainian women of different age // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1119. – P.243-252.

REFERENCES

1. Abdurazakov W.A., Tazhiev E.B., Turekulova A.A. Epidemiology of osteoporotic fractures in the major cities of the Republic of Kazakhstan // *Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii «Osteoporoz: ehpideмиология, klinika, diagnostika, profilaktika i lechenie»*. – Evpatoriya, 2006. – P.18 (in Russian)
2. Koskina E.V., Ivoilov V.M., Glebova L.A., et al. A Social and hygienic monitoring of children's population health in Kemerovo // *Mat' i ditya v Kuzbasse*. – 2012. – №2. – P.18-22 (in Russian)
3. Lesnyak O.M. Osteoporosis audit in the Russian Federation // *Profilakticheskaya meditsina*. – 2011. – №2. – P.7-10 (in Russian)
4. Menshikova L.V., Dzizinsky A.A., Hramtsova N.A. The frequency of fractures of the proximal femur and distal forearm of the population of Irkutsk region // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. – 2000. – №3. – P.17-22 (in Russian)
5. Menshikova L.V., Varavko Yu.O. Quality of life of patients with osteoporosis – related by fractures of vertebral // *Sibirskij meditsinskij zhurnal (Irkutsk)*. – 2011. Vol. 105. №6. – P.220-222 (in Russian)
6. Menshikova L.V., Varavko Yu.O. Estimation of factors of risk in the appearance of spine fractures // *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*. – 2011. – №4-1. – P.124-126 (in Russian)
7. Mikhailov E.E., Benevolenskaya L.I., Anikin S.G. The frequency of major osteoporotic fracture localization of urban population in Russia // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. – 2001. – №3. – P.75 (in Russian)
8. Mihayluts M.F. The incidence of children in the development of chemical industry in the complex impacts of air pollution and soil // *Ehkologo-gigienicheskie problemy Kuzbassa*. – Kemerovo, 1990. – P.27-28 (in Russian)

9. Povoroznyuk V.V., Grigorieva N.V. Menopause and musculoskeletal system. – Kyiv, 2004. – 512 p. (in Russian).
10. Raskina T.A., Averkiewa Y.V. Prevalence of osteoporotic fractures of proximal femur in patients of older age group in Kemerovo // *Politравма*. – 2012. – №2. – P.5-8 (in Russian)
11. Baim S., Binkley N., Bilezikian J. P., et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Position Development Conference // *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. – 2008. – Vol. 11. №1. – P.75-91.
13. Czerwinski E. The incidence and risk of hip fracture in Poland // *Osteoporosis International*. – 2009. – Vol. 20. – P.1363-1367.
13. Kanis JA. Assessment of bone mass // *Assessment of osteoporosis*. Chapter 3. Blackwell Science, Oxford, 1996. – P.226-278.
14. Kaptoge S., Reid D.M., Scheidt-Nave C., et al. Geographic and other determinants of BMD change in European men and women at the hip and spine. A population-based study from the Network in Europe for Male Osteoporosis (NEMO) // *Bone* – 2007. – Vol. 40. №3. – P.662-673.
15. Lu Y., Fuerst T., Hui S., Genant H.K. Standardization of bone mineral density at femoral neck, trochanter and Ward's triangle // *Osteoporosis Int.* – 2001. – Vol. 12. – P.438-444.
16. Lumbar spine and proximal femur bone mineral density, bone mineral content, and bone area: United States, 2005–2008. Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). – Washington, DC, DHHS Publication №(PHS) 2012–1601. – Series 11. №251. – 141 p.
17. Povoroznyuk V.V., Dzerovich N.I., Karasevskaya T.A. Bone mineral density in Ukrainian women of different age // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1119. – P.243-252.

Информация об авторе:

Захаров Игорь Сергеевич – доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Кемеровской государственной медицинской академии, к.м.н., 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, тел. (3842) 465162, e-mail: isza@mail.ru

Information About the Author:

Zakharov Igor – Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, number 1, Kemerovo State Medical Academy, MD, PhD, Russia, 650029, Kemerovo, Voroshilova st., 22a, tel. (3842) 465162, e-mail: isza@mail.ru

© ЛИ М.В., МАРТЫНОВА А.В. – 2014
УДК 616.9-08-059:615.281

РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ШТАММОВ *ACINETOBACTER BAUMANNII*, ВЫДЕЛЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ГОСПИТАЛЬНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Марина Владимировна Ли¹, Алина Викторовна Мартынова^{1,2}

(¹Тихоокеанский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.Б. Шуматов, кафедра эпидемиологии и военной эпидемиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Б. Туркутюков; ²Дальневосточный Федеральный университет, ректор – к.т.н. С.В. Иванец, кафедра биохимии, микробиологии и биотехнологии, зав. – д.б.н., проф. Э.Я. Костецкий)

Резюме. Госпитальные пневмонии остаются значимой проблемой современной медицины. Одним из наименее изученных и наиболее спорным возбудителей госпитальных пневмоний является *Acinetobacter baumannii*. Целью работы являлось изучить особенности распространения штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных от пациентов с госпитальными пневмониями, охарактеризовать их антибиотикорезистентность и дать клональную характеристику. Выполнялось бактериологические исследования мокроты от 250 пациентов, изучение устойчивости к антимикробным химиопрепаратам согласно критериям CLSI. Клональная характеристика была проведена методом мультилокусного сиквенстипирования. Штаммы *Acinetobacter baumannii* были обнаружены у 26 (11,2%) пациентов, из них были чувствительны к амикацину (87,5%), снижена чувствительность к цефтазидиму (50%). Было идентифицировано 18 уникальных сиквенстипов. Сиквенстипы ST-1 и ST-16, ST-17 показали идентичность со штаммами RUH2207, U-11432 и M-8489 II. Установлено, что микробиологические свойства штаммов *A. baumannii* показали возможность формирования эпидемического штамма.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, госпитальная пневмония, убиквитарные микроорганизмы, ацинетобактерная инфекция.

RESULTS OF MICROBIOLOGICAL MONITORING OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* ISOLATED IN HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS

M. V. Lee¹, A. V. Martynova^{1,2}

(¹Pacific State Medical University, Vladivostok; ²Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia)

Summary. Hospital-acquired infections remain the significant problem of the modern medicine. One of the poorest known and the most questionable causative agents of hospital-acquired pneumonias is *Acinetobacter baumannii*. The aim of our research was to define the peculiarities of spread of *A. baumannii* isolated from patients with hospital-acquired pneumonias, to characterize its antimicrobial agents resistance and to make the clonal characteristics. Material and methods: bacteriological study of sputum from 250 patients, antimicrobial agents resistance on CLSI criteria. Clonal characteristics was conducted by method of multilocus sequence typing. Results: strains of *A. baumannii* were revealed in 11,2% (26 patients) and they were susceptible to amycacine (14 strains were susceptible, 87,5%), have the moderate susceptibility to cephtazidime (50%, 8 strains), and only 2 strains were moderate susceptible to rifampicine. Besides, there were identified 18 unique sequence types and they were identical to sequence types of RUH2207, U-11432, M-8489 II. Conclusions: microbiological peculiarities of *A. baumannii* strains showed the opportunity of appearance of epidemic isolate.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, hospital-acquired pneumonia, ubiquitous microorganisms, acinetobacter infections.

Несмотря на все предпринимаемые усилия, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, то есть госпитальные инфекции, остаются значительной проблемой современной отечественной медицины. При анализе микробиологической структуры бактериальных возбудителей, идентифицируемых при госпитальных инфекциях, стало очевидным, что при внедрении в практику врача препаратов класса бета-лактамов, обладающих, по меньшей мере, пенициллиназостабильностью по отношению к микроорганизмам, стафилококки стали несколько реже встречаться в качестве возбудителей госпитальных инфекций, уступив свое место грамотрицательным возбудителям [1,2,9], среди которых чаще всего встречаются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, к которым относятся в том числе и *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* [2,4]. Наиболее клинически значимым видом рода *Acinetobacter* является *Acinetobacter baumannii*, который вызывает 2-10% грамотрицательных инфекций в Европе и США [8], до 1% всех нозокомиальных инфекций [5].

В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) США в 2003 г. *Acinetobacter spp.* стал причиной 6,9% всего количества пневмоний, 2,4% инфекций кровяного русла, 2,1% инфекций области хирургического вмешательства и 1,6% инфекций мочевыделительной системы. В условиях тропического климата *Acinetobacter spp.* может обуславливать

тяжелые внебольничные пневмонии [5]. По данным российских специалистов, в России *A. baumannii* является третьим по частоте (16,3%), после *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, грамотрицательными возбудителями госпитальных инфекций [3,4]. Более того, этот микроорганизм определяет уровень летальности при госпитальных инфекциях до 30%. Особенно актуальной проблемой при изучении такого микроорганизма, как *A. baumannii*, является способность к формированию антибиотикоустойчивости к основным антибактериальным химиопрепаратам, применяемым прежде всего для лечения госпитальных инфекций. По данным ряда исследований, устойчивые к антимикробным химиопрепаратам штаммы *A. baumannii* выделяются в среднем в 4% всех проанализированных популяций [10]. Однако, при этом, общепринятым представлением о формировании устойчивости является тот факт, что чаще всего антибиотикоустойчивые штаммы выделяются, как правило, у пациентов, находящихся на длительной антимикробной химиотерапии, со сниженным иммунным статусом. Устойчивость к антибиотикам класса бета-лактамов обусловлена гидролизом бета-лактамов ферментами бета-лактамазами, изменениями в структуре пенициллинсвязывающих белков, а также повреждениями структуры белков-поринов, что приводит к снижению проницаемости наружной мембраны *A. baumannii* для антибиотиков [10]. Устойчивость к аминогликозидам определяется помимо

вышеперечисленных механизмов, действием аминоклидо-модифицирующими ферментами, такими как аминоклидо-зил фосфотрансферазы, ацетилтрансферазы, нуклеоидил-трансферазы (генетическими маркерами устойчивости к аминоклидозидам являются такие гены как *aphA1*, *aphA6*, *aacC1*, *aacC2*, *aacA4*, *aadA1* и *aadB*). Устойчивость к фторхинолонам определяется модификациями в структуре ДНК гиразы, определяющейся мутациями в генах *gyrA* и *parC*. Устойчивость к тетрациклину-экспрессией белков TetA и TetB, кодирующихся генами *tetA* и *tetB*. Устойчивость к полимиксинам, обусловленная мутациями в генах, кодирующих выработку белков наружной мембраны, также чрезвычайно важна: несмотря на то, что эти антимикробные химиопрепараты были созданы более полувека назад [3,5], они до сих пор считались препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *A. baumannii*.

Тем не менее, необходимо отметить, что *Acinetobacter baumannii* до сих пор является недостаточно изученным микроорганизмом: исходя из анализа публикаций, посвященных данному микроорганизму, еще нет и десятилетия, как микробиологи во всем мире начали проявлять интерес к этому микроорганизму – только в 2006 г. (база данных Pubmed) было опубликовано 97 статей (в 2000 г. – всего около 40 печатных работ). При этом, исследования, посвященные одному из наиболее эволюционно близкородственных микроорганизмов – *Pseudomonas aeruginosae* – стабильно превышает миллион, начиная с 1994 г. Очевидно, что существуют определенные пробелы в представлениях современных микробиологов об эпидемиологической значимости микроорганизмов рода *Acinetobacter*, и, в частности, *Acinetobacter baumannii*, включая и такие аспекты как формирование устойчивости к антимикробным химиопрепаратам, экспрессию факторов патогенности, свойства, определяющие способность этого микроорганизма формировать биопленки, что также чрезвычайно актуально в эпидемиологическом плане.

Таким образом, идентификация штаммов рода *Acinetobacter spp.* представляет собой важную проблему и имеет ряд особенностей, которые должны быть изучены для оптимизации диагностического процесса с целью постановки этиологического диагноза и организации противоэпидемиологических мероприятий. Особенной значимостью обладает и вопрос изучения устойчивости к антимикробным химиопрепаратам, что чрезвычайно важно для врача-клинициста [6-8]. Другим немаловажным аспектом является изучение молекулярно-генетических особенностей выделенных штаммов, что позволяет получить информацию, применяемую в организации микробиологического мониторинга, что, в конечном итоге, служит для организации мероприятий эпидемиологического надзора в отношении инфекций [9,10], вызванных штаммами *Acinetobacter baumannii*.

Действительно, чрезвычайно актуальна проблема типирования этого микроорганизма с целью различить и идентифицировать наиболее значимые в эпидемиологическом плане клональные линии, что особенно важно при появлении вспышек внутрибольничных инфекций, вызванных этим возбудителем.

Целью работы нашего исследования являлось изучить особенности распространения штаммов *Acinetobacter baumannii* в различном лабораторном материале (мокроте, лаважной жидкости), выделенной от пациентов с госпитальными пневмониями, охарактеризовать их антибиотикорезистентность и дать клональную характеристику.

Материалы и методы

Проведено микробиологическое исследование различных видов клинического материала (мокрота – 50 образцов, жидкость бронхоальвеолярного лаважа – 50 образцов) с идентификацией штаммов рода *Acinetobacter*. Весь материал, полученный от 250 пациентов с госпитальными инфекциями респираторного тракта, находящихся на лечении в период с 2008 по 2011 г. в Госпитале ветеранов войн (средний возраст пациентов составил $67 \pm 3,5$ лет), исследовали согласно Приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 года №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Материалы доставлялись в лабораторию в нативном виде,

где проводили их бактериологическое исследование, выделяли чистую культуру и идентифицировали по основным признакам [4]. Определение чувствительности проводилось в центральной лаборатории методом последовательных двукратных разведений в агаре Мюллера-Хинтона в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI).

Клональная характеристика была проведена с применением метода мультилокусного секвенирования, включавшего анализ по 10 парам таких консервативных генов как: гены цитрат синтазы (*gltA*), субъединицы В ДНК гиразы (*gyrB*), дегидрогеназы В (*gdhB*), гомолога фактора рекомбинации (*recA*), 60-kDa шаперонина (*cpn60*), глюкозо-6-фосфат изомеразы (*gpi*), фактора $\sigma 70$ РНК (*rpoD*), фосфоглюкомутаза (*pgm*), хинат-шикима дегидрогеназы (*quiA*) и коэнзима А тиолазы (*pcf*) [9,10]. Полученные результаты секвенирования изученных генетических последовательностей были обработаны и сохранены с использованием программного обеспечения Bionumerics (версия 5.10). Для расчета и построения дендрограмм было использовано программный пакет MEGA, учитывающий модель Кантора, индекс разнообразия Симпсона был рассчитан с использованием программного ресурса www.comparingpartitions.info для того, чтобы оценить внутривидовое разнообразие. Этическая экспертиза была проведена согласно протоколу, утвержденного Независимым Этическим комитетом ГБОУ ВПО ТГМУ Минздрава России (02.03.2011 г.).

Результаты и обсуждение

В исследуемом лабораторном материале, выделенном от 250 пациентов с госпитальной пневмонией, штаммы *A. baumannii* были обнаружены у 26 (11,2%) пациентов. При этом, штаммы данного возбудителя значительно чаще выделялись у пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Мультивариативный анализ, проведенный в отношении фактора времени ИВЛ ($p=0,02$), подтвердил тот факт, что время ИВЛ является независимым фактором риска. Практически у всех пациентов с ацинетобактерной инфекцией (21 из 26 пациентов, средний возраст составлял $43 \pm 7,5$ лет, 14 мужчин и 7 женщин) госпитальная пневмония была диагностирована на 8-10 день пребывания стационаре, тогда как у 5 пациентов штаммы *A. baumannii* были идентифицированы в диагностически значимом титре уже на 5 день пребывания в ОРИТ (большинство из них – 4 из 5 человек – это мужчины, средний возраст которых составил $52 \pm 12,5$ лет).

При сравнении качественно различных видов лабораторного материала, можно отметить, что объективно чаще этот возбудитель выделялся в мокроте (16 образцов, 61,5%), по сравнению с жидкостью бронхоальвеолярного лаважа (10 образцов, 38,46%). При этом, культура, выделенная из бронхоальвеолярного лаважа, была более вариабельна в фенотипическом плане: гладкие и шероховатые колонии идентифицировались при росте на кровяном агаре практически поровну, тогда как при выделении из мокроты чаще всего выделялись гладкие колонии (14 штаммов из 16 идентифицированных штаммов).

Выделенные штаммы были чувствительны к амикацину (14 штаммов чувствительны, 87,5%), снижена чувствительность к цефтазидиму (умеренно-устойчивы 8 штаммов, 50%), два штамма были умеренно-устойчивы к рифампицину. Снижения чувствительности к фторхинолонам, эритромицину, пенициллинам выявлено не было.

При анализе клональной характеристики (26 штаммов), нами было идентифицировано 18 уникальных секвениров. Секвениротипы ST-1 и ST-16, ST-17 показали идентичность со штаммами RUN2207 (Швеция), U-11432 и M-8489 II (Германия), что позволяет предположить схожесть действия селективных факторов (скорее всего применение антибактериальных химиопрепаратов и дезинфектантов) как в наших условиях, так и в первоначальных источниках выделения и идентификации этих штаммов. Восемь идентифицированных нами штаммов образовывали клональные группы, которые группировались по 5 штаммов (1 группа) и по 3 штамма (2 группа). Анализ антибиотикорезистентности выделенных групп показал, что 3 штамма из первой группы были умеренно-устойчивы к амикацину. К цефтазидиму

было умеренно-устойчивы 2 штамма из пяти штаммов первой группы. Из трех штаммов второй группы было умеренно устойчиво два штамма. Обе клональные группы характеризовались единым источником происхождения в каждом случае, что доказывало их эпидемиологическую значимость и служило доказательством вспышки госпитальной инфекции ацинетобактерной этиологии. Тем не менее, не может не привлечь внимание и схожесть наших штаммов с идентифицированными за рубежом клонами, что позволяет говорить о схожести сценария формирования эпидемиологически значимых штаммов этого микроорганизма.

Таким образом, инфекция, вызванная *A. baumannii*, имеет эпидемиологическое значение в развитии госпитальных инфекций, что требует рационализации мер противоэпидемиологического надзора с учетом значимости данного возбудителя. Несмотря на небольшую выборку, тем не менее, прослеживается формирование клональности среди идентифицированных нами штаммов, что позволяет говорить о доказанности вспышечного характера заболеваемости ацинетобактерной инфекцией в стационаре, где нами был получен исследуемый материал. Учитывая тот факт, что *A. baumannii* является микроорганизмом с более высоким удельным весом в культуре компетентных клеток в естественных условиях, развитие сценария по второму пути, на наш взгляд, более вероятно.

В подтверждение этому, служит и тот факт идентификации нами клонов *A. baumannii* со структурой генома, идентичной клонам, выделенным на территории европейских стран. Это, на наш взгляд, может быть следствием схожести селективных факторов, идентично влияющих на формирование того или иного клона, и, в частности, схожести применения антибактериальных химиопрепаратов. Помимо вышеуказанного и сам факт идентификации клона при госпитальных инфекциях со схожей европейским штаммам генетической структурой в регионе Дальнего Востока может служить доказательством того, что *A. baumannii* не только чрезвычайно генетически вариабельный микроорганизм, но и вполне может служить родоначальником штаммов со свойствами, обладающими особыми эпидемиологическим значением.

Несмотря на то, что согласно общепринятому в настоящее время протоколу клинической микробиологической диагностики не всегда удается оценить этиологическую значимость данного возбудителя, идентификация штаммов *A. baumannii* должна занимать ведущее место в бактериологической диагностике. Только в этом случае у врачей появиться возможность оценить реальную роль этого микроорганизма в развитии госпитальных инфекций и, следовательно, оптимизировать существующие в отношении госпитальных инфекций противоэпидемиологические мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абсерханова Д.У., Алиева А.И., Омарова С.М. Этиологическая характеристика возбудителей внутрибольничных пневмоний, выделенных у новорожденных детей в Перинатальном Центре // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 2. №8. – С.72-77.
2. Жильцов И.В., Семенов В.М. Бета-лактамазная активность мокроты и ее влияние на эффективность антибактериальной терапии // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – №4. – С.18-26.
3. Мартинович А.А. Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.* в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12. №2. – С.96-105.
4. Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 г. №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
5. Розанова С.М., Руднов В.А., Бейкин Я.Б. и др. Результаты мониторинга устойчивости возбудителей госпитальных инфекций к антибиотикам в ОРИТ Екатеринбурга // Клиническая микробиология и антимикробная химиотера-

пия. – 2005. – №7. – С.410-418.

6. Семёнов В.М., Жильцов И.В., Малышев Н.А. и др. Биологическая резистентность к бета-лактамам антибиотикам: клиническое значение, методы регистрации // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 1. №4. – С.6-12.
7. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Внутригодная динамика атмосферного воздуха и обращаемости за медицинской помощью по поводу болезней органов дыхания // Экология человека. – 2011. – №6. – С.37-42.
8. Bartual S., Seifert H., Hippler C., et al. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* // J. Clin. Microbiol. – 2005. – №43. – P.4382-4390.
9. Di Popolo A., Gianouli M., Triassi M., et al. Molecular epidemiological investigation of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in four Mediterranean countries with a multilocus sequence typing scheme // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17. №2. – P.197-201.
10. Paterson D.L. The epidemiological profile of infection with multidrug-resistant *Paeruginosa* and *Acinetobacter* species // CID. – 2006. – №43. – P.43-48.

REFERENCES

1. Abserhanova D.U., Alieva A.I., Omarova S.M. The etiological characteristics of agents of in-hospital pneumonia discovered in new born children in the perinatal center // Astrahanskii medicinskii zhurnal. – 2013. – Vol. 2. №8. – P.72-77. (in Russian)
2. Zhyltsov I.V., Semenov V.M. Beta-lactamase activity of sputum and its influence for the effectivity for antimicrobial therapy // Tuberculosis i bolezni legkih. – 2012. – №4. – P.18-26. (in Russian)
3. Martinovich A.A. Resistance Trends and Epidemiology of *Acinetobacter* Infections in Russia // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaya himioterapija. – 2010. – Vol. 12. №2. – P.96-105. (in Russian)
4. Prikaz of Public Health Ministry of the USSR № 535 from 22 April of 1985 year. About unification of microbiology (bacteriology) methods in clinical labs. (in Russian)
5. Rozanova S.M., Rudnov V.A., Beikin Ja.B., et al. Results of monitoring of hospital-acquired causative agents to antimicrobial agents in ICU of Ekaterinburg // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaya himioterapija. – 2005. – №7. – P.410-418. (in Russian)

6. Semenov V.M., Zhyltsov I.V., Malyshev N.A., et al. Biological resistance to beta-lactame antimicrobials: clinical meanings, registration methods. // Medicinskij alfavit. – 2012. – Vol. 1. №4. – P.6-12. (in Russian)
7. Unguryanu T.N., Grzhibovskij A.M. Seasonal variation in air pollution and its association with hospital-admissions for respiratory disease // Ekologija cheloveka. – 2011. – №6. – P. 37-42. (in Russian)
8. Bartual S., Seifert H., Hippler C., et al. Development of a multilocus sequence typing scheme for characterization of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* // J. Clin. Microbiol. – 2005. – №43. – P.4382-4390.
9. Di Popolo A., Gianouli M., Triassi M., et al. Molecular epidemiological investigation of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in four Mediterranean countries with a multilocus sequence typing scheme // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17. №2. – P.197-201.
10. Paterson D.L. The epidemiological profile of infection with multidrug-resistant *Paeruginosa* and *Acinetobacter* species // CID. – 2006. – №43. – P.43-48.

Информация об авторах:

Ли Марина Владимировна – аспирант кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии; Мартынова Алина Викторовна – д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, 690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2, тел. (423) 456353, clinmicro@yandex.ru

Information About the Authors:

Lee Marina V. – post-graduated student of Epidemiology Department; Martynova Alina V. – MD, PhD, professor of Epidemiology Department of Pacific State Medical University, 690002, Vladivostok, Ostryakova, 2, Pacific State Medical University, tel. (423) 456353, e-mail: clinmicro@yandex.ru

© КАРАБИНСКАЯ О.А., ИЗАТУЛИН В.Г., МАКАРОВ О.А., КАЛЯГИН А.Н. – 2014
УДК: 616.891.6-003.96-053.7: 159.922

**УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ КАК ОСНОВНОЙ ФАКТОР В АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ
РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП К ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ СРЕДЕ ВУЗА**

*Ольга Арнольдовна Карабинская, Владимир Григорьевич Изатулин,
Олег Александрович Макаров, Алексей Николаевич Калягин*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, курс психологии и педагогики, зав. – к.м.н., доц. А.Б. Атаманюк, кафедра общей гигиены, зав. – д.м.н., проф., акад. РАН М.Ф. Савченков, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин)

Резюме. Исследованы индивидуально-психологические особенности личности студентов и их влияние на процесс адаптации к образовательной среде вуза. Установлено, что реактивная (РТ) и личностная (ЛТ) тревожность, а также уровень нейротизма и тип темперамента выступают в качестве факторов, определяющих уровень адаптации. Так же выявлено, что у студентов русской и этнической групп наблюдаются высокий уровень тревожности и эмоциональная нестабильность.

Ключевые слова: адаптация, уровень тревожности, нейротизм, этнические особенности, студенты.

**LEVEL OF ANXIETY AS A MAJOR FACTOR IN ADAPTATION OF STUDENTS OF DIFFERENT
ETHNIC GROUPS TO HIGHER EDUCATIONAL ENVIRONMENT**

O.A. Karabinskaya, V.G. Izatulin, O.A. Makarov, A.N. Kalyagin
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Individual and psychological features of the identity of students and their influence on process of adaptation to the educational environment of higher education institution are investigated. It has been established that reactive (RT) and personal (LT) uneasiness as well as level of neuroticism and type of temperament act as the factors defining adaptation level. It also has been revealed that in students of the Russian and ethnic groups the level of uneasiness and emotional instability are high.

Key words: adaptation, anxiety, neuroticism, ethnic characteristics, students.

Проблема адаптации студентов к образовательной среде вуза вызывает глубокий интерес к факторам, влияющим на процесс активного приспособления к новым социальным условиям.

Характер и результаты адаптационного процесса будут зависеть не только от факторов внешней среды, но и от личностных особенностей данного индивида, а так же от его целей и способов их достижения. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в основе процесса адаптации организма лежат индивидуально-психологические особенности данного субъекта [1]. Высокий уровень тревожности, играет отрицательную роль в регуляции поведения и деятельности человека, снижает уровень умственной работоспособности, вызывает неуверенность в собственных силах и ухудшает его адаптацию к ряду жизненных ситуаций [2].

Именно в процессе адаптации проявляются личностные особенности индивида, в том числе и особенности характерные для той или иной этнической общности. В результате осуществляется обмен информацией, актуализируется национальное сознание, меняются интересы, появляются взаимные симпатии и антипатии.

Россия многонациональное государство, где давно и успешно в разных вузах, в том числе и в медицинских, обучаются представители разных этносов (иностранцы студенты в медицинских вузах РФ). Они привносят свои образы здоровья и болезни, но результат их обучения один – диплом врача, независимо от этнического стереотипа здоровьесохраняющего поведения, навыков народного целительства, вероисповедания и т.п.

Цель настоящего исследования определить влияние уровня тревожности на процесс адаптации студентов с учётом этнических особенностей.

Материалы и методы

Были исследованы 167 студентов первых курсов трёх фа-

культетов, в возрасте 17-23 лет. Сформированы группы по гендерному и этническому признакам: этническую группу составили 59 студентов из них 39 девушек и 20 юношей бурятской национальности, русскую группу составили 108 студентов из них 77 девушек и 31 юношей.

Для изучения психосоциальной адаптации использовали оценку реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности по тесту Ч.Д. Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [4,7]. Этот тест является надёжным источником информации о самооценке человеком уровня своей тревожности в данный момент (реактивная тревожность) и личностной тревожности (как устойчивой характеристики человека). Уровень нейротизма и типы темперамента определяли по тесту Г. Айзенка [3].

Результаты и обсуждение

Психические состояния тревожности, нейротизма и темперамента выступают в качестве важнейших факторов, определяющих успешность человека в различных сферах деятельности, оказывают существенное влияние на эффективность и качество его обучения [1]. Полученные показатели личной тревожности (ЛТ) и показатели реактивной тревожности (РТ) студентов с учётом гендерных и этнических различий представлены в таблице 1.

Анализируя результаты тестирования, полученные в группах, сформированных по гендерному признаку, выявили: девушек с низкой реактивной тревожностью статистически значимо больше 63% ($p < 0,05$), чем юношей 48%, но со средней и высокой реактивной тревожностью значимых различий не выявлено (табл. 1). При оценке личной тревожности необходимо помнить что, определенный уровень тревожности – естественная и обязательная особенность активной личности. Но при этом существует оптимальный индивидуальный уровень “полезной тревоги”.

Полученные результаты исследования по шкале личная

Сравнительная характеристика показателей личной и реактивной тревожности у русской и этнической групп по гендерному признаку

Изучаемое явление		Девушки (n=116)			Юноши (n=51)			p
		< 30	31-45	>46	< 30	31-45	>46	
Реактивная тревожность	абс.	55	32	29	20	17	14	p<0,05
	%	63	21	16	48*	33	19	
Личная тревожность	абс.	34	40	42	13	21	17	p<0,05 p<0,05
	%	25	36	39	53*	33	14*	

тревожность, показали, что девушек с низкой личной тревожностью значительно меньше – 25%, по сравнению с юно-

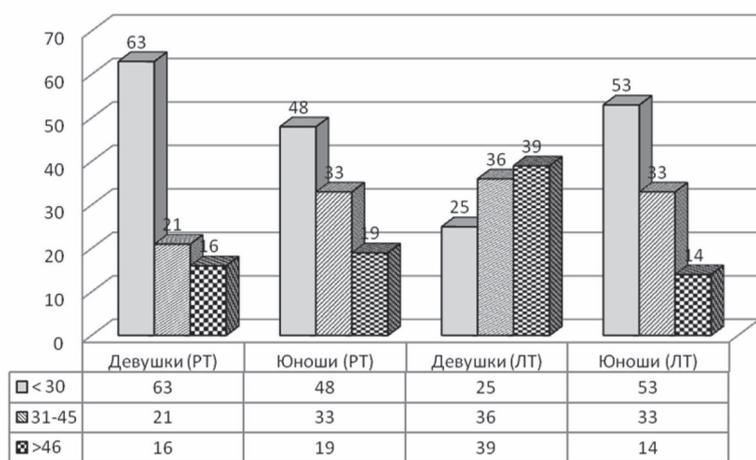


Рис. 1. Показатели личной и реактивной тревожности у русской и этнической групп по гендерному признаку.

шами – 53% (p<0,05). Значимые различия так же выявлены у студентов с высоким уровнем личной тревожности. У девушек этот показатель равен 39%, у юношей он в 2,8 раза ниже и составляет 14% (p<0,05) (рис. 1).

Многие исследователи считают, что люди, принадлежащие к одной нации или одной этнической общности, наряду с общечеловеческими качествами обладают особенностями, типичными для всех представителей только данной нации или этнической общности и нетипичными для представителей другой [5]. Результаты исследования уровней личной и реактивной тревожности с учётом национальных особенностей в изучаемых группах представлены в таблице 2.

Результаты исследования показали, что количество юношей со средним уровнем реактивной тревожности в изучаемых группах имеют значимые различия: в русской группе они составляют 50%, тогда как в этнической группе – 20% (p<0,05) (табл. 2).

Высокий уровень РТ характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью, а в некоторых случаях очень высокие результаты по шкале

РТ могут вызывать нарушения внимания и тонкую координацию. Анализируя полученные данные, выявлено 10% юношей в русской группе с высоким уровнем РТ, тогда как в этнической группе юношей с высоким уровнем РТ статистически значимо больше и он составляет 25% (p<0,05). Значимых различий с низким уровнем РТ, между студентами изучаемых групп не выявлено (рис. 2).

С низким уровнем личной тревожности юношей в этнической группе выявлено в 3,25 раза больше (65%), чем юношей в русской группе (20% p<0,05). Со средним уровнем ЛТ в этнической группе выявлено 25% юношей, что статистически значимо меньше, чем юношей в русской группе 40% p<0,05. С высоким уровнем ЛТ в этнической группе выявлено 10%, что значительно меньше чем юношей в русской группе (20% p<0,05) (табл. 2).

Результаты исследования показали, что количество девушек с низким уровнем реактивной тревожности в русской и этнической группах статистически значимых различий не имеют и составляют 66% и 55% соответственно (табл. 2). Тогда как со средним уровнем РТ в русской группе выявлено 17% девушек, что статистически значимо меньше, чем в этнической группе 30% (p<0,05). С высоким уровнем РТ девушек в русской и этнической группах статистически значимых различий не выявлено (17% и 15% соответственно) (рис. 2).

Реактивная тревожность формируется под действием неблагоприятных средовых факторов и характеризуется напряжением, беспокойством и нервозностью, тогда как личная тревожность является устойчивой характеристикой человека.

Количество девушек с высокой личной тревожностью выявлено в русской группе – 42%, что

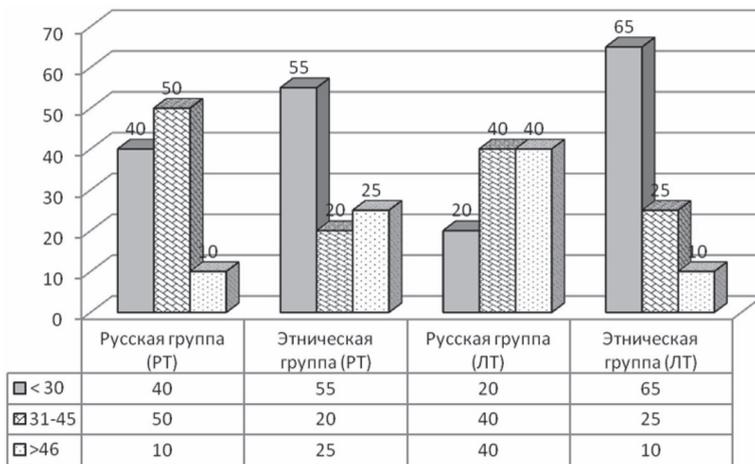


Рис. 2. Сравнительная характеристика показателей личной и реактивной тревожности у юношей различных этнических групп.

статистически значимо больше, чем в этнической группе – 33% (p<0,05) (рис. 3).

Сравнительная характеристика показателей личной и реактивной тревожности у юношей и девушек различных этнических групп

Группы		Реактивная тревожность			Личная тревожность		
		Низкий уровень	Средний уровень	Высокий уровень	Низкий уровень	Средний уровень	Высокий уровень
Русские юноши (n=31)	абс.	12	15	3	6	13	13
	%	40	50	10	20	40	40
Бурятские юноши (n=20)	абс.	6	13	13	13	5	2
	%	55	20*	25*	65*	25*	10*
Русские девушки (n=77)	абс.	51	13	13	19	26	33
	%	66	17	17	25	33	42
Бурятские девушки (n=39)	абс.	22	12	6	11	15	13
	%	55	30*	15	28	39	33*

Примечание: * – p<0,05 статистически значимые отличия между русскими и бурятскими студентами одного пола.

Таблица 2

В современной психологии термином «темперамент» обозначают динамические особенности психики человека, т.е. только темп, ритм, интенсивность протекания психических процессов, но не их содержание [1].

Г. Айзенк использовал нейротизм как показатель одного из основных свойств личности. Нейротизм генетически детерминирован, его выраженность связана с балансом процессов возбуждения и торможения, а так же со скоростью и прочно-

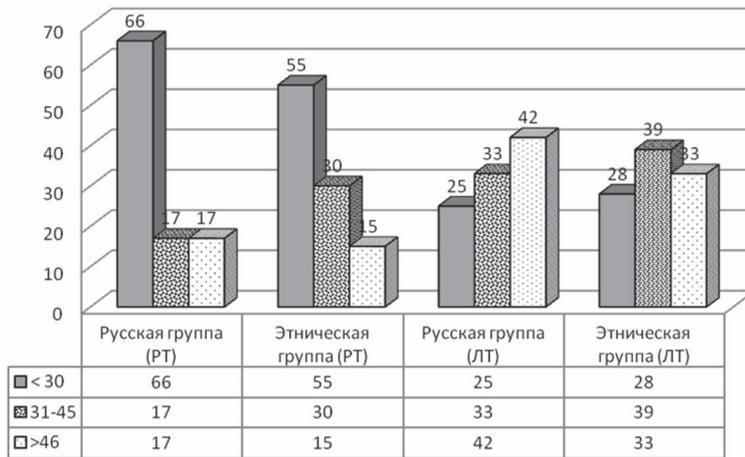


Рис. 3. Сравнительная характеристика показателей личной и реактивной тревожности у девушек различных этнических групп.

стью выработки условных рефлексов в центральной нервной системе и уровне активации коры головного мозга со стороны ретикулярной формации.

Нейротизму соответствует импульсивность, эмоциональность, а так же неуверенность в себе, склонность к раздражительности и выраженная чувствительность. В таблице 3 представлены показатели нейротизма у студентов изучаемых групп.

Результаты средне группового нейротизма у девушек русской и этнической групп повышены (более 12 баллов), это указывает на эмоциональную нестабильность студенток (русские девушки – 12,5; бурятские девушки – 13,5), тогда как у юношей показатель нейротизма соответствует эмо-

циональной стабильности (русские юноши – 9,3; бурятские юноши – 10,3), что свидетельствует о резистентности мужского организма к воздействию психоэмоциональных факторов.

Наибольшее количество эмоционально нестабильных студентов выявлено у юношей русской группы (50%), что статистически значимо больше чем у юношей этнической группы (11% $p < 0,05$). У девушек наибольшее количество эмоционально нестабильных студенток выявлено в этнической группе (50%), что статистически значимых больше, чем у девушек в русской группе (23% $p < 0,05$). Эмоциональная неустойчивость, нейротизм выражается в лабильности, рассеянности внимания, депрессивных реакциях, неустойчивости в стрессовых ситуациях, низким уровнем процесса адаптации.

Таким образом, проведённое исследование показало, что для студентов русской и этнической групп характерны определённые трудности в психосоциальной адаптации. Это обусловлены более высоким уровнем тревожности и эмоциональной нестабильности (особенно у девушек).

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей нейротизма личности у юношей и девушек изучаемых групп

Группа	Уровень нейротизма (баллы) $M \pm m$	Доля эмоционально нестабильных студентов (%) $M \pm m$
Русские юноши	9,3±0,5	50±7,9
Бурятские юноши	10,3±0,8	11±9,2
Русские девушки	12,5±0,5	23±5,1
Бурятские девушки	13,5±0,5	50±5,1

ЛИТЕРАТУРА

1. Будук-оол Л.К. Этнические особенности психосоциальной адаптации студентов к обучению в вузе // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2011. – Вып. 6 (108). – С.176-180.
2. Прихожан А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. – М.: Московский психолого-социальный институт; Воронеж: МОДЕК, 2000. – 304 с.
3. Психологические тесты / Под ред. А. А. Карелина. – М.: ВЛАДОС, 2002. – Т. 1. – 312 с.

4. Спилбергер Ч.Д. Концептуальные и методологические проблемы исследования тревоги. – М.: Физкультура и спорт, 1983. – С.12-13.
5. Степанова О.К. Особенности этнических стереотипов студентов Бурятии. – Улан-Удэ: Изд-во Бурят. ун-та, 2002. – 110 с.
6. Тутушкина М.К. Практическая психология. – СПб.: Дидактика Плюс, 2001. – 368 с.
7. Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте // Вопросы психологии. – 1978. – №6. – С.94-106.

REFERENCES

1. Budukool L.K. Ethical features of psychosocial and social adaptation of students to studying at university // Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo Pedagogicheskogo Universiteta. – 2011. – Is. 6 (108). – P.176-180. (in Russian)
2. Parishioners A.M. Anxiety in children and adolescents: the psychological dynamics of nature and age. – Moscow: Moscow psycho-social institution; Voronezh: MODEK, 2000. – 304 p. (in Russian)
3. Psychological tests / Ed. A.A. Karelin. – Moscow: VLADOS 2002. – Is. 1. – 312 p. (in Russian)

4. Spielberger B.H. Conceptual and methodological problems in the study of anxiety. – Moscow: Physical Culture and Sports, 1983. – P.12-13. (in Russian)
5. Stepanova O.K. Features ethnic stereotypes students Buryatia. – Ulan-Ude: Buryat Publ. University Press, 2002. – 110 p. (in Russian)
6. Tutushkina M.K. Practical psychology. – St. Petersburg: Didaktika Plus, 2001. – 368 p. (in Russian)
7. Hanin Y.L. The study of anxiety in sport // Voprosy psikhologii. – 1978. – №6. – P.94-106. (in Russian)

Информация об авторах:

Карабинская Ольга Арнольдовна – ассистент, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ; Изатулин Владимир Григорьевич – профессор, д.м.н.; Макаров Олег Александрович – профессор, д.м.н.; Калягин Алексей Николаевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@yandex.ru

Information About the Authors:

Karabinskaya Olga Arnoldovna – assistant; Izatulin Vladimir G. – Professor, PhD, MD; Makarov Oleg – Professor, MD, PhD; Kalyagin Alexey – Head of Department, Professor, PhD, MD, 664046, Russia, Irkutsk, post box 62, e-mail: akalagin@yandex.ru

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА, ПОРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ МИШЕНЕЙ ДЛЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА У РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД НА ЗАБАЙКАЛЬСКОЙ ЖЕЛЕЗНОЙ ДОРОГЕАнна Юрьевна Лазуткина¹, Владимир Владимирович Горбунов²¹Региональная дирекция медицинского обеспечения на Забайкальской железной дороге г. Чита, начальник дирекции – М. М. Фалилеев; ²Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. В.В. Горбунов)

Резюме. Целью работы явилось исследование прогностической значимости факторов сердечно-сосудистого риска, поражений органов мишеней для развития мозгового инсульта у 7959 работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге. За время наблюдения в группе произошло 19 случаев мозгового инсульта, которые с 6218 наблюдениями 2011 года были оценены пакетом статистических программ. Установлено, что скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте более 12 м/с, гипергликемия, артериальная гипертония, курение и возраст были главными предикторами мозгового инсульта.

Ключевые слова: факторы риска, мозговой инсульт, сердечно-сосудистые заболевания.

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND END-ORGANS DAMAGES TO CAUSE A CEREBRAL STROKE AMONG WORKERS OF LOCOMOTIVE CREWS ON TRANSBAIKALIAN RAILWAYA.Y. Lazutkina¹, V.V. Gorbunov²¹Regional Directorate of Medical Supply on Trans-Baikal railroad – Chita city; ²Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. The purpose of this study was to evaluate prognostic significance of risk factors, lesions of targets for the development of cerebral stroke among 7959 workers of locomotive crews on the Transbaikalian railway. During observation time there were 19 cases of cerebral stroke in inspected group and 6218 observations taken in 2011 were statistically analyzed. It was found that pulse-wave propagation speed in carotid-femoral segment more than 12 m/s, hyperglycemia, hypertension, smoking and age were the main predictors of stroke.

Key words: risk factors, stroke, cardiovascular diseases.

По данным ВОЗ, мозговой инсульт (МИ) занимает 2-е место в структуре общей смертности и 1-е среди стойкой утраты трудоспособности. В России МИ и связанная с ним смертность остаются одними из самых высоких в мире [9]. Реабилитация пациентов, перенесших МИ, требует высокоэффективной и дорогостоящей восстановительной терапии. В связи с этим исследования, направленные на выяснение причин МИ, выявление и снижение частоты факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являются особенно актуальными [2]. Это важно потому, что у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги также происходят случаи фатального МИ и нефатального МИ, являющиеся одной из причин смертности, высокой инвалидизации [2] и профнепригодности [7]. Вместе с тем, решение врачебно-экспертной комиссии (ВЭК) о допуске к поездной работе не гарантирует отсутствие развития МИ у работников локомотивных бригад и, следовательно, безопасность движения на железнодорожном транспорте.

Целью нашего исследования стало изучение прогностической значимости факторов риска ССЗ и поражений органов-мишеней для развития МИ у работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге.

Материалы и методы

В исследование 2008-2013 гг. были вовлечены 7959 работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги (2008 г. – 7959; 2009 г. – 7851; 2010 г. – 7141; 2011 г. – 6817; 2012 г. – 6016; 2013 г. – 5722 работников локомотивных бригад с учетом естественной убыли), в возрасте 35,7±10,5, от 18 до 66 лет; не имеющие (согласно установленным правилам [7]) за исключением гипертонической болезни 1 степени 1 и 2 стадии, ССЗ, которым в период прохождения ВЭК осуществлялся поиск факторов риска: возраст, курение, артериальная гипертония (АГ), дислипидемия, гипергликемия, семейный анамнез ранних (САР) ССЗ [3]. В силу стрессовой профессии работников локомотивных бригад [6], учитывались такие факторы риска (ФР) как стресс и чрезмерное потребление алкоголя (ЧПА) (выше рекомендованной нормы ВОЗ) [5], а также избыточный вес/ожирение [4], так как рост индекса массы тела сопровождается ростом риска сердечно-сосудистых событий [8]. Из поражений органов - мишеней

(ПОМ) оценивались гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), сниженная скорость клубочковой фильтрации (<60 мл/мин (MDRD-формула или Кокрофта – Голта) [3], микроальбуминурия, креатининемия (115-133 мкмоль/л) [3], утолщение комплекса интимы – медиа более 0,9 мм и/или атеросклеротические бляшки в магистральных артериях, ретинопатия, лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9; скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте более 12 м/с (СРПВ), исследование которой выполнялось при помощи синхронной регистрации сфигмограмм сонной лучевой и бедренной артерий на аппарате Поли – Спектр – СРПВ и сахарный диабет [3]. За 6 лет наблюдения в изучаемой группе произошло 4 случая фатального МИ и 15 случаев нефатального МИ.

Статистическая обработка материала (наблюдений 2011 года с исходами по ССЗ всего периода исследования) проводилась с использованием прикладных статистических программ: KRelRisk 1.1 и Statistica 6.0. Распределение переменных определяли с помощью одновыборочного t-критерия. Значение p<0,05 оценивалось как статистически значимое. Далее проводился пошаговый регрессионный анализ с вычислением непрерывных предикторов МИ.

Результаты и обсуждение

Частота развития фатального МИ (4 случая) среди работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги на 1000 составила: 2009 г. – 0,12; 2010 г. – 0,28; 2011 г. – 0,14, причиной которого стали кровоизлияния в мозг. Средний возраст умерших внезапно от фатального МИ – 45,5±13,7 лет. Вместе с тем, за 5 лет наблюдения в изучаемой группе произошло 15 случаев (2 геморрагических и 13 ишемических) нефатального МИ с первичным выходом на инвалидность в 60% случаев. Частота развития нефатального МИ у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги на 1000 составила: 2009 г. – 0,38; 2010 г. – 0,70; 2011 г. – 0,29; 2012 г. – 0,66; 2013 г. – 0,18. Средний возраст лиц с нефатальным МИ 47,4±8,8 лет. Распространенность факторов риска ССЗ и поражений органов мишеней у работников локомотивных бригад с фатальным и нефатальным МИ представлена в таблице 1.

Для создания многофакторной регрессионной модели

Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска, поражений органов мишеней для развития мозгового инсульта у работников локомотивных бригад на Забайкальской железной дороге (2008-2013 г.)

ФР и ПОМ ССЗ	Нефатальный МИ (n-4)		Фатальный МИ (n-15)	
	%	абс.	%	абс.
Курение	86,7	13	75	3
Ожирение/избыточная масса тела	86,7	13	50	2
АГ	66,7	10	75	3
Дислипидемия	33,3	5	25	1
ГМЛЖ	20	3	25	1
Ретинопатия	13,3	2	-	-
Гипергликемия	13,3	2	-	-
САР ССЗ	13,3	2	-	-
Стресс	13,3	2	25	1
Атеросклероз АО	6,7	1	-	-
СРПВ	-	-	25	1

прогнозирования МИ с учетом выше описанных положений мы использовали 19 клинико-лабораторных показателей. При проведении многофакторного анализа первоначально выделялся признак, имевший наибольшее влияние на развитие МИ. Включение последующих переменных проводилось в том случае, если их добавление увеличивало общую прогностическую мощь модели. Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что наиболее тесно

Таблица 2

Прогностическое значение показателей эффектов МИ в многофакторной прогностической модели*

Эффект	Мозговой инсульт (n-19)		
	β	ОР (95% ДИ)**	p
Возраст***	0,03	2,3 (0,3; 17,4)	0,01
Курение	0,03	3,2 (0,9; 10,99)	0,01
АГ	0,04	6,9 (2,6; 18,1)	0,003
СРПВ	0,05	24,7 (3,5; 172,6)	0,00001
Гипергликемия	0,04	8,4 (1,97; 35,9)	0,001

Примечания: * показаны только статистически значимые данные, ** 95% доверительный интервал, *** оцененный возрастной диапазон исходов по МИ 25-60 лет.

связаны в порядке убывания с МИ: СРПВ, гипергликемия, АГ, курение и возраст (табл. 2).

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации для МИ определен $R^2 > 0,009$. Величина F-критерия составила 10,90 с уровнем значимости $p < 0,00$,

что свидетельствует о чувствительности и статистической значимости данной математической модели. Относительный риск (ОР) эффектов для возникновения МИ определялся как вероятность предполагаемого исхода от их воздействия в экспонированной (имевшей контакт с предполагаемым ФР группе) по сравнению с группой неэкспонированной в программе KRelRisk 1.1. (табл. 2).

Оценка относительного риска (ОР) для эффекта возраст была определена в границах возраста исследуемого исхода. Так как МИ произошел в возрасте 25-60 лет, то в указанном диапазоне с (п-1) степенями свободы ОР эффекта возраст для МИ был определен в 2,3 раза (табл. 2). Наши результаты подтверждают ранее полученные данные А. Yamashina и соавт. о том, что повышение СРПВ является независимым предиктором МИ [10], а также исследование 1410 жителей Ростовской области, выполненное Государственным медицинским университетом г. Ростов, продемонстрировавшее зависимость частоты фатального МИ от величины систолического и диастолического артериального давления [1].

Таким образом, эффекты: скорость распространения пульсовой волны, АГ, гипергликемия, курение и возраст в качестве главных предикторов обеспечили развитие МИ у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги. Так МИ может осложниться смертью [2], эту связь установленных предикторов необходимо учитывать при решении вопроса о допуске к поездной работе работников локомотивных бригад, тем более работающих в единственном числе без помощника машиниста. Для этого необходимо, включить в перечень обязательных исследований ВЭК у работников локомотивных бригад исследование СРПВ как эффекта увеличивающего ОР развитие МИ в 24,7 раза, а также проводить вторичную профилактику, адекватное лечение АГ и диспансерное наблюдение у лиц, страдающих этим заболеванием, как эффекта, увеличивающего ОР развитие МИ в 6,9 раз, а также коррекцию гипергликемии как эффекта, увеличивающего ОР МИ в 8,4 раза. Так как распространенность табакокурения у работников локомотивных бригад составляет 60,1% и курение табака является заразной привычкой [8], то необходимо среди РЛБ проводить мероприятия, направленные на предупреждение и отказ от нее в силу того, что эффект курение как один из главных предикторов МИ увеличивает частоту его развития в 3,2 раза. Так как связанные группы людей начинают и бросают курить вместе [8], то необходимо формировать локомотивные бригады не только по принципу профотбора, но и по принципу курящих и некурящих лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батушин М.М., Зайцева Н.С. Медико-генетическое прогнозирование риска развития мозгового инсульта // Клиническая медицина. – 2006. – №6. – С.49-51.
2. Бутиков В.Н., Дудайте В.В., Пенина Г.О. Острые нарушения мозгового кровообращения: структура факторов риска // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. №3. – С.285-286.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / Рекомендации РМОАГ и ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. №6. Прил. 2. – С.7-8.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / Рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Прил. 2 – С.9-18.
5. Кардиоваскулярная профилактика / Рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. №6. Прил. 2. – С.7-22.

6. Клочкова Е.А. Охрана труда на железнодорожном транспорте: Учебник для техникумов и колледжей железнодорожного транспорта. – М.: Маршрут, 2004. – 412 с.
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 19.12.2005 г. №796 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой».
8. Болезни сердца и сосудов / Под ред. А.Д. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серруиса – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.
9. Шмыев В., Крыжановский С., Можаровская М. Профилактика повторного инсульта у пациентов с высоким сосудистым риском // Врач. – 2011. – №14. – С.49.
10. Yamashina A., Tomiyama H., Aral T., et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk // Hypertens. Res. – 2003. – Vol. 26. №8. – P.615-622.

REFERENCES

1. Baturin M.M., Zaitseva N.S. Medical genetic risk prediction of stroke // Klinicheskaya meditsina. – 2006. – №6. – P.49-51. (in Russian)
2. Boutiques V.N., Dodajte V.V., Penina G.O. Acute ischemic attacks: the structure of risk factors // Arterialnaya gipertenzia. – 2009. – Vol. 15. №3. – P.285-286. (in Russian)
3. Diagnosis and treatment of arterial hypertension /

- Recommendations RMSAH and RSSC. // Kardiovaskularnaya terapia i profilaktika. – 2008. – Vol. 7. №6. Suppl. 2. – P.7-8. (in Russian)
4. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis / Recommendations of RSSC // Kardiovaskularnaya terapia i profilaktika. – 2004. – Suppl. 2. – P.9-18. (in Russian)

5. Cardiovascular prevention / Recommendations of RSSC. // Kardiovaskularnaya terapiya I profilaktika. – 2011. – Vol. 10. №6. Suppl. 2. – P.7-22. (in Russian)

6. Klochkova E.A. Labour Protection on railway transport: Textbook for technical schools and colleges. – Moscow: Marshrut, 2004. – 412 p. (in Russian)

7. Order №796 of Health Ministry, “On approval of the list of medical contra-indications to work directly related to trains and shunting”. (in Russian)

8. Diseases of heart and vessels / Ed. A.J. Kamm, T.F. Luscher, P.W. Serruys – Moscow: GEOTAR-Media, 2011. – 1480 p. (in Russian)

9. Smyuev V., Kryzhanovskiy S., Mozarowski M. Prevention of recurrent stroke in patients with high cardiovascular risk // Vrach. – 2011. – №14. – 49 p. (in Russian)

10. Yamashina A., Tomiyama H., Aral T., et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk // Hypertens. Res. – 2003. – Vol. 26. №8. – P.615-622.

Информация об авторах:

Лазуткина Анна Юрьевна – старший инспектор – врач, тел. (3022) 224827, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru;
Горбунов Владимир Владимирович – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, д.м.н., профессор, тел. (3022) 354324, e-mail: gorbunovv2008@mail.ru

Information About the Authors:

Lazutkina Anna Yuryevna – senior inspector therapeutic, tel.: (3022) 224827, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru;
Gorbunov Vladimir Vladimirovich – head of Department of propedeutics of internal diseases, PhD, MD, Professor, Chita state medical Academy, tel.: (3022) 354324, e-mail: gorbunovv2008@mail.ru

© ТАРМАЕВА И.Ю., ХАНХАРЕЕВ С.С., ЕФИМОВА Н.В., БОГДАНОВА О.Г. – 2014
УДК 613.2:613.955(571.54)

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ШКОЛЬНОГО ПИТАНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

Инна Юрьевна Тармаева¹, Сергей Степанович Ханхареев²,
Наталья Васильевна Ефимова³, Ольга Георгиевна Богданова²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н., проф. Е.П. Лемешевская; ²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Бурятия, руководитель – С.С. Ханхареев; ³Восточно-Сибирский научный центр экологии человека СО РАМН, Ангарск, директор – член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.С. Рукавишников)

Резюме. В статье представлены основные проблемы, связанные с питанием школьников Республики Бурятия. Отмечается снижение показателя охвата школьников 2-х разовым горячим питанием на 2,6%, составивший в 2013 г. – 15,6%, что ниже среднероссийского уровня в 1,5 раза. Результаты лабораторных исследований свидетельствовали об ухудшении качества и безопасности готовых блюд в организованных детских коллективах. За последних 3 года доля проб готовых блюд, не соответствующих гигиеническим требованиям по санитарно-химическим показателям, увеличилась в 6,5 раз и составила 16,9%, вложению витамина С – в 1,7 раза (2013г. – 24,4%), показателям калорийности и полноте вложения продуктов в 1,5 раза (2013г. – 23,8%), микробиологическим – до 2,5%. Уровень экскреции йода свидетельствует о йоддефиците у 100% обследованных школьников. Показатели заболеваемости детей выше среднероссийского уровня по патологии щитовидной железы и болезням органов пищеварения.

Ключевые слова: питание, обучающиеся, алиментарно-зависимая патология, качество и безопасность пищевых продуктов, йоддефицит.

CURRENT PROBLEMS OF SCHOOL MEALS IN BURYAT REPUBLIC

I.Y. Tarmaeva¹, S.S. Khankhareev², N.V. Efimova³, O.G. Bogdanova²

(¹Irkutsk State Medical University; ²Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in Buryat Republic; ³East-Siberian Research Center of Human Ecology, Angarsk, Russia)

Summary. In the article the current problems of school meals in Buryat republic are presented. There is a negative trend of 2,6 % decrease in coverage of schoolchildren with double hot meals, amounting to 15,6% in 2013, that is 1,5 times lower of average Russian level. The laboratory results showed the deterioration of quality and safety of prepared food in organized groups of children. For the last 3 years the share of samples of ready meals that do not meet the hygienic requirements for sanitary-chemical indicators, 6,5 times increased and amounted to 16,9%, addition of vitamin C – 1,7 times (2013 year – 24,4%), indicators of calorie content and completeness of products putting in – 1,5 times (2013 year – 23,8%), microbiological to 2.5%. The level of iodine excretion showed 100% deficit of iodine.

Key words: nutrition, schoolchildren, safety, quality, deficit of Iodine, alimentary pathology.

Приоритетная роль питания в поддержании здоровья детей и подростков закреплена в важнейших государственных решениях: «Концепции государственной политики РФ в области здорового питания населения до 2020 года» (Распоряжение Правительства РФ от 25.10.2010г. № 1873-р), Указах Президента Российской Федерации от 07.05.2012 № 606 «О мерах по реализации демографической политики Российской Федерации», «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» от 07.05.2012 № 598, «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012-2017 годы». Несмотря на отдельные позитивные тенденции, показатели здоровья населения Российской

Федерации (РФ) находятся на неудовлетворительном уровне [2]. Только 10% выпускников общеобразовательных учреждений могут считаться абсолютно здоровыми, 40-45% – страдают хроническими заболеваниями, остальные имеют различные морфофункциональные отклонения [1]. Все это указывает на низкие адаптационные резервы организма подростков и детей. Данная проблема затрагивает и Республику Бурятия (РБ), где вследствие серьезных нарушений в организации питания школьников отмечается высокий уровень алиментарно-зависимых заболеваний [3].

Цель – выявить приоритетные проблемы питания обучающихся общеобразовательных организаций в РБ.

Материалы и методы

Характеристика школьного питания проведена по данным регионального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга Управления Роспотребнадзора по РБ за 2003-2013 гг. Осуществлен анализ результатов лабораторных исследований по санитарно-химическим, микробиологическим показателям. Оценка общей и первичной заболеваемости детского и подросткового населения РБ выполнена по данным отчетных форм №12, №63. Интенсивные показатели рассчитаны на 100000 населения соответствующего возраста. Уровень йоддефицита оценивали по данным выборочного лабораторного анализа экскреции йода с мочой у детей трех возрастных групп (7, 11 и 16 лет), постоянно проживающих в городе Улан-Удэ и обучающихся в средних общеобразовательных учреждениях. С информированного согласия родителей/опекунов обследовано 90 человек (36 девочек, 54 мальчика). Лабораторный анализ проведен кинетическим церий-арсеничным методом в аккредитованном испытательном лабораторном центре ФГБУ ВСНЦ ЭЧ СО РАМН (к.б.н. Л.А.Дедкова, руководитель лаборатории к.б.н. О.М. Журба). Нижний предел обнаружения йода – 1 мкг/дм³. В качестве референсных величин экскреции йода считали 15-16 мкг/сутки [6].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программного средства «Statistica. v.6.0» согласно общепринятым методикам, включала: проверку вариационных рядов на нормальность, расчет средних показателей (арифметической средней (M), медианы (Me)), среднего квадратичного отклонения (Std), ошибки среднего показателя (m), квартильного размаха (Q1-3). Сравнение средних значений двух нормальных выборок осуществлялось с помощью критерия Стьюдента, динамику явлений изучали методами регрессионно-корреляционного анализа. Во всех исследованиях в качестве статистически значимых принимались различия при 95-процентной вероятности ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В структуре заболеваемости детского населения РБ болезни органов пищеварения занимают 3-е ранговое место после болезней органов дыхания и инфекционной заболеваемости. Уровень детской заболеваемости болезнями органов пищеварения за изучаемый период увеличился в 1,5 раза (до 6686,8 случаев на 100 тыс. детского населения в 2013 году). Наблюдалась высокая распространенность гастрита и дуоденита детей 0-14 лет, превышающая среднереспубликанский уровень в 1,7 раза в восьми районах (Кяхтинский, Заиграевский, Баргузинский, Кабанский, Баунтовский, Северобайкальский, Тункинский, Окинский) и городе Улан-Удэ. Анализ детской заболеваемости, обусловленной микронутриентной недостаточностью, свидетельствовал об увеличении за указанный период распространенности многоузлового (эндемического) зоба, связанного с йодной недостаточностью в 23,4 раза (до 37,4 случаев на 100 тыс.), субклинического гипотериоза в 4,4 раза (до 28,2 случаев на 100 тыс.), тиреоидита в 11,6 раза (до 5,8сл. на 100 тыс.). К территориям «риска» заболеваний, связанных с микронутриентной недостаточностью, относятся пять районов (Баунтовский, Селенгинский, Бичурский, Северобайкальский, Муйский) и Улан-Удэ, в которых патологии щитовидной железы превышала среднереспубликанские показатели. Выраженная территориальная дифференциация диктует необходимость углубленного анализа причин детской заболеваемости.

Одним из факторов, оказывающим влияние на все показатели здоровья детей, является питание [2,10]. Результаты мониторинга за организацией питания в общеобразовательных организациях РБ свидетельствуют, что по ряду критериев, показатели в республике хуже, чем в Российской Федерации. Отмечается негативная тенденция снижения охвата школьников 2-х разовым горячим питанием, в 2013 г. показатель составил лишь 15,6%, что ниже среднероссийского уровня в 1,5 раза. Не организовано 2-х разовое питание в пяти районах РБ (Хоринский, Джидинский, Баргузинский, Иволгинский, Тарбагатайский).

Сохраняются проблемы по материально-техническому

состоянию пищеблоков общеобразовательных учреждений. Так в 9,3% школ РБ на пищеблоках не предусмотрены необходимые вспомогательные помещения (средний по РФ показатель – 8,1%), в 9,5% отсутствуют либо недостаточно складских помещений (по РФ – 7%), низкая оснащенность холодильным оборудованием отмечается в 10,6% учреждениях (по РФ – 3,6%), технологическим оборудованием и инвентарем – 13,6% (по РФ – 6,3%). Новое технологическое оборудование для пищеблоков закуплено и смонтировано только в 71,5% школ РБ, что на 10,6% ниже, чем в среднем по стране. Низкий удельный вес по укомплектованию пищеблоков новым современным оборудованием отмечен в Заиграевском, Курумканском, Окинском, Тункинском районах.

В ходе проведения контрольно-надзорных мероприятий выявлялись нарушения при организации школьного питания: ненадлежащий входной контроль качества и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов, использование продуктов с истекшим сроком годности и с нарушениями условий транспортировки и хранения, несоблюдение технологического режима обработки сырья и требований к обработке и использованию кухонного инвентаря, неисполнение работниками пищеблоков личной гигиены.

Таблица 1
Динамика показателей, характеризующих качество готовых блюд в организованных детских коллективах

Показатели	Уравнение	Коэффициент аппроксимации	p
Санитарно-химические	$y = 11,79 - 1,299x$	$R^2 = 0,815$	0,034
Микробиологические	$y = 4,091 - 0,245x$	$R^2 = 0,59$	0,067
Калорийность и полнота вложения продуктов	$y = 52,95 + 0,988x^2 - 12,34x$	$R^2 = 0,915$	0,008
Вложение витамина С	$y = 39,67 + 0,882x^2 - 10,11x$	$R^2 = 0,732$	0,043

Указанные нарушения приводят к ухудшению качества готовых блюд в организованных детских коллективах, что подтверждено результатами лабораторных исследований. Так, за изучаемый период доля проб готовых блюд, не соответствующих гигиеническим требованиям, увеличилась (табл. 1). Показатель нестандартных проб по вложению витамина С вырос в 2,7 раза и составил в 2013 г. 24,4%, по калорийности и полноте вложения продуктов – в 1,9 раза (2013 г. – 23,8%). Вместе с тем отмечено улучшение качества готовых блюд по санитарно-химическим.

Анализ рационов питания школьников РБ показал несоответствие соотношения основных пищевых нутриентов физиологическим нормативам. Так, соотношение белков, жиров и углеводов в рационе составило 1:2,4:3,8 при нормативе – 1:1:4. Рацион питания школьников характеризовался дисбалансом микронутриентов, дефицитом витаминов С, РР, В₆, Е и фолатина, избыточным содержанием витаминов А и В₉; недостаточным содержанием кальция, фосфора, йода, железа и избыточным содержанием магния, цинка. Дефицит микроэлементов в продуктах питания приводит к их дисбалансу в организме, что подтверждают проведенные ранее исследования, в ходе которых выявлен недостаток содержания в волосах школьников Улан-Удэ магния, железа, цинка [5].

Однако наиболее серьезной проблемой на территории РБ является низкое содержание йода [4]. Наиболее доступным и приемлемым методом коррекции йодной недостаточности является использование в рационе йодированной соли [9]. Несмотря на это практически во всех районах РБ не удовлетворяется расчетная потребность населения в йодированной соли (обеспеченность составляет от 30 до 56%). По результатам исследований отмечается улучшение показателей качества йодированной соли, используемой в питании в детских дошкольных, подростковых и лечебно-профилактических учреждениях. Доля проб йодированной соли, не соответствующей гигиеническим нормативам, снизилась до 3,4%, однако она по-прежнему выше, чем в среднем по РФ (2,3%).

Скрининговое обследование детского населения Улан-Удэ свидетельствует, что даже в условиях, наиболее благоприятных с точки зрения возможностей включения в диету йодсодержащих продуктов, уровни экскреции йода с мочой на 35-40% ниже физиологической нормы (табл. 2).

Значимых различий средних показателей концентрации йода с мочой в зависимости от возраста и пола не выявлено. Следует отметить, что средние показатели экскреции йода

Таблица 2 – 0,45±0,6 и 1,2±0,4 кг/месяц, соответственно.

Содержание йода (мкг/дм³) в моче детей Улан-Удэ

Группа (пол, возраст)	n	M±m	Std	Me	Q1-3
Девочки, 7 лет	18	59,7±2,15	9,1	60,0	58,0-66,0
Девочки, 11 лет	8	58,5±5,17	14,6	64,0	52,0-66,5
Девушки, 16 лет	10	64,0±1,06	3,4	64,0	62,0-66,0
Мальчики, 7 лет	20	62,2±0,90	4,0	64,0	59,0-64,5
Мальчики, 11 лет	24	62,9±1,76	8,6	64,5	58,0-68,5
Юноши, 16 лет	11	60,4±3,32	11,17	64,0	61,0-66,0

соответствуют уровню средней степени йоддефицита, различия с величиной, рекомендуемой ВОЗ в качестве критерия, статистически значимы как для девочек ($p < 0,001$), так и для мальчиков ($p = 0,004$). Кроме того, можно отметить, что доли лиц с уровнем йодурии, находящемся на нижней границе референсных величин, не различаются у мальчиков и девочек (12,9±4,5% и 8,3±4,6%, соответственно; $p = 0,426$). Среди обследованных школьников не выявлено тяжелой степени йоддефицита, что более характерно для детей сельских районов, в питании которых преобладают местные продукты [4].

Стереотипы пищевого поведения закладываются в семье и определяются недостаточной информированностью родителей в вопросах питания. Анализ приоритетов при выборе пищевых продуктов для питания детей свидетельствует о том, что 41,3% родителей ориентируются на стоимость продуктов, 35,7% – на рекламу, 12,8% – на пользу продукта, 11,2% – на изготовителя. Среди детей и подростков различных стран сформировался новый тип питания, характеризующийся потреблением преимущественно промышленно переработанных рафинированных продуктов, содержанием пищевых добавок [3,7,9]. «Фаст-фуд» приводит к формированию различных отклонений в состоянии здоровья подростков [8,10,11]. В рационе старших школьников на фоне недостатка молока и молочных продуктов, овощей и фруктов в большом количестве присутствуют продукты, не рекомендуемые в питании детей и подростков. Так, среднее потребление майонеза, по данным опроса, составляет 0,46±0,09 кг/месяц – у девушек, 0,76±0,13 кг/месяц – у юношей; маргарина – 0,03±0,01 и 0,07±0,03; газированных напитков – 1,1±0,2 и 4,4±1,5; лапши быстрого приготовления (сухой вес)

Перечисленные выше нарушения питания имеют в РБ хронический характер и регистрируются во многих территориях, поэтому их ликвидация возможна только с помощью проблемно-ориентированных программ. Однако в настоящее время отсутствует республиканская целевая программа по совершенствованию школьного питания, только в девяти районах и городах Северобайкальск, Улан-Удэ реализуются муниципальные программы. Организация питания школьников осуществляется за счет оплаты родителей и компенсационной выплаты детям, находящимся в трудной жизненной ситуации. Действие Закона РБ от 02.11.2007 г. №2618-III «О компенсации части затрат муниципальных общеобразовательных учреждений в Республике Бурятия при организации горячего питания детей, находящихся в трудной жизненной ситуации» приостановлено с 01.01.2014 до 31.12.2016 г. Недостаточное финансирование из бюджетов различных уровней оказывает влияние на ограниченный набор пищевых продуктов в рационах питания школьников.

Важнейшими предпосылками формирования политики в области здорового питания должно стать осознание администрациями муниципальных образований, медицинскими работниками и населением в целом наличия прямой связи между особенностями питания РБ и состоянием здоровья проживающих в нем людей, понимание необходимости улучшения структуры питания, особенно в детских организованных коллективах. В ходе перспективного планирования и расходования бюджетных средств, следует намечать исполнение социально-ориентированных целевых муниципальных программ, предусматривающих улучшение показателей здоровья различных социально-демографических групп населения. При этом основная ставка должна делаться на развитие и расширение местного производства продуктов питания и широкого включения их в рационы детей и подростков. Несомненно, ведущей составляющей комплексных мероприятий является внедрение образовательных программ для педагогов, школьников и их родителей по проблемам здорового питания с широким привлечением средств массовой информации и медицинской общественности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Кучма В.Р. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации: Сборник материалов. – Вып. VI. – М.: ПедиатрЪ, 2013. – 192 с.
2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Намазова-Баранова Л.С. и др. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России (гармонизация Европейский и Российских подходов к теории и практике охраны и укрепления здоровья подростков)». – М.: Изд-во Научного центра здоровья детей РАМН, 2010. – 102 с.
3. Ефимова Н.В., Тармаева И.Ю., Ханхареев С.С., Богданова О.Г. Питание и здоровье школьников Республики Бурятия – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2012. – 164 с.
4. Йод и здоровье населения Сибири / Под ред. М.Ф. Савченкова, В.Г. Селятицкой, С.И. Колесникова и др. – Новосибирск: Наука, 2002. – 287 с.
5. Тармаева И.Ю., Гаскова Н.П., Гольшева Н.А. Особенности элементного статуса детского населения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №5. – С.90-92.
6. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Мясоедов В.В. и др. Клиническая биохимия. – М.: Триад-Х, 2002. – 504 с.

7. van Ansema W.J. C., van Lenthe F.J., Schrijvers C.T.M., et al. Socio-economic inequalities in children's snack consumption and sugar-sweetened beverage consumption: the contribution of home environmental factors // British Journal of Nutrition. – 2014. – Vol. 112. – P.467-476.
8. Batha S.C., Buttona S., Rayman M.P. Iodine concentration of organic and conventional milk: implications for iodine intake // British Journal of Nutrition. – 2012. – Vol. 107. №7. – P.935-940.
9. Kesse-Guyot E., Andreeva V.A., Jeandel C., et al. Healthy dietary pattern at midlife is associated with subsequent cognitive performance // J. Nutr. – 2012. – Vol. 142. – P.909-915.
10. Rudelt A., French S., Harnack L. Fourteen-year trends in sodium content of menu offerings at eight leading fast-food restaurants in the USA // Public Health Nutrition. – 2014. – Vol. 17. №8. – P.1682-1688.
11. Whitton C., Ma Yi, Bastian A.C., et al. Fast-food consumers in Singapore: demographic profile, diet quality and weight status // Public Health Nutrition. – 2014. – Vol. 17. №8. – P.1805-1813.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Kuchma V.R. Physical development of children and adolescents of the Russian Federation: The collection of materials. – Is. VI. – Moscow: Pediatr, 2013 – 192 p. (in Russian)
2. Baranov A.A., Kuchma V.R., Namazova-Baranova L.S., et al. Strategy "Adolescent Health and Development of Russia (harmonization of European and Russian approaches to the theory and practice of protecting and promoting the health of adolescents)". – Moscow: Scientific Center of Children's Health, 2010. – 102 p. (in Russian)
3. Efimova N.V., Tarmaeva I.Y., Khankhareev S.S., Bogdanova O.G. Nutrition and health of schoolchildren Republic of Buryatia. – Irkutsk: NTSRVH SB RAMS, 2012. – 164 p. (in Russian)

4. Iodine and health Siberia / Ed. M.F. Savchenkov, V.G. Selyatitskaya, S.I. Kolesnikov, et al. – Novosibirsk: Nauka, 2002. – 287 p. (in Russian)
5. Tarmaeva I.Y., Gaskova N.P., Golsheva N.A. Features element status of the child population // Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk). – 2011. – №5. – P.90-92. (in Russian)
6. Tsiganenko A.Y., Zhukov V.I., Myasoedov V.V., et al. Clinical Chemistry. – Moscow: Triad-X, 2002. – 504 p. (in Russian)
7. van Ansema W.J. C., van Lenthe F.J., Schrijvers C.T.M., et al. Socio-economic inequalities in children's snack consumption and sugar-sweetened beverage consumption: the contribution of home environmental factors // British Journal of Nutrition. – 2014. – Vol. 112. – P.467-476.

8. Batha S.C., Buttona S., Rayman M.P. Iodine concentration of organic and conventional milk: implications for iodine intake // British Journal of Nutrition. – 2012. – Vol. 107. №7. – P.935-940.
9. Kesse-Guyot E., Andreeva V.A., Jeandel C., et al. Healthy dietary pattern at midlife is associated with subsequent cognitive performance // J. Nutr. – 2012. – Vol. 142. – P.909-915.

10. Rudelt A., French S., Harnack L. Fourteen-year trends in sodium content of menu offerings at eight leading fast-food restaurants in the USA // Public Health Nutrition. – 2014. – Vol. 17. №8. – P.1682-1688.
11. Whitton C., Ma Yi, Bastian A.C., et al. Fast-food consumers in Singapore: demographic profile, diet quality and weight status // Public Health Nutrition. – 2014. – Vol. 17. №8. – P.1805-1813.

Информация об авторах:

Тармаева Инна Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры гигиены питания, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра гигиены труда и гигиены питания, тел. (3952) 243609, e-mail: t38_69@mail.ru; Ханхареєв Сергей Степанович – руководитель Управления Роспотребнадзора по Республике Бурятия; Ефимова Наталья Васильевна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией; Богданова Ольга Георгиевна – зав. отделом Управления Роспотребнадзора по Республике Бурятия.

Information About the Authors:

Tarmaeva Inna Y. – Ph.D., MD, Professor, hygiene of labor and nutrition department, e-mail: t38_69@mail.ru; Khankhareev Sergey S. – Head of the Republic of Buryatia Rospotrebnadzor; Efimova Natalia V. – Ph.D., MD, Professor, head of laboratory; Bogdanova Olga G. – Head of Department of Rospotrebnadzor Republic of Buryatia.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЗЫКОВА И.Д., НАЙМУШИНА Л.В. – 2014
УДК 547.913:634.3

ЭФИРНОЕ МАСЛО ПОМЕЛО – ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК ЛИМОНЕНА, МИРЦЕНА И НООТКАТОНА

Ирина Дементьевна Зыкова, Лилия Викторовна Наймушина
(Сибирский федеральный университет, Красноярск, ректор – акад. РАН, д.б.н. Е.А. Ваганов, кафедра химии, зав.– д.х.н., проф. А.Г. Аншиц, кафедра технологии и организации общественного питания, зав. – д.п.н., проф. Т.Л. Камоза)

Резюме. Методом хромато-масс-спектрометрии проанализирован компонентный состав эфирного масла кожуры и цедры *Citrus maxima*, полученного методом гидродистилляции. В составе масла кожуры идентифицирован 21 компонент, составляющих 99,2% от суммы всех компонентов, в составе масла цедры – 7, составляющих 99,7% от суммы всех компонентов. Установлено, что основными компонентами полученных образцов масла являются лимонен, β-мирцен и нооткатон.

Ключевые слова: *Citrus maxima*, кожура, цедра, эфирное масло, хромато-масс-спектрометрия.

THE ESSENTIAL OIL OF CITRUS MAXIMA – ADDITIONAL SOURCE OF LIMONENE, MIRCENE AND NOOTKATON

I.D. Zykova, L.V.Naimuschina
(Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. By means of the method of GC-MS the component composition of the essential oil of the skin and peel of *Citrus maxima*, obtained by hydrodistillation has been analyzed. As a parts of peel oil 21 components have been identified, amounting to 99,2 % of the sum of all components, in the oil of zest – 7 amounting to 99,7 % of the sum of all components. It was found that the main components of oil obtained samples are limonene, β-myrcene and nootkaton.

Key words: *Citrus maxima*, peel, zest, essential oil, method of GC-MS.

Помело (*Citrus maxima*, *Citrus grandis*) – вид растений из рода Цитрус; так же называются и плоды этого растения. Родина помело – Китай. Сегодня этот фрукт выращивают в Японии, Индии, на Гавайях, но на полки наших супермаркетов он попадает из Израиля.

Полезные свойства помело очень обширны – благодаря разнообразному составу помело оказывает самое благоприятное воздействие на жизнедеятельность и здоровье человека. Если взять, например, витаминную составляющую помело, то в нем содержится большое количество витаминов А, С и В, калия, эфирных масел, лимоненоидов (группа веществ, содержащихся в цитрусовых). Лимоненоиды способны блокировать рост злокачественных опухолей, развитие рака, помогают организму справиться с заболеваниями нервной системы, предупреждают катаракту. Стоит отметить также, что помело отлично укрепляет иммунитет, именно поэтому

родители зачастую приобретают его в магазинах и на рынках для своих чад. Помимо этого помело ускоряет расщепление жиров и белков, улучшая пищеварение. Мякоть и сок плодов замечательно утоляют жажду и голод, предупреждают развитие атеросклероза и нормализуют артериальное давление.

В некоторых странах помело используют при заболеваниях астматического характера. А также, например, в Малайзии и Китае, на основе данного фрукта производят лекарственные компоненты, которые применяют при алкогольных отравлениях, расстройствах желудка, опухолях, болях в животе, кашле и при отеках.

Цель работы: получить эфирное масло из кожуры и цедры фрукта помело, поступающего в продажу на отечественные продуктовые рынки, и методом хромато-масс-спектрометрии исследовать его компонентный состав.

Материалы и методы

В качестве сырья для получения эфирного масла были использованы кожура и цедра (верхний окрашенный слой кожуры) помело. Масло получали методом гидродистилляции в течение не менее 10 ч. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на хроматографе Agilent Technologies 7890А с квадрупольным масс-спектрометром MSD 5975С в качестве детектора. Колонка кварцевая HP-5 (сополимер 5%-дифенил – 95%-диметилсилоксан) с внутренним диаметром 0,25 мм. Температура испарителя 280°C, температура источника ионов 173°C, газ-носитель – гелий, 1 мл/мин. Температура колонки: 50°C (2 мин.), программируемый нагрев 50-270°C со скоростью 4°C/мин., изотермический режим при 270°C в течение 10 мин.

Содержание отдельных компонентов оценивали по площадям пиков, а их идентификацию производили на основе сравнения времен удерживания и полных масс-спектров с соответствующими данными компонентов эталонных масел и чистых соединений, а также с использованием библиотеки масс-спектров Wiley275 (275 тысяч масс-спектров) [4], а также атласа масс-спектров и линейных индексов удерживания [1]. При полном совпадении масс-спектров и линейных индексов удерживания идентификация считалась окончательной.

Основные физико-химические характеристики – плотность и показатель преломления определяли с использованием высокоточных приборов Mettler Toledo DE 40 Density Meter и Mettler Toledo RE 40D Refractometer с четырьмя значащими цифрами после запятой при 20°C.

Результаты и обсуждение

Выход эфирного масла как из кожуры, так из цедры помело составил около 1,5-2 вес. %. Полученные образцы эфирного масла представляют собой легко подвижные жидкости легче воды с характерным терпким запахом. Эфирное масло кожуры синего цвета, а цедры – светло желтого. Плотность эфирного масла кожуры помело составила 0,8356, а показатель преломления 1,4786. Ввиду малого количественного выхода эфирного масла цедры не представилось возможным определить его физико-химические показатели.

Согласно данным хромато-масс-спектрометрического

соединениями и легко идентифицируются (табл. 1). Нами было идентифицировано 21 компонент, составляющих 99,2% от суммы всех компонентов масла. Содержание остальных компонентов не превышало 0,1%.

Основным компонентом эфирного масла кожуры помело, как и масла многих цитрусовых, является лимонен (68,0%). Вторым компонентом по количественному содержанию является ациклический монотерпен β-мирцен (19,3%).

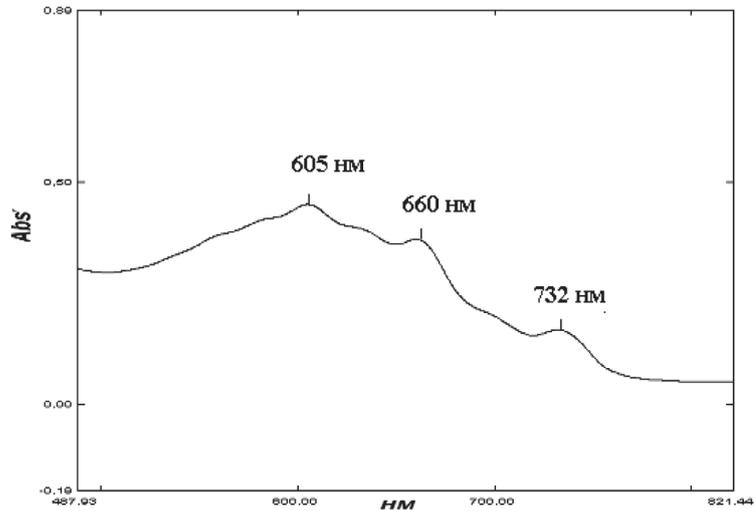


Рис. 1. Электронный спектр поглощения в видимой области спектра эфирного масла кожуры помело в гексане: 1 – 732 нм; 2 – 660 нм; 3 – 605 нм.

Присутствие в составе масла хамазулена обуславливает его синюю окраску. Действительно, в электронных спектрах поглощения имеются характерные для хамазулена полосы поглощения при 732, 660 и 605 нм (рис. 1).

В составе эфирного масла цедры обращает на себя внимание малое количество компонентов, составляющих тем не менее 99,7% от суммы всех компонентов масла, и повышенное (по сравнению с маслом кожуры) содержание лимонена (73,0%) (табл. 1), который последнее время активно исследуется с медицинской точки зрения. Так, в работе А.Р. Chochieva [2] изучено влияние лимонена на возникновение индуцированных опухолей молочной железы (ОМЖ). В условиях опыта лимонен оказывал ингибирующее влияние на возникновение и развитие ОМЖ у крыс, выражающееся в снижении частоты возникновения опухолей в 1,5 раза, снижении темпов роста опухолей в 1,7 раза при некотором увеличении латентного периода их образования (на 17,3±3 дня).

Хочется отметить тот факт, что в эфирном масле помело, как и в эфирном масле грейпфрута, содержится вещество – 5,6-диметил-8-изопропенилбидикло[4.4.0]дец-1-ен-3-он, C₁₅H₂₂O – кетон, относящийся к терпеноидам сесквитерпенового ряда. Это нетоксичное вещество – нооткатон. Нооткатон давно признан эффективным репеллентом, отпугивающим кровососущих насекомых [3]. В отличие от компонентов, применяемых в настоящее время для создания наиболее популярных у населения защитных средств, нооткатон является нетоксичным и неаллергенным соединением и, в связи с этим, может представлять интерес для создания детских безопасных репеллентов.

Достаточное количество ациклического монотерпена β-мирцена в эфирном масле помело (~20%) может побудить исследователей к его выделению в чистом виде, а также изучению его лечебных свойств.

Таким образом, проведенное исследование компонентного состава эфирного масла кожуры и цедры помело показало, что эти части плода, которые при нерациональном использовании можно считать отходами, являются богатым источником таких ценных и перспективных для использования в медицинской практике компонентов, как лимонен и нооткатон.

Таблица 1

Компонентный состав эфирного масла кожуры и цедры помело

№ п/п	Линейный индекс удерживания	Компонент	Содержание, %	
			кожура	цедра
1	932	α-Пинен	0,3	0,2
2	973	Сабинен	0,2	–
3	975	β-Пинен	1,1	0,3
4	991	β-Мирцен	19,3	20,0
5	1028	Лимонен	68,0	73,0
6	1038	цис-β-Оцимен	0,4	0,2
7	1048	транс-β-Оцимен	1,1	–
9	1089	цис-Фуранолиналоол оксид	0,5	–
10	1100	Линалоол	0,2	–
11	1287	Борнилацетат	0,2	–
12	1484	Гермакрен Д	0,4	–
13	1494	Валенсен	0,3	–
14	1523	Миристицин	1,6	–
15	1546	α-Калакорен	0,2	–
16	1674	β-Бисаболол	0,6	–
17	1684	Апиол	0,8	–
19	1689	(Е)-Неролидол формиат	0,6	–
20	1730	Хамазулен	0,4	–
21	1846	Нооткатон	3,4	6,0
ИТОГО			99,2	99,7

Примечание. «–» означает содержание компонента менее 0,1 %.

анализа в эфирном масле кожуры помело содержится более 20 компонентов, многие из которых являются известными

ЛИТЕРАТУРА

1. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. – Новосибирск: Наука, 2008. – 969 с.
2. Chochieva A.R. Inhibitory effect of citric regarding the development of breast tumors INDUCED N-methyl-N-nitrosourea RATS // Modern high technologies. – 2006. – №6 – P.80-81.
3. Jordan R.A., Schulze T.L., Dolan M.C. Efficacy of Plant-Derived and Synthetic Compounds on Clothing as Repellents Against Ixodes scapularis and Amblyomma americanum (Acari: Ixodidae) // Journal of medical entomology. – 2012. – Vol. 49. №1. – P.101-106.
4. McLafferty F.W. The Wiley. NBS Registry of Mass Spectral Data, Wiley. – London: Interscience, 1989. – 563 p.

REFERENCES

1. Tkachev A.V. Study plant volatiles. – Novosibirsk: Nauka, 2008. – 969 p. (in Russian)
2. Chochieva A.R. Inhibitory effect of citric regarding the development of breast tumors INDUCED N-methyl-N-nitrosourea RATS // Modern high technologies. – 2006. – №6 – P.80-81.
3. Jordan R.A., Schulze T.L., Dolan M.C. Efficacy of Plant-Derived and Synthetic Compounds on Clothing as Repellents Against Ixodes scapularis and Amblyomma americanum (Acari: Ixodidae) // Journal of medical entomology. – 2012. – Vol. 49. №1. – P.101-106.
4. McLafferty F.W. The Wiley. NBS Registry of Mass Spectral Data, Wiley. – London: Interscience, 1989. – 563 p.

Информация об авторах:

Зыкова Ирина Дементьевна – к.т.н., доцент, доцент кафедры, 660074, г. Красноярск, ул. Киренского, д. 26, ИФП СФУ, кафедра химии, тел. (391) 2497559, e-mail: izykova@sfu-kras.ru; Наймушина Лилия Викторовна – к.х.н., доцент, доцент кафедры технологии и организации общественного питания.

Information About the Authors:

Zykova Irina Demytyevna – PhD, assistant professor, associate professor, 660074, Krasnoyarsk, Kirenskogo st., 26, Department of Chemistry, tel. (391) 2497559, e-mail: izykova@sfu-kras.ru; Naimushina Lilia Viktorovna – PhD, assistant professor, associate professor of department of technology and catering.

© ХАМАЕВА Н.А., ЛЕМЗА С.В., ТОРОПОВА А.А., ПЕТРОВ Е.В. – 2014
УДК 615.322

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ТИРЕОТОН» НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Надежда Антоновна Хамаева, Сергей Васильевич Лемза,
Анюта Алексеевна Торопова, Евгений Васильевич Петров

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

Резюме. В работе исследовано влияние многокомпонентного растительного средства «Тиреотон» на биохимические показатели энергетического метаболизма в клетках головного мозга белых крыс. Эксперименты были проведены на 42 животных. Определены концентрации молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот, содержание АТФ, активности пируваткиназы и H^+ -АТФазы. Установлено, что курсовое введение исследуемого фитосредства на фоне экспериментального гипотиреоза сопровождается нормализацией углеводного обмена (снижение содержания МК и ПВК в 3,2 и 1,5 раза соответственно, увеличение активности пируваткиназы в 1,7 раза по сравнению с животными контрольных групп), а также частичным восстановлением окислительного фосфорилирования (повышение содержания АТФ на 48 %, активности H^+ -АТФазы примерно в 2,0 раза по сравнению со значениями у животных контрольных групп). Результаты проведенных исследований дают основание рассматривать комплексное фитосредство «Тиреотон» в качестве перспективного модулятора энергетического метаболизма клеток головного мозга.

Ключевые слова: гипотиреоз, многокомпонентное растительное средство «Тиреотон», лактат, пируват, пируваткиназа, H^+ -АТФаза, АТФ, энергетический метаболизм.

THE INFLUENCE OF PHYTOREMEDY «TIREOTON» ON THE BRAIN ENERGY METABOLISM IN THE EXPERIMENTAL HYPOTHYREOSIS

NA. Khamaeva, S.V. Lemza, A.A. Toropova, E.V. Petrov

(Institute of General and Experimental Biology of the SB of the RAS, Ulan-Ude, Russia)

Summary. The paper deals with the influence of multicomponent plant remedy “Tireoton” on biochemical parameters of brain cell energy metabolism in white rats. In total 42 animals were taken into the experiments. The concentrations of lactate and pyruvate, the content of ATP, and the pyruvate kinase and H^+ -ATPase activities have been determined. It has been established that the course administration of the phytoremedy against the background of experimental hypothyreosis is accompanied by normalization of carbohydrate metabolism (the content of lactate and pyruvate was 3,2 and 1,5 times lower, the pyruvate kinase activity – 1,7 times higher compared to the control values) as well as by partial recovery of oxidative phosphorylation (the content of ATP increased by 48% and the H^+ -ATPase activity was ~ 2.0 times higher compared to the control values). Thus, the above-mentioned data permit us to consider the complex phytoremedy “Tireoton” as a promising modulator of brain cell energy metabolism.

Key words: hypothyreosis, multicomponent plant remedy «Tireoton», lactate, pyruvate, pyruvate kinase, H^+ -ATPase, ATP, brain cell energy metabolism.

Гипотиреоз – заболевание щитовидной железы, возникающее вследствие стойкого дефицита тиреоидных гормонов.

По данным эпидемиологических исследований, в отдельных группах населения распространенность гипотиреоза достигает 10-12% [2]. Гипотиреоз в России встречается приблизительно с частотой 19 на 1000 у женщин и 1 на 1000 – у мужчин. Несмотря на распространённость, гипотиреоз очень часто выявляется с опозданием. Поздно выявленный и не леченый гипотиреоз часто осложняется микседемой, которая в 40-50% случаев приводит к летальному исходу и инвалидизации населения [9].

При гипотиреозе, как и при многих патологических состояниях, развивается гипоксия различных тканей и органов, в том числе и головного мозга, которая сопровождается окислительным стрессом с повышенной генерацией активных форм кислорода, в результате чего происходит активация свободнорадикального окисления функционально важных биомолекул: ДНК, белков, липидов. Особенно чувствительны к окислительному стрессу нейроны головного мозга, у которых по сравнению с астроцитами ограниченные возможности ему противостоять из-за низкого содержания антиоксидантных молекул и АФК-детоксицирующих ферментов, включая глутатион, глутатионредуктазу и пероксидазу, глутатион-S-трансферазу, каталазу и тиоредоксинредуктазу [8]. Модификация белков электрон-транспортной цепи митохондрий в результате окислительного стресса ведет к дальнейшему росту продукции АФК и дисфункции митохондрий и, как следствие, к нарушению окислительного фосфорилирования и энергетического метаболизма клеток головного мозга в целом.

В настоящее время стратегия защиты клеток от гипоксии и окислительного стресса во многих случаях базируется на традиционной медицине, использующей природные биологически активные вещества из лекарственных растений. С этой точки зрения наибольший интерес представляют те вещества, которые улучшают биоэнергетику клеток, снижают генерацию активных форм кислорода и стимулируют систему антиоксидантной защиты организма [10].

Ранее в лаборатории экспериментальной фармакологии ИОЭБ СО РАН было разработано комплексное растительное средство, условно названное «Тиреотон», состоящее из сухих экстрактов лапчатки белой (*Potentilla alba* L.) – 50%, родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) – 25% и шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) – 25%, полученных путем трехкратной экстракции 40% спиртом этиловым, с последующей фильтрацией и сушкой в вакуумно-сушильном шкафу при температуре 50-60°C. Предварительные исследования показали, что указанное фитосредство обладает выраженной антиоксидантной активностью [1].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния комплексного растительного средства «Тиреотон» на энергетический метаболизм клеток головного мозга белых крыс при экспериментальном гипотиреозе.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 42 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 180-200 г. Содержание животных соответствовало «Правилам лабораторной практики» (GLP) и Приказу Минздрава России № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, распределялись на группы с учетом пола, возраста, массы и принципа рандомизации. Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.), «Правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986).

Все животные были разбиты на 3 группы: интактную, контрольную (гипотиреоз), опытную (гипотиреоз+«Тиреотон»). При определении концентраций АТФ, молочной и пировиноградной кислот в каждой из вышеперечисленных групп было

по 8 животных, при определении активности ферментов – по 6 животных. Модель экспериментального гипотиреоза была воспроизведена по методу Л.Г. Чугуновой [7] путем ежедневного перорального введения мерказолила в дозе 10 мг/кг в течение 28 дней. По окончании введения мерказолила крысам опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор «Тиреотона» в дозе 50 мг/кг один раз утром в течение 21 дня. Животные интактной и контрольной групп получали воду очищенную в аналогичном режиме и эквивалентном количестве. Через 21 сутки от начала введения испытуемого средства и препарата сравнения крыс декапитировали с помощью гильотины под легким эфирным наркозом.

Содержание внутриклеточного АТФ, концентрацию пировиноградной (ПВК) и молочной кислоты (МК) определяли в гомогенате головного мозга крыс по методу [4], активность пируваткиназы (ПК) и H⁺-АТФ-азы в митохондриальной фракции по методам описанным в [5].

Поскольку стандартное отклонение наших данных не превышало половину среднего значения признака, статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента [3] и представляли в виде среднего арифметического (x) ± стандартной ошибки среднего (SEM). Различия между сравниваемыми группами считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены данные по влиянию «Тиреотона» на биохимические показатели, отражающие энергетический статус клеток головного мозга крыс. Как следует из таблицы, в контрольной группе животных происходит снижение содержания внутриклеточного АТФ на 23% по сравнению с данными в интактной группе животных. В опытной группе на фоне введения «Тиреотона» содержание АТФ повышается на 48% по сравнению с контрольной группой. Известно, что

Таблица 1

Влияние «Тиреотона» на содержание АТФ, молочной и пировиноградной кислоты в клетках мозга при экспериментальном гипотиреозе

Показатель	Группы животных		
	Интактная (H ₂ O) n=8	Контрольная (гипотиреоз+H ₂ O) n=8	Опытная (гипотиреоз + «Тиреотон») n=8
АТФ, мкмоль/г ткани	2,34±0,05	1,80±0,04	2,67±0,05*
МК, мкмоль/г ткани	2,34±0,38	8,72±1,34	2,71±0,33*
ПВК, мкмоль/г ткани	0,17±0,08	0,29±0,04	0,20±0,03

Примечание: * - здесь и в следующей таблице различия статистически значимы по сравнению с контролем при p<0,05; n – количество животных в группе.

соотношение лактат : пируват в норме не превышает 10:1 и указывает на баланс между анаэробным и аэробным дыханием [6]. Сдвиг этого отношения в сторону лактата свидетельствует о переходе клеток ткани на анаэробный гликолиз, что характерно для гипоксии. При гипотиреозе содержание молочной кислоты больше в 3,7 раза, а пировиноградной кислоты – в 1,7 раза по сравнению с интактными значениями. Соотношение лактат : пируват в контрольной группе достигает значения 30:1, тогда как при введении «Тиреотона» это соотношение снижалось до значения в интактной группе животных, которое составляет 14:1. Это указывает на процесс частичного восстановления окислительного фосфорилирования в результате снижения продукции АФК митохондрий под действием испытуемого фитосредства.

Результаты изучения активности ферментов энергетиче-

Таблица 2

Влияние «Тиреотона» на активность ферментов митохондрий головного мозга белых крыс при экспериментальном гипотиреозе

Показатель	Группы животных		
	Интактная (H ₂ O) n=6	Контрольная (гипотиреоз+ H ₂ O) n=6	Опытная (гипотиреоз + «Тиреотон») n=6
ПК, нмоль/мин/мг белка	15,57±0,41	5,78±0,46	9,87±0,28*
H ⁺ АТФаза, мкмоль/час/мг белка	63,90±1,80	28,10±1,60	55,10±0,84*

ского метаболизма клеток при гипотиреозе и на фоне введения «Тиреотона» представлены в таблице 2. В контрольных группах животных активность ПК и H^+ -АТФазы была значительно ниже по сравнению с данными в интактных группах: в 2,7 и 2,3 раза соответственно. При введении испытуемого средства активность обоих ферментов повышалась: ПК в 1,7, H^+ -АТФазы примерно в 2 раза по сравнению с данными в контрольных группах животных.

Ингибирование активности ферментов при гипоксии может происходить в результате изменения редокс-состояния клеточной среды и перекисной модификации липидного слоя мембран, что особенно важно для трансмембранных ферментов каковым является H^+ -АТФаза. Установленное нами повышение активности изученных ферментов на фоне

введения экспериментальным животным «Тиреотона» мы склонны связывать с его выраженной антиоксидантной активностью [1]. Следует отметить тот факт, что повышение активности пируваткиназы и H^+ -АТФазы незамедлительно отразилось на содержании внутриклеточного АТФ, во-первых, за счет более быстрого превращения фосфоенолпирувата в пируват (пируваткиназа), во-вторых, в результате увеличения трансмембранного переноса протонов, сопряженного с гидролизом или синтезом АТФ (H^+ -АТФаза). В случае синтеза АТФ поток протонов направлен в матрикс митохондрий.

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что «Тиреотон» благодаря своим антиоксидантным свойствам, может являться модулятором энергетического метаболизма клеток мозга белых крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипова Э.В., Водопьянова А.М., Колхир В.К. Влияние экстракта лапчатки белой на течение экспериментального гипотиреоза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Т. 77. №1. – С.116-118.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М., 2008. – 416 с.
3. Ланг Т.А., Сесик М. «Как описывать статистику в медицине». – М., Практическая медицина, 2011. – 477 с.
4. Методы биохимических исследований / Под ред. М.И. Прохорова. – Л.: Издательство Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
5. Практикум по биохимии. / Под ред. С.Е. Северина и Г.А. Соловьевой. – М.: МГУ, 1989. – 509 с.
6. Торшин В.А. Уровень лактата крови как показатель

СТАТ-анализа // Лаборатория. – 2001. – №4. – С.17-19.

7. Чугунова Л.Г., Рябков А.Н., Савилов К.В. Способ моделирования гипотиреоза // Патент 2165648 Российская Федерация. МПК G 09 B 23128, A 61 K 31/4164. – Рязанский государственный медицинский университет. – №97120428/14. – 2001.

8. Belanger M., Allaman J., Magistretti P. J. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation // Cell metabolism. – 2011. – Vol. 14. №6. – P.724-738.

9. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. № 4. – P.526-534.

10. Suski J., Lebiezinska M., Machado N G., et al. Mitochondrial tolerance to drugs and toxic agents in ageing and disease // Current Drug Targets. – 2011. – Vol. 12. – P.827-849.

REFERENCES

1. Arkhipova E.V., Vodopyanova A.M., Kolkhir V.K. The influence of the cinquefoil white extract on the course of experimental hypothyreosis // Bulletin of Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2011. – Vol. 77. №1 – P.116-118. (in Russian)
2. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Differential diagnostics and the treatment of endocrine diseases. – Moscow, 2008. – 416 p. (in Russian)
3. Lang T.A., Secic M. How to report statistics in medicine. – Moscow: Prakticheskaya medicina, 2011. – 477 p. (in Russian)
4. Methods of biochemical researches / Ed. M. I. Prokhorova. – Leningrad: Publishing House of Leningrad University, 1982. – 272 p. (in Russian)
5. Manual for practical work on biochemistry / Ed. S.E. Severin, G.A. Solovyova. – Moscow: MGU, 1989. – 509 p. (in Russian)

6. Torshin V.A. The level of blood lactate as indicator of STAT-analysis // Laboratoria. – 2001. – №4. – P.17-19 (in Russian)

7. Chugunova L.G., Ryabkov A.N., Savilov K.V. The method for modeling hypothyreosis // Patent 2165648, Russian Federation. IPC G 09 B 23128, A 61 K 31/4164. – Ryazan State Medical University. – №97120428/14. – 2001. (in Russian)

8. Belanger M., Allaman J., Magistretti P. J. Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation // Cell metabolism. – 2011. – Vol. 14. №6. – P.724-738.

9. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. № 4. – P.526-534.

10. Suski J., Lebiezinska M., Machado N G., et al. Mitochondrial tolerance to drugs and toxic agents in ageing and disease // Current Drug Targets. – 2011. – Vol. 12. – P.827-849.

Информация об авторах:

Хамаева Надежда Антоновна – аспирант лаборатории экспериментальной фармакологии ИОЭБ СО РАН, 670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, e-mail: StAngel@bk.ru; Лемза Сергей Васильевич – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ИОЭБ СО РАН; Торопова Анята Алексеевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН; Петров Евгений Васильевич – к.ф.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований ИОЭБ СО РАН.

Information About the Authors:

Khamaeva Nadezhda Antonovna – postgraduate student, laboratory of biologically active substances, Institute of General and Experimental Biology, SB RAS, 670047, Ulan-Ude, Sakhyanovoy str. 6, e-mail: StAngel@bk.ru; Lemza Sergey Vasilyevich – candidate of biological sciences, senior researcher, laboratory of biologically active substances, Institute of General and Experimental Biology, SB RAS; Toropova Anyuta Alexeevna – candidate of biological sciences, scientific researcher, laboratory of safety of biologically active substances, Institute of General and Experimental Biology, SB RAS; Petrov Evgeny Vasilyevich – candidate of pharmaceutical sciences, senior researcher, laboratory of medical-biological researchers, Institute of General and Experimental Biology, SB RAS.

СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В *PRUNELLA VULGARIS* L. (LAMIACEAE) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗЫ РАЗВИТИЯ

Марина Александровна Мяделец¹, Татьяна Абдулхаиловна Кукушкина¹, Ирина Николаевна Барсукова²
(¹Центральный сибирский ботанический сад СО РАН, директор – д.б.н., чл.-корр. РАН В.П. Седелников,

лаборатория фитохимии, зав. – д.б.н. Г.И. Высочина; ²Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, ректор – д.м.н., проф. О.В. Штыгашева, кафедра ботаники и общей биологии, зав. – к.б.н., доц. Е.С. Анкипович)

Резюме. Изучено содержание биологически активных веществ (флавонолов, катехинов, дубильных веществ, пектинов, протопектинов, каротиноидов, сапонинов) *P. vulgaris*. Наибольшая концентрация биологически активных веществ отмечена для листьев и соцветий в период начала цветения. Значительных отличий в количественном содержании БАВ в растениях из разных природных местообитаний не установлено. При выращивании *P. vulgaris* в условиях интродукции наблюдается увеличение содержания пектинов.

Ключевые слова: *Prunella vulgaris* L., биологически активные вещества, фенологические фазы развития.

THE CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN *PRUNELLA VULGARIS* L. (LAMIACEAE) DEPENDING ON THE PHASE OF DEVELOPMENT

M.A. Myadelets¹, T.A. Kukushkina¹, I.N. Barsukova²

(¹Siberian Botanical Garden SB RAS; ²Khakas State University, Abakan, Russia)

Summary. The content of biologically active substances (catechins, tannins, pectins, protopectin, carotenoids, saponins) *P. vulgaris* has been studied. The highest concentration of biologically active substances was marked in leaves and inflorescences during flowering. Significant differences in the quantitative content of biologically active substances in plants from different natural habitats were not revealed. In cultivation of *P. vulgaris* in the conditions of introduction, an increase in content of pectins is observed.

Key words: *Prunella vulgaris* L., biologically active substances, phenological phases of development.

Черноголовка обыкновенная (*Prunella vulgaris* L.) – это многолетнее травянистое длиннокорневищное растение сем. *Lamiaceae*. Распространено в северном полушарии [11]. Применяется в народной и традиционной медицине [7]. Изучается в качестве перспективного лекарственного растения, обладающего противовоспалительными, антигистаминными [14], противовирусными [15], фунгицидными [13], антиоксидантными [1,16] и антимикробными [3] свойствами.

Косметические препараты, содержащие в качестве активных ингредиентов экстракты из растений *P. vulgaris*, способствуют биосинтезу клетками эпидермиса кожи гиалуроновой кислоты [12].

В составе биологически активных веществ (БАВ) *P. vulgaris* обнаружены L-тритерпеноиды, стероиды, флавоноиды, кумарины, высшие жирные и ненасыщенные кислоты [18]. Из соцветий получены эфирные масла, в составе которых доминируют гексадекановая кислота (17,16%) и цикло-1,6-декадиенон (10,9%) [17].

При заготовке лекарственного сырья необходимо учитывать возможное варьирование количественного содержания действующих веществ в разные фенологические фазы развития растений. Этот показатель может также отличаться у растительного сырья, полученного в условиях интродукции и из мест естественного произрастания.

Цель работы – анализ содержания основных групп БАВ *P. vulgaris* в зависимости от фенологической фазы развития и условий произрастания. Изучение динамики накопления БАВ по органам растений и фазам развития позволит установить рациональные сроки сбора сырья.

Материалы и методы

Материалом для исследований послужила надземная часть растений *P. vulgaris*, собранных в местах естественного произрастания на территории Красноярского края и Республики Хакасия, а также выращенных в условиях интродукции (табл. 1) из семян, собранных в природных условиях Республики Хакасия в Аскизском р-оне, окр. с. Бирикчуль. Для определения динамики содержания БАВ отбирали образцы органов растений (листья, стебли, соцветия) *P. vulgaris* в разные фазы их развития.

Определяли содержание фенольных соединений (флавонолов, катехинов, танинов), пектиновых веществ (пектинов и протопектинов), каротиноидов и сапонинов. Все показатели были рассчитаны на абсолютно-сухую массу сырья. Количественный анализ проводили с использованием следующих методик. Флавонолы, катехины, танины (дубильные вещества), каротиноиды определяли спектрофотометрическим методом [2,6,9]. Количество флавонолов рассчитывали по калибровочному графику, построенному по рутину. Содержание катехинов в пробе рассчитывали по

калибровочной кривой, построенной по (+) – катехину фирмы “Sigma”. Танины определяли с применением раствора аммония молибденовокислого [10]. Пектины и протопектины анализировали карбазольным методом [8]. Количество сапонинов (сырой сапонин) – весовым методом [5].

Таблица 1

Характеристика мест сбора исследуемых образцов растительного сырья

№	Место сбора
Красноярский край	
I	Курагинский р-он, окр. п. Курагино, интродукционные площадки.
II	Шушенский р-он, в 25-30 км от с. Средняя Шушь, вблизи р. Большая Шушь, обочина тропы в кедрово-пихтовом лесу.
VI	Шушенский р-он, окр. с. Средняя Шушь, опушка в разреженном кедровом лесу.
Республика Хакасия	
III	Орджоникидзевский р-он, окр. с. Орджоникидзевское, настоящий суходольный луг (антропогенно-нарушенный).
IV	Бейский р-он, окр. г. Саяногорска, вблизи ручья Майнский ключ, лесной суходольный луг.
V	Ширинский р-он, окр. с. Коммунар, настоящий суходольный луг.

Результаты и обсуждение

Биохимические исследования показали, что надземная часть *P. vulgaris* характеризуется высоким содержанием танинов, сапонинов, флавонолов. Учитывая лекарственные свойства этого растения, используемые в народной медицине, можно предположить, что танины, большей частью содержащиеся в листьях (до 35,11%), будут проявлять активность при болезнях кожи и ротовой полости [7]. Применение настоев и отваров травы *P. vulgaris* в качестве отхаркивающего средства при заболеваниях верхних дыхательных путей и бронхов [7] может быть связано со значительным содержанием сапонинов в листьях и соцветиях (до 36,11%). Гипотензивное действие [4] отчасти будет обеспечиваться флавонолами (до 3,92% в листьях) (табл. 2).

Анализируя содержание БАВ в разные фенологические фазы развития, следует отметить, что содержание катехинов в надземной части остается постоянным. Количество флавонолов и танинов увеличивается в период бутонизации и достигает максимума к началу цветения. Максимальные значения по содержанию сапонинов отмечены в фазу бутонизации, далее происходит незначительное снижение и сохранение таких значений до периода массового цветения.

Наиболее богаты исследуемыми БАВ листья *P. vulgaris*. В меньшем количестве они содержатся в соцветиях и стеблях. По содержанию протопектинов исследуемые органы растения практически не отличаются. Следует отметить особенность соотношения в содержании водорастворимой формы

Содержание биологически активных веществ в *Prunella vulgaris*, %

№	Фаза развития	Орган	Катехины	Флавонолы	Танины	Пектины	Протопектины	Сапонины	Каротиноиды*	
I	вегетация (08.09.2013)	листья	0,06	0,61	17,95	2,33	5,46	22,29	159,35	
		стебли	0,02	0,38	9,65	0,96	7,87	30,03	23,91	
	бутонизация (22.06.2013)	соцветия	0,03	0,87	22,88	1,46	7,41	14,78	30,77	
		листья	0,04	1,07	25,40	2,49	5,36	16,81	86,66	
	начало цветения (01.07.2013)	стебли	0,02	0,20	5,17	0,81	5,83	13,75	7,70	
		соцветия	0,04	0,88	23,95	1,32	6,34	21,91	17,67	
		листья	0,06	1,19	24,40	2,73	6,25	25,96	84,30	
	начало цветения (07.07.2013)	стебли	0,03	0,39	5,89	0,82	8,60	14,61	0,79	
		соцветия	0,04	1,78	25,09	1,03	8,44	16,57	14,59	
		листья	0,06	2,22	22,17	2,33	6,28	24,86	70,07	
	массовое цветение (15.07.2013)	стебли	0,02	0,60	5,19	0,71	4,29	15,92	3,70	
		соцветия	0,04	1,03	12,54	0,90	7,14	10,33	15,95	
		листья	0,06	2,41	21,15	2,18	7,10	17,22	82,22	
	диссеминация (04.08.2013)	стебли	0,03	0,41	4,40	0,49	6,03	11,45	2,66	
		соцветия	0,03	0,37	1,71	0,61	7,36	5,37	4,85	
		листья	0,06	1,84	23,35	1,48	5,09	11,70	106,91	
	II	бутонизация (06.07.2013)	стебли	0,02	0,06	4,27	0,33	4,46	3,10	9,17
			соцветия	0,03	1,09	25,91	0,68	3,92	24,38	53,00
листья			0,06	3,33	27,97	1,20	5,56	36,11	42,79	
начало цветения (06.07.2013)		стебли	0,03	0,44	4,89	0,93	2,45	19,52	4,31	
		соцветия	0,03	1,84	26,46	0,87	5,93	11,05	20,33	
		листья	0,04	3,68	29,77	1,15	7,59	32,99	46,73	
III	массовое цветение (19.07.2013)	стебли	0,02	0,71	8,28	0,76	6,18	20,59	5,36	
		соцветия	0,04	0,87	20,43	0,86	8,82	9,70	23,18	
		листья	0,06	2,15	29,80	0,98	7,32	17,95	76,97	
IV	массовое цветение (20.07.2013)	стебли	0,03	0,66	10,84	0,45	8,21	14,45	3,45	
		соцветия	0,04	0,86	18,03	1,47	10,05	10,53	21,22	
		листья	0,06	1,11	28,92	1,24	7,44	15,79	89,67	
V	массовое цветение (20.07.2013)	стебли	0,02	0,41	8,82	0,37	6,50	13,81	7,58	
		соцветия	0,04	1,43	21,91	0,79	8,35	8,47	25,16	
		листья	0,06	3,92	35,11	1,49	10,12	21,91	107,02	
VI	диссеминация (28.08.2013)	стебли	0,03	0,88	9,16	0,45	7,32	13,51	10,40	
		соцветия	0,03	0,09	1,96	0,61	7,91	0,67	7,35	
		листья	0,06	1,06	26,05	0,71	8,16	19,42	196,62	
		стебли	0,02	0,22	6,10	0,23	5,67	6,79	9,35	

Примечание: * содержание каротиноидов (мг%).

пектиновых веществ и протопектина. Количество пектина в среднем в 8 раз превышает количество протопектина. Эта разница возрастает для соцветий и стеблей и уменьшается для листьев. В период диссеминации в соцветиях резко уменьшается содержание флавонолов (до 0,09%), дубильных веществ (1,71%), пектинов (0,61%), сапонинов (0,67%) и каротиноидов (7,35%), в стеблях – флавонолов (0,06%), пектинов (0,23%) и сапонинов (до 3,10%). Для листьев четкой зависимости содержания БАВ от фенологической фазы развития не отмечается, за исключением каротиноидов, количество которых заметно возрастает в период диссеминации (до 196,62%).

Средние значения содержания БАВ сырья *P. vulgaris*, полученного в условиях интродукции и из мест естественного произрастания, имеют некоторые отличия. В фазу бутонизации и начала цветения содержание флавонолов более чем в два раза выше в естественных условиях (до 3,68% в листьях) и несколько выше содержание сапонинов (до 36,11% в листьях) и танинов (до 29,77% в листьях). В период массового цветения содержание флавонолов в природных и интродуцированных растениях выравнивается. В период диссемина-

ции в соцветиях и листьях растений естественных мест произрастания в два раза выше содержание каротиноидов. При выращивании *P. vulgaris* в условиях интродукции наблюдается увеличение содержания пектинов (до 2,73%) в листьях и соцветиях на протяжении всех фаз развития. Неизменные значения содержания катехинов свидетельствуют о стабильности их накопления растениями *P. vulgaris*.

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что максимальное накопление большинства исследованных БАВ происходит в фазу начала цветения. Однако высокие значения содержания биологически активных веществ наблюдаются с периода бутонизации до фазы массового цветения включительно. Следовательно, сырье *P. vulgaris*, собранное в эти фенофазы, может быть использовано в качестве лекарственного. Максимальное содержание БАВ в наземной части *P. vulgaris* отмечается в листьях и соцветиях. Значительных отличий в количественном содержании сумм БАВ сырья из разных местообитаний природных популяций не установлено. При выращивании *P. vulgaris* в условиях интродукции наблюдается увеличение содержания пектинов.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеева Л.И., Болотник Е.В. Розмариновая кислота и антиоксидантная активность *Prunella vulgaris* L. (Lamiaceae) // Растительный мир Азиатской России. – 2013. – №1. – С.121-125.
- Беликов В.В., Шрайбер М.С. Методы анализа флавоноидных соединений // Фармация. – 1970. – №1. – С.66-72.
- Водолазова С.В., Мяделец М.А., Карпова М.Р., Саранчина Ю.В. Антимикробная активность эфирных масел и водных извлечений из лекарственных растений Хакасии // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26. №2. Вып. 2. – С.54-58.
- Дикорастущие полезные растения России / Под ред. А.Л. Буданцева, Е.Е. Лесновской. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
- Киселева А.В., Волхонская Т.А., Киселев В.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений Южной Сибири. – Новосибирск: Наука, 1991. – 136 с.
- Кукушкина Т.А., Зыков А.А., Обухова Л.А. Манжетка обыкновенная (*Alchemilla vulgaris* L.) как источник лекарственных средств // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы VII Международного съезда. – СПб., 2003. – С.64-69.
- Махов А.А. Зеленая аптека: Лекарственные растения Красноярского края. – Красноярск: Книжное изд-во, 1986. – 352 с.
- Методы биохимического исследования растений / Под ред. А.И. Ермакова. – Ленинград: Агропромиздат, 1987. – 430 с.

9. Полевой В.В., Максимова Г.Б. Методы биохимического анализа растений. – Ленинград: Изд-во Ленинград. ун-та, 1978. – 192 с.

10. Федосеева Л.М. Изучение дубильных веществ подземных и надземных вегетативных органов бадана толстолистого (*Bergenia crassifolia* (L.) Fitch.), произрастающего на Алтае // Химия растительного сырья. – 2005. – №2. – С.45-50.

11. Флора СССР / Под ред. Б.К. Шишкина – М.-Ленинград: Изд-во Академии Наук СССР, 1954. – Т. XX. – 555 с.

12. An extract of a plant belonging to the family labiatae as an active ingredient: United States Patent 5882664A. N 08/904,609; 01.08.1997 stated; published on 16.03.1999.

13. Dmitruk S.Ye. Methodological principles of search and development of natural antifungal preparations // Book Abstr. Int. Conf. "Med. Raw Mater. and Phytoprep. Med. and Agr." – Karaganda, 1999. – P.117-188.

14. Fang X., Chang R.C., Yuen W.H., Zee S.Y. Immune

modulatory effects of *Prunella vulgaris* L. // Int. j. mol. med. – 2005. – Vol. 15. №3. – P.491-496.

15. Škottová N., Kazdová L., Oliyarnyk O., et al. Phenolics-rich extracts from *Silybum marianum* and *Prunella vulgaris* reduce a high-sucrose diet induced oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rats // Pharmacol Res. – 2004. – Vol. 50. №2. – P.123-130.

16. Shin T.Y., Kim Y.K., Kim H.M. Inhibition of immediate type allergic reaction by *Prunella vulgaris* in a murine model // Immunopharmacol immunotoxicol. – 2001. – Vol. 23. №3. – P.423-435.

17. Wang Hai-bo, Zhang Zhi-yu The constituents of the essential oil from three plants of *Prunella* // Chinese Pharmaceutical Journal. – 1994. – Vol. 29. №11. – C.625-653.

18. Yue Liu, Shao-Song jiang, Sui-xu Xu Advances in the study of chemical composition and biological activity *Prunella vulgaris* L. // J. Shenyang Pharm. Univ. – 2003. – Vol. 20. №1. – P.55-59.

REFERENCES

1. Alekseeva L.I., Bolotnik E.V. Rosmarinic acid and antioxidant activity of *Prunella vulgaris* L. (*Lamiaceae*) // Rastitelnij mir Aziatskoj Rossii. – 2013. – №1. – P.121-125. (in Russian)

2. Belikov V.V., Schreiber M.S. Methods of analysis of flavonoid compounds // Farmacia. – 1970. – №1. – P.66-72. (in Russian)

3. Vodolazova S.V., Myadelets M.A., Karpova M.R., Saranchina Y.V. The antimicrobial activity of essential oils and aqueous extracts from medicinal plants Khakassia // Sibirskij medicinskij jurnal (Tomsk). – 2011. – Vol. 26. №2. Is. 2. – P.54-58. (in Russian)

4. Growing wild useful plants Russia / Ed. A.L. Budantsev, E.E. Lesnovsky. – St. Petersburg: SPCFA, 2001. – 663 p. (in Russian)

5. Kiseleva A.V., Volkhonskaya T.A., Kiselev V.E. Biologically active substances of medicinal plants of South Siberia. – Novosibirsk: Nauka, 1991. – 136 p. (in Russian)

6. Kukushkina T.A., Zykov A.A., Obukhova L.A. Cuff sylvestris (*Alchemilla vulgaris* L.) as a source of medicines // Aktualnye problemy sozdania novyh lekarstvennyh preparatov prirodnoho proishojdenia: Abstr. of the VII International Congress. – St. Petersburg, 2003. – P.64-69. (in Russian)

7. Machov A.A. Green Pharmacy: Medicinal plants of the Krasnoyarsk territory. – Krasnoyarsk, 1986. – 352 p. (in Russian)

8. Methods for biochemical study of plants / Ed. A.I. Ermakov – Leningrad: Agropromizdat, 1987. – 430 p. (in Russian)

9. Polevoj V.V., Maksimova G.B. Methods of biochemical analysis of plants. – Leningrad: Leningrad University Press, 1978. – 192 p. (in Russian)

10. Fedoseyeva L.M. Study tannins underground and aboveground vegetative organs of Badan (*Bergenia crassifolia* (L.) Fitch.), which grows in the Altai // Himia rastitelnoho sirya. –

2005. – №2. – P.45-50. (in Russian)

11. Flora of the USSR / Ed. Shishkin B.K. – Moscow-Leningrad: Published by the Academy of Sciences of the USSR, 1954. – Vol. XX. – 555 p. (in Russian)

12. An extract of a plant belonging to the family labiatae as an active ingredient: United States Patent 5882664A. N 08/904,609; 01.08.1997 stated; published on 16.03.1999.

13. Dmitruk S.Ye. Methodological principles of search and development of natural antifungal preparations // Book Abstr. Int. Conf. "Med. Raw Mater. and Phytoprep. Med. and Agr." – Karaganda, 1999. – P.117-188.

14. Fang X., Chang R.C., Yuen W.H., Zee S.Y. Immune modulatory effects of *Prunella vulgaris* L. // Int. j. mol. med. – 2005. – Vol. 15. №3. – P.491-496.

15. Škottová N., Kazdová L., Oliyarnyk O., et al. Phenolics-rich extracts from *Silybum marianum* and *Prunella vulgaris* reduce a high-sucrose diet induced oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rats // Pharmacol Res. – 2004. – Vol. 50. №2. – P.123-130.

16. Shin T.Y., Kim Y.K., Kim H.M. Inhibition of immediate type allergic reaction by *Prunella vulgaris* in a murine model // Immunopharmacol immunotoxicol. – 2001. – Vol. 23. №3. – P.423-435.

17. Wang Hai-bo, Zhang Zhi-yu The constituents of the essential oil from three plants of *Prunella* // Chinese Pharmaceutical Journal. – 1994. – Vol. 29. №11. – C.625-653.

18. Yue Liu, Shao-Song jiang, Sui-xu Xu Advances in the study of chemical composition and biological activity *Prunella vulgaris* L. // J. Shenyang Pharm. Univ. – 2003. – Vol. 20. №1. – P.55-59.

Информация об авторах:

Мяделец Марина Александровна – научный сотрудник, к.б.н., 630090, Новосибирск, ул. Золотолинская, 101, лаборатория фитохимии, тел. (383) 3399814, e-mail: MarinaMyadelets@yandex.ru; Кукушкина Татьяна Абдулхайловна – старший научный сотрудник; Барсукова Ирина Николаевна – аспирант.

Information About the Authors:

Myadelets Marina Alexandrovna – PhD, 630090, Russia, Novosibirsk, Zolotodolinskaya str., 101, Laboratory of Phytochemistry, Phone (383) 3399814, e-mail: MarinaMyadelets@yandex.ru; Kukushkina Tatiana Abdulhailovna – researcher; Barsukova Irina Nikolaevna – postgraduates student.

© ГОРЯЧКИНА Е.Г., КАХЕРСКАЯ Ю.С., ФЕДОСЕЕВА Г.М. – 2014
УДК 582.688.3:547.56

СОСТАВ ФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ СЕМЕЙСТВА PYROLACEAE

Елена Геннадьевна Горячкина, Юлия Сергеевна Кахерская, Галина Михайловна Федосеева
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра фармакогнозии и ботаники, зав. – д.ф.н., проф. В.В. Миревич)

Резюме. Изучен фенольный комплекс *Pyrola rotundifolia* L. и *Orthylia secunda* L. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии позволил установить, что в исследуемых объектах содержится не менее 63 и 31 соединения фенольного характера соответственно. В присутствии свидетелей идентифицировано в листьях *P. rotundifolia* L. 11, а в траве *O. secunda* L. 9 соединений, относящихся к простым фенолам, танидам, флавоноидам и фенолкарбоновым кислотам.

Ключевые слова: фенольные соединения, *Pyrola rotundifolia* L., *Orthylia secunda* L.

COMPOSITION OF PHENOLIC COMPLEX OF REPRESENTATIVES OF PYROLACEAE FAMILY

E.G. Goryachkina, J.S. Kakherskaya, G.M. Fedoseeva
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The phenolic complex *Pyrola rotundifolia* L. and *Orthylia secunda* L. has been studied. The method of HPLC allowed to reveal that in the investigated objects not less than 63 and 31 compounds of phenolic character contain respectively. In the presence of witnesses there have been identified in the leaves of *P. rotundifolia* L. 11, and in the grass *O. secunda* L. 9 compounds belonging to the simple phenols, tannin, flavonoids and phenol carbonic acids.

Key words: Phenolic compounds, *Pyrola rotundifolia* L., *Orthylia secunda* L.

Наиболее известными представителями семейства грушанковых (*Pyrolaceae*) являются грушанка круглолистная – *Pyrola rotundifolia* L. и ортилия однобокая – *Orthylia secunda* L. На территории Восточной Сибири эти виды используются для лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы. Противовоспалительное, антимикробное, диуретическое действия препаратов этих растений обусловлены комплексом биологически активных веществ (БАВ) фенольного характера. В частности, установлено, что водные и спиртовые извлечения, полученные из листьев *P. rotundifolia* L. и из травы *O. secunda* L., содержат дубильные вещества (положительные качественные химические реакции), флавоноиды, фенолкарбонные кислоты, арбутин (положительные химические реакции и результаты бумажного хроматографирования) [3,4,5]. Детальное исследование этой группы БАВ в сравнительном аспекте, результаты которых послужат основой разработки методики количественной оценки данных соединений, является актуальной задачей.

Цель работы. Изучить комплекс фенольных соединений надземных органов *Pyrola rotundifolia* L. и *Orthylia secunda* L. с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [1].

Материалы и методы

Объектами исследования послужили листья *Pyrola rotundifolia* L. и трава *Orthylia secunda* L. Большая часть собранного сырья генеративного и виргинильного возрастного состояния, благодаря стабильности содержания в них суммы флавоноидов [2].

Место сбора – д. Галки и д. Горячие Ключи Иркутской области в 2011 году. Сырьё сушили в естественных условиях. Содержание влаги не превышало 13%.

Для установления качественного состава групп выявленных фенольных соединений применили метод ВЭЖХ, позволяющий разделить пробы на составляющие компоненты, а также провести детектирование и измерение содержания каждого компонента.

В работе использовали оборудование фирмы «GILSTON» (модель 305, производство Франции), инжектор ручной, модель Rheodyne 7125 USA. Детектирование проводили с помощью УФ-детектора «Gilstop» UV/VIS (модель 151). Полученные результаты подвергали компьютерной обработке результатов с помощью программы Мультихром для «Windows».

Условия хроматографирования: неподвижная фаза – металлическая колонка размером 4,6x250 мм ALLTIMA C8, размер частиц 5 микрон; подвижная фаза – система метанола-вода-кислота фосфорная концентрированная (40:60:0,5); скорость подачи элюента – 1 мл/мин; продолжительность – 63,85 мин; длина волны – 254 нм; температура – комнатная.

Для анализа использовали извлечения из исследуемых объектов, содержащие сумму биологически активных веществ.

Методика получения извлечения: сырьё *Pyrola rotundifolia* L. и *Orthylia secunda* L., измельченное до размера частиц 2-3 мм, помещали в колбу, заливали спиртом этиловым 60% до зеркала. Извлечение проводили на водяной бане с обратным холодильником до полного истощения сырья (контроль – бумажная хроматография). Из объединенного извлечения отгоняли спирт, водный остаток сгущали до небольшого объема, затем фильтровали. Фильтрат подвергали очистке от пигментов и смол при помощи хлороформа в делительной воронке. Очищенную водную фракцию, содержащую сумму полифенольных соединений, под-

вергали дополнительному упариванию и высушиванию.

Подготовка аналитических проб: по 0,1 г сухого извлечения помещали в колбу вместимостью 250 мл, добавляли 150 мл спирта этилового 60%, перемешивали до полного растворения, доводили спиртом до метки и фильтровали.

Параллельно готовили серию растворов сравнения (0,05%): рутин, кверцетин, лютеолин, лютеолин-7-глюкозида, геспередин, нарингенин, нарингенин-5-глюкозида, катехин, апигенин, гиперозид, арбутин, кислот – галловой, кофейной, хлорогеновой, цикориевая, феруловой.

По 20 мкл аналитических проб и растворов сравнения вводили в хроматограф и хроматографировали в вышеописанных условиях.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что наибольшим разнообразием отличается фенольный комплекс грушанки круглолистной. В аналитической пробе из надземной части *P. rotundifolia* L. на хроматограмме отмечено 63 пика, а на хроматограмме *O. secunda* L. – 31 пик, соответствующие фенольным соединениям.

Таблица 1

Идентифицированные фенольные соединения
Pyrola rotundifolia L. (ВЭЖХ)

№ п/п	Время удерживания, мин	Идентифицированы	Содержание в выделенной смеси, %
1	4,115	Коричная кислота	0,05
2	5,081	Арбутин	15,94
3	6,733	Цикориевая кислота	0,14
4	7,457	Катехин	0,09
5	9,176	Феруловая кислота	0,03
6	13,18	Лютеолин-7 глюкозид	0,10
7	14,16	Лютеолин	0,63
8	15,9	Гиперозид	0,18
9	16,51	Рутин	0,03
10	18,24	Геспередин	0,03
11	22,36	Нарингенин	0,03
12	23,53	Нарингенин-5- глюкозид	0,22
13	35,6	Кверцетин	0,05

По времени удерживания рабочих стандартных образцов (растворов сравнения) идентифицировано 9 веществ, характерных для *O. secunda* L. Методом внутренней нормализации определено, что среди выделенных компонентов наибольшую долю занимает флавоноид-агликон кверцетин – около

Таблица 2

Идентифицированные фенольные соединения
Orthylia secunda L. (ВЭЖХ)

№ п/п	Время удерживания, мин.	Идентифицированы	Содержание в выделенной смеси, %
1	5,083	Арбутин	5,93
2	5,359	Апигенин	3,03
3	7,239	Катехин	3,63
4	8,483	Кофейная кислота	7,02
5	14,45	Лютеолин	0,21
6	14,68	Гиперозид	0,35
7	18,23	Геспередин	13,03
8	21,73	Нарингенин	0,61
9	37,48	Кверцетин	23,10

ло 23,1%. В листьях *P. rotundifolia* L. выявлено 13 веществ, в сумме которых весовой процент занимает фенологликозид арбутин – до 15,94% (табл.1 и 2).

Таким образом, с помощью метода ВЭЖХ в надземных органах *P. rotundifolia* L. и в траве *O. secunda* L. идентифицированы следующие соединения: фенологликозиды – арбутин; флавоноиды-агликоны – кверцетин, апигенин, лютеолин, нарингенин; флавоноиды-гликозиды – гиперозид, гесперидин (7-О-β-рутинозид гесперидина); катехин (танин) и фенолкарбоную кислоту – кофейную.

Среди соединений, характеризующих фенольный комплекс *P. rotundifolia* L., отмечены также фенологликозид

арбутин; агликоны флавоноидов, такие как кверцетин, лютеолин, нарингенин; флавоноиды-гликозиды – лютеолин-7-глюкозид, гиперозид, рутин, гесперидин, нарингенин-5-глюкозид; таниды – катехин; а в группе фенолкарбонновых кислот значимо установлено наличие феруловой, коричной и цикориевой.

В сумме биологически активных веществ листьев *P. rotundifolia* L. установлено максимально содержание арбутина, а травы *O. secunda* L. – кверцетина. Полученные данные являются достаточным основанием использования этих соединений для перерасчета при определении количественных показателей сырья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кахерская Ю.С., Федосеева Г.М. Применение метода ВЭЖХ и спектрофотометрии в исследовании биологически активных веществ ортилии однобокой // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. научных трудов. – Пятигорск, 2006. – Вып. 61. – С.216-218.
2. Ломбоева С.С., Танхаева Л.М., Оленников Д.Н. Динамика накопления флавоноидов в надземной части ортилии однобокой (*Orthilia secunda* (L.) House) // Химия растительного

сырья. – 2008. – №3. – С.83-88.
3. Пензина Т.Н. Фармакологическая активность некоторых растений семейства грушанковых : Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Барнаул, 1999. – 24 с.
4. Телятьев В.В. Целебные клады. – Иркутск: Вост. Сиб. кн. изд-во, 1990. – С.188-189.
5. Федосеева Г.М., Минович В.М., Горячкина Е.Г. Дикорастущие лекарственные растения Восточной Сибири. – Иркутск: РИО ИГУ, 2010. – 187 с.

REFERENCES

1. Kaherskaya Y.S., Fedoseeva G.M. Application of HPLC and spectrophotometric study of biologically active substances orthilia odnobokaya // Development, research and marketing of new pharmaceuticals: sat scientific papers. – Pyatigorsk, 2006. – Vol. 61. – S.216-218. (in Russian)
2. Lomboeva S.S., Tankhaeva L.M., Olennikov D.N. Dynamics of accumulation of flavonoids in the aerial part orthilia odnobokaya (*Orthilia secunda* (L.) House) // Khimiya Rastitelnogo Syrya. – 2008. – №3. – P.83-88. (in Russian)

3. Penzina T.N. The pharmacological activity of some plants of the family grushankovyh: Author. diss. ... cand. biol. sciences. – Barnaul, 1999. – 24 p. (in Russian)
4. Telyatiev V.V. Healing treasures. – Irkutsk: Vostochno-Sibirskoe Knizhnoe izdatelstvo, 1990. – P.188-189. (in Russian)
5. Fedoseeva G.M., Mirovich V.M., Goryachkina E.G. Wild medicinal plants in Eastern Siberia. – Irkutsk: RIO ISU, 2010. – 187 p. (in Russian)

Информация об авторах

Горячкина Елена Геннадьевна – к.ф.н., доцент каф. фармакогнозии и ботаники ИГМУ, e-mail: rosforest@mail.ru;
Кахерская Юлия Сергеевна – соискатель кафедры фармакогнозии и ботаники;
Федосеева Галина Михайловна – профессор кафедры фармакогнозии и ботаники

Information About the Authors

Goryachkina Elena G. – Associate Professor at Univ. Pharmacognosy and Botany IGMU, e-mail: rosforest@mail.ru;
Kaherskaya Julia S. – chair to applicants Pharmacognosy and Botany;
Fedoseeva Galina M. – Professor of Pharmacognosy and Botany

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ГЕВОРКЯН Л.С., ГОРИН В.С., ДЗЮБИНСКАЯ Е.С., БОГУН О.Г. – 2014
УДК: 618.15.16-002.1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ГИНОФОРТ» В ТЕРАПИИ КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГИНИТА

Левон Саркисович Геворкян¹, Виктор Сергеевич Горин², Елена Сергеевна Дзюбинская¹, Ольга Геннадьевна Богун¹
(¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.В. Колбаско;
²ЗАО «Клиника женского здоровья», г.Новосибирск, гл. врач – В.В.Фетцова)

Резюме. В статье представлены результаты лечения 96 женщин репродуктивного возраста с различными формами вагинального кандидоза с применением вагинального крема «Гинофорт» (бутоконазола нитрат). Оценка эффективности препарата проведена через 7 дней и окончательная оценка через 1 месяц. Показана полная клиническая и микологическая эффективность вагинального крема, содержащего буттоконазола нитрат, при лечении вагинального кандидоза.

Ключевые слова: вагинальный кандидоз, вагинальный крем «Гинофорт».

THE EFFICIENCY OF "GINOFORT" DRUG IN THE CANDIDAVULVOVAGINITIS THERAPY

L.S. Gevorkyan¹, B.S. Gorin², E.S. Dzyubinskaya¹, O.G. Bogun¹
(¹Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Studies; ²Female clinic, Novosibirsk, Russia)

Summary. The comparative treatment results of 96 women of reproductive age with various forms of vaginal candidiasis using vaginal cream "Ginofort" are presented in the article. The evaluation of the drug efficiency has been conducted after 7 days and the final assessment – after 1 month. The complete clinical and mycological efficiency of vaginal cream "Ginofort" in the treatment of vaginal candidiasis has been shown.

Key words: vaginal candidiasis, vaginal cream "Ginofort".

Грибы рода *Candida* в симбиозе населяют слизистую оболочку влагалища у 10-30% здоровых женщин, также входят в состав нормальной микрофлоры полости рта и толстой кишки большинства здоровых людей [3,9,12]. При нарушении гомеостаза (снижении выработки секреторных иммуноглобулинов и появлении других факторов, благоприятствующих повышению численности грибов) кандидоносительство может реализоваться в развёрнутую инфекцию, вплоть до тяжёлых форм заболевания с частыми рецидивами [4,5,6,10,14].

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) – это инфекционное поражение слизистой вульвы и влагалища, вызываемое дрожжеподобными грибами рода *Candida*. За последнее десятилетие наряду с ростом заболеваемости бактериальным вагинозом, неспецифическим вагинитом, большую клиническую значимость приобрела проблема вагинального кандидоза, доля которого составляет от 26 до 45% в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы [4,8,16,18]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении КВВ, продолжается рост его заболеваемости, который отличается хроническим рецидивирующим течением, нередко связанным с нерациональным лечением [2,9,12,15,20]. Среди причин, ведущих к рецидивированию КВВ, существенная роль отводится изменению микрофлоры влагалища при длительной бесконтрольной терапии инфекционных заболеваний антибиотиками, приёме кортикостероидов и цитостатиков, ведущем к иммунодефицитным состояниям, эндокринные нарушения, беременность и т.д. [6,8,15,18,19]. В последние годы отмечается снижение чувствительности условно-патогенных микроорганизмов к антибиотиками и антимикотиками, что ведёт к поиску новых лекарственных средств, обладающих высокой противомикробной активностью [1,2,7,12,14,15,22,23]. В связи с этим, разрабатываются новые патогенетически обоснованные методы лечения вагинального кандидоза и смешанных бактериально-грибковых инфекций влагалища, в том числе и для местного применения антимикотиков.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) играет важную роль во время беременности, ведя к инфицированию матери и плода, нередко к преждевременному прерыванию беременности, антенатальному и интранатальному инфицированию, развитию гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде [4,9,13,14]. У 30-40% беременных выявляется ВВК, что связано с изменением гормонального фона, развитием физиологической иммуносупрессии, направленной на вынашивание плода, и как следствие – изменение микрофлоры влагалища. В связи с высокой частотой ВВК у беременных большое значение имеет эффективное лечение, так как нарушения отделе генитального тракта выполняют роль резервуара значительного количества потенциально патогенных микроорганизмов.

В настоящее время, для лечения ВВК имеется большой спектр высокоэффективных препаратов для интравагинального применения. Известно, что эти препараты, обладая рядом достоинств, не действуют на резервуар грибов, в связи с чем в настоящее время применяются антимикотические препараты системного действия, позволяющие за короткий срок достичь высокого терапевтического эффекта [1,2,10,14,16,21,22,23]. Однако, в последние годы значительно увеличилось число смешанных кандидозных вульвовагинитов, протекающих со стертой клинической картиной и атипично. В этих случаях, возбудителем заболевания является, как правило, не *C. albicans*, а другие грибы. Это и побуждает к поиску новых высокоэффективных антимикотических препаратов [1,14,17,20,21,23].

Гинофорт (бутоконазола нитрат) – это 2% вагинальный крем, средство для местного лечения КВВ, обладающее широ-

ким спектром противогрибковой активности. Бутоконазола нитрат обладает биоадгезивными свойствами, позволяющими вылечить КВВ одной дозой, быстро купировать симптомы заболевания, использовать лекарственное средство в любое время суток, предотвратить вытекание препарата, не оставляя следов на одежде. При создании препарата была использована технология длительного и постепенного высвобождения действующего вещества VagiSite, позволяющая частицам эмульсии, содержащим активное вещество, постепенно освобождаются через оболочку препарата, длительно удерживаться на поверхности слизистой оболочки влагалища в виде соприкасающейся плёнки и высвобождать активное вещество в течение нескольких дней [1,21,22]. Выявлено, что активное вещество крема (бутоконазола нитрат) выделяется длительно – до 4,2 дня [21,31].

При изучении активности четырех антифунгальных препаратов – бутоконазола, клотримазола, кетоконазола и миконазола *in vitro* было выявлено, что минимальная подавляющая концентрация (МПК) через 48 ч в отношении *C. albicans* составляет 0,01 мкг/мл. Такой же активностью в отношении *C. albicans* обладает клотримазол. МПК у миконазола в отношении *C. albicans* составляет 0,1 мкг/мл, т.е. данная МПК в десять раз ниже чем у бутоконазола [1,16,22]. Максимальное количество кетоконазола, необходимого для достижения лечебного эффекта, составляет 1,56 мкг/мл. Таким образом, бутоконазол обладает максимальной активностью по сравнению с изученными антифунгальными препаратами [22]. При изучении антифунгального действия бутоконазола в отношении *C. glabrata* и *C. parapsilosis* выявлено, что МПК, необходимая для достижения лечебного эффекта, также будет минимальна и составляет 0,01 мкг/мл [1, 22]. У других антифунгальных препаратов – клотримазол, кетоконазол, миконазол – МПК в отношении *C. glabrata*, *C. parapsilosis* также в 10 и более раз ниже, чем у бутоконазола [14, 22]. Таким образом, среди вышеперечисленных имидазолов, бутоконазол обладает наивысшей активностью против исследованных штаммов грибов.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии вагинальным кремом «Гинофорт» («Гедон Рихтер», Венгрия) у пациенток с различными формами вагинального кандидоза при его лечении.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2012-2013 гг. на базе ЗАО «Клиника женского здоровья» (г. Новосибирск).

Проведено клинико-лабораторное обследование 96 женщин в возрасте от 18 до 38 лет (средний возраст составил 26,5±1,2 года), обратившихся в клинику для лечения по поводу различных форм вагинального кандидоза [9]. Среди обратившихся у 68 пациенток выявлен острый вагинальный кандидоз. У остальных 28 пациенток выявлен вагинальный кандидоз или смешанная бактериально-грибковая инфекция влагалища. Диагноз ВВК основывался на данных анамнеза и клинического обследования. Лабораторное обследование проводилось в ООО «Лабораторная диагностика». Всем пациенткам до и после лечения проводили бактериоскопическое исследование вагинального секрета. Состояние микроценоза влагалища при микроскопии вагинального мазка оценивали по следующим параметрам: общая микробная обсемененность, преобладание (или отсутствие) тех или иных бактериальных морфотипов, наличие или отсутствие воспалительной реакции, критерием которой являлось количество лейкоцитов в поле зрения, наличие дрожжевых клеток, blastospore, нитей мицелия, присутствие «ключевых» клеток.

Для детального исследования микробиотипов в целом

проводили бактериологическое исследование вагинального отделяемого. Для забора вагинального секрета использовали специальные стандартизированные по объёму (0,1 мл) ложки Фолькмана. После забора вагинального отделяемого (0,1 мл) добавляли 0,9 мл изотонического раствора хлорида натрия, получая при этом десятикратное разведение исходного материала, из которого в дальнейшем проводили посев на питательные среды [5]. Для оценки обсемененности проводили подсчёт выросших колоний микроорганизмов на чашке Петри. Степень обсемененности материала выражали в количестве колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл. Идентификацию выделенных бактериальных культур проводили на основании изучения морфологических, тинкториальных, биохимических и антигенных свойств микроорганизмов.

При бактериологическом исследовании выявлено, что у 68 (70,8%) пациенток возбудителем ВВК является *C. albicans*, у 14 (14,6%) – высевалась *C. glabrata* и у остальных 7 женщин высевались другие виды грибов.

При бактериально-грибковой инфекции влагалища кроме определения в высоком титре грибов *Candida* выявляли и другие условно-патогенные микроорганизмы, преимущественно аэробные и факультативно анаэробные бактерии рода *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*. При смешанной бактериально-грибковой инфекции влагалища определяли видовой состав микроценоза, степень выраженности лейкоцитарной реакции, наличие мицелия, бластоспор и дрожжевых клеток.

Таким образом, диагноз был верифицирован при клиническом обследовании и подтверждён микроскопическими и культуральными методами исследования возбудителя на питательных средах и обнаружения в бактериальном посеве роста грибов рода *Candida* в количестве более 10^4 КОЕ/мл. Критериями исключения были: острые или хронические заболевания органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путём (ИППП) и другие заболевания, требующие применения системной антибиотикотерапии.

У всех пациенток при гинекологическом осмотре оценивали состояние наружных и внутренних половых органов, характер выделений, их количество, цвет и консистенцию. С целью исключения ИППП пациентки обследованы для исключения сифилиса, гонореи, ВИЧ-инфекции, хламидиоза (реакция Вассермана, ВИЧ, ИФА на хламидии).

Симптомами КВВ, отмечавшимися при каждом клиническом обследовании пациенток, являлись обильные или умеренные густые творожистые выделения из половых путей, зуд в области вульвы, гиперемия или отёк, высыпания в области везикул на коже и слизистых оболочках вульвы и влагалища.

Результаты и обсуждение

При первичном обследовании у всех 96 (100%) женщин отмечались жалобы на обильные или умеренные бели, характер и количество белей были от умеренных до обильных. Умеренные бели имели 68 (70,8%) пациенток, 12 (12,5%) пациенток имели обильные бели и у остальных 16 (16,7%) пациенток бели были незначительными. Умеренный зуд, жжение, гиперемия, раздражение наружных половых органов имели 26 (27,1%) пациенток, значительно выраженные данные симптомы – у 4 (4,1%) пациенток и незначительно выраженные симптомы имели 28 (58,3%) пациенток.

У 70 (72,9%) пациенток длительность заболевания была до 1 года. У 24 (25,0%) пациенток отмечался рецидивирующий ВВК с частотой обострения от 3 до 4 раз в год. И лишь у 8 (8,3%) женщин ВВК возник впервые. Среди провоцирующих факторов заболевания на первом месте стоит смена полового партнера – 44 (45,8%), использование барьерных методов контрацепции – 30 (31,2%) и у 22 (22,9%) приём антибиотиков. Более половины пациенток ранее получали лечение по поводу вагинального кандидоза, при этом в лечении были использованы следующие препараты: флуконазол, клотримазол, кетоконазол, вагинальные свечи с нистатином, тержидан, местно левориновая мазь и т.д.

Менструальный цикл был регулярным у 92 (95,8%) женщин и нерегулярным вследствие дисфункции яичников – у 4 (4,2%). Более половины женщин – 52 (54,2%), обратившихся по поводу кандидозного вульво-вагинита, были повторные

ременными и повторнородящими. Однако, среди обратившихся пациенток 72 (75,0%) имели в анамнезе один и более абортов.

После установления диагноза все пациентки получали лечение бутокопазола нитрат местно в виде введения одного аппликатора (5 г) крема, вводимого в любое время суток во влагалище. Ввиду того, что крем содержит минеральное масло, обладающее повреждающим действием на изделия из латекса или резины, рекомендовали не пользоваться презервативами и внутривлагалищными диафрагмами в течение 72 часов.

Оценка эффективности проводимой терапии проводилась через 7 дней. При этом выясняли динамику жалоб пациентки, состояние наружных половых органов и слизистой оболочки влагалища, изменение характера выделений. Наряду с общеклиническим и гинекологическим исследованием проводили микроскопическое исследование влагалищного отделяемого.

Окончательная оценка эффективности проведенной терапии – через 1 месяц, с оценкой характера жалоб пациентки, данных гинекологического осмотра (состояние слизистой оболочки влагалища, наличие или отсутствие выделений). При контрольном осмотре проводился забор вагинального отделяемого для микроскопического и бактериологического исследования.

Полная клиническая и микологическая эффективность лечения устанавливалась в случае отсутствия субъективных и объективных клинических симптомов, отрицательных результатов микроскопического и культурального исследования вагинального отделяемого. При развитии рецидива заболевания диагноз подтверждали наличием субъективных или объективных симптомов вагинального кандидоза и при наличии положительных результатов микроскопического и культурального исследования вагинального отделяемого через 1 месяц после проведенного лечения.

При микроскопическом и культуральном исследовании вагинального отделяемого через 7 дней после проведенного лечения дрожжеподобные грибы обнаружены лишь у 2-х (2,1%) пациенток.

Аллергических реакций и побочных эффектов при проведении лечения не отмечено ни у одной пациентки.

При осмотре через неделю у всех пациенток наружные половые органы были физиологической окраски. У 86 (89,6%) пациенток жалоб не было, однако, у 10 (10,4%) пациенток сохранялись жалобы на незначительный дискомфорт во влагалище. Выделения из влагалища у 88 (91,7%) пациенток стали слизистыми, в незначительном количестве и у остальных женщин – молочно-слизистые, без запаха, в большом количестве.

При микроскопии влагалищного отделяемого у 90 (93,8%) пациенток нитей мицелия не обнаружено, лейкоцитарная реакция была не выражена, у остальных 6 (6,2%) пациенток при отсутствии лейкоцитарной реакции были выявлены единичные споры грибов, что расценено как кандиданосительство, что потребовало назначения системных антимикотиков в более длительном режиме (флуконазол по 150 мг через 72 часа) [5,10,11].

При оценке эффективности проведенного лечения через 1 месяц у всех пациенток наблюдали клиническое выздоровление и только у 2 (2,1%) пациенток при культуральном исследовании выявлены дрожжеподобные грибы в незначительном количестве ($5 \cdot 10^3$ КОЕ/мл), что расценено как кандиданосительство.

Полное клиническое излечение и микологическая санация у пациенток с КВВ отмечена у 93,8% пациенток после обследования через неделю. В последующем, через 1 месяц ввиду выявления у одной пациентки грибов в незначительном количестве, также потребовалось проведение антимикотической терапии с последующим лабораторным контролем.

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие грибов при лабораторном исследовании через 1 месяц, у 16 (16,7%) пациенток сохранялись обильные выделения из влагалища и незначительный дискомфорт. Данные жалобы потребовали назначения эубиотиков длительностью до 2-4 недель.

Таким образом, проведенные исследования показали, что «Гинофорт» (бутоконазола нитрат, 2% крем) является эффективным и безопасным средством для лечения острого кандидозного вульвовагинита. При применении бутоконазола ни-

трата достигается быстрый клинический эффект, что говорит о высокой клинической эффективности препарата. Наряду с этим, при применении вагинального крема не отмечено

каких-либо побочных эффектов. Всё вышеизложенное позволяет рекомендовать бутаконазола нитрат для лечения острого КВВ при лечении пациенток с различными формами ВВК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов А.В., Клишко Н.Н., Кречикова О.И. и др. In vitro активность флуконазола и вориконазола в отношении более 10 000 штаммов дрожжей: результаты 5-летнего проспективного исследования ARTEMISK DISK в России. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10. №4. – С.345-354.
2. Клишко Н.Н. Диагностика и лечение оппортунистических микозов: учебное пособие. – СПб., 2008. – 197 с.
3. Клинические рекомендации по ведению больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями. – М.: Деловой экспресс, 2012. – С.79-85.
4. Липова Е.В. Урогенитальный кандидоз женщин: проблемы и пути решения // Гинекология. – 2008. – Т. 10. №5. – С.35-38.
5. Малова И.О., Кузнецова Ю.А., Коган Г.Ю. Клинико-диагностические вопросы при урогенитальном кандидозе и задачи современных лабораторных методов: взгляд практикующего врача // Справочник заведующего КДЛ. – 2012. – №1. – С.23-28.
6. Малова И.О., Кузнецова Ю.А., Коган Г.Ю., Карноухова О.Г. Микробиологическая характеристика хронического рецидивирующего урогенитального кандидоза в сочетании с кандидозом кишечника // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 108. №1. – С.91-94.
7. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М., Карапетыан Т.Э. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам // Акушерство и гинекология. – 2009. – №4. – С.44-46.
8. Манухин И.Б., Захарова Т.Л., Архипенко Н.И. Диагностика и лечение кандидозного вульвовагинита: учебное пособие для врачей. – М., 2009. – 54 с.
9. Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков: Учебное пособие. – СПб.: СПбМАПО, 2009. – 58 с.
10. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий в акушерско-гинекологической практике // Status Praesens. – 2011. – Т. 1. №4. – С.56-61.
11. Плахова К.И., Гомберг М.А., Атрошкина М.Е. и др. Использование методов генодиагностики для идентификации микробного состава влагалищного содержимого у пациенток с жалобами на выделения из влагалища // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – №6. – С.26-31.
12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М., 2007. – 482 с.

13. Серов В.Н. Рациональная терапия влагалищной инфекции // Гинекология. – 2005. – Т. 7. №2. – С.178-182.
14. Серова О.Ф., Туманова В.А., Зароченева Н.В., Меньшикова Н.С. Острый вульвовагинальный кандидоз. Современный взгляд на проблему, инновации в лечении // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – №1. – С.60-62.
15. Хамаганова И.В., Карамова А.Э., Кальменсон В.В. Резистентность к противогрибковым препаратам: решение проблемы: учебно-метод. пособие. – М., 2006. – 20 с.
16. Cross E.W., Park S., Perlin D.S. Cross-Resistance of clinical isolated of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to over-the-counter azoles used in the treatment of vaginitis // Microb. Drug Resist. – 2000. – №6(2). – P.155-161.
17. Ferwerda B., Ferwerda G., Plantiga T., et al. Human Dectin-1 Deficiency Causes Mucocutaneous Fungal Infections // Abstracts 48 th Annual Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – Washington, 2008. – 658 p.
18. Jilek P., Spasek J. Factors associated with recurrent vulvovaginal candidiasis dietary intake, clotting, sexual activities, personal hygiene, antibiotic use and allergies // 3rd Trends In Medical Mycology. – Turin, 2004. – P.99.
19. Pappas P.G. Clinical practice Guidelines for the management of Candidiasis: 2009 update by the infectious Diseases Society of America // Clin. Infectious Diseases. – 2009. – №8. – P.503-535.
20. Patel D.A., Gillespie B., Soper J.D., et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 190. – P.644-653.
21. Pitsouni E., Lavazzo C., Falagas I. Intracozazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of randomised controlled trials // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 198. №2. – P.152-160.
22. Seidman L.S., Skokos C.K. An evaluation of butoconazole nitrate 2% site release vaginal cream (Gynazole-1) compared to fluconazole 150 mg (Diflucan) in the time to relief of symptoms in patient with vulvovaginal candidiasis // Infect. Diseases Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 13. №4. – P.197-206.
23. Spear G.T., Zariffard M.R., Cohen M.H., Sha B.E. Vaginal IL-8 levels are positively associated with *Candida albicans* and inversely with lactoacills in HIV-infected women // J. Reprod. Immunol. – 2008. – Vol. 78. №1. – P.76-79.

REFERENCES

1. Veselov A.V., Klimko N.N., Kretchikova O.I., et al. In Vitro Activity of Fluconazole and Voriconazole Against More Than 10000 Yeast Strains: Results of 5years Prospective ARTEMISK Disk Study in Russia. // Klinicheskaya Mikrobiologiya I Antimikrobnaya Khimioterapiya. – 2008. – Vol. 10. №4. – P.345-354. (in Russian)
2. Klymko N.N. Diagnosis and treatment of opportunistic fungal infections: a tutorial. – St. Petersburg, 2008. – 197 p. (in Russian)
3. Clinical practice guidelines for the management of patients with infections, sexually transmitted infections and reproductive tract infections. – Moscow: Delovoj Express, 2012. – P.79-85. (in Russian)
4. Lipova E.V. Urogenital candidiasis women: problems and solutions // Ginekologiya. – 2008. – Vol. 10. №5. – P.35-38. (in Russian)
5. Malova I.O., Kuznetsov Y.A., Kogan G.Y. Clinical diagnostic questions urogenital candidiasis and objectives of modern laboratory methods: a view of the practitioner // Spravochnik zavedujushego KDL. – 2012. – №1. – P.23-28. (in Russian)
6. Malova I.O., Kuznetcova I.A., Kogan G.I., Karnoukhova O.G. Microbial characteristics of chronic recurrent urogenital candidiasis in combination with intestinal candidiasis // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2012. – Vol. 108. №1. – P.91-94. (in Russian)
7. Malbakhova Ye.T., Arzumanyan V.G., Komissarova L.M.,

8. Karapetyan T.Ye. Vulvovaginal candidiasis: Species diversity and sensitivity to antimycotic agents // Akusherstvo i ginekologia. – 2009. – №4. – P.44-46. (in Russian)
9. Manuhin I.B., Zaharova T.L., Arhipenko N.I. Diagnosis and treatment of candidal vulvovaginitis: teaching guide for medical officers. – Moscow, 2009. – 54 p. (in Russian)
10. Mirzabalaeva A.K., Klimko N.N. Diagnosis and treatment of genital candidiasis of women, girls and teenagers: Teaching guide. – St. Petersburg: St. Petersburg MAPO, 2009. – 58 p. (in Russian)
11. Mirzabalaeva A.K. Genitals candidiasis in obstetric-gynecologic practice // Status Praesens. – 2011. – Vol. 1. №4. – P.56-61. (in Russian)
12. Plahova K.I., Gomberg M.A., Atroshkina M.Ye., et al. Application of gene diagnostics methods for identification of microbial composition of vaginal contents of patients with vaginal discharge complaints // Vestnik dermatologii i venerologii. – 2007. – №6. – P.26-31. (in Russian)
13. Antiinfectious chemotherapy practice guidelines / Ed. L.S. Strachunskiy, Yu.B. Belousov, S.N. Kozlov. – Moscow, 2007. – 482 p. (in Russian)
14. Serov V.N. Balanced therapy of vaginal infection // Ginekologiya. – 2005. – Vol. 7. №2. – P.178-182. (in Russian)
15. Serova O.F., Tumanova V.A., Zarocheva N.V., Mentshikova N.S. Acute vulvovaginal candidiasis. Modern

approach to the problem, innovation in the treatment // Rossiyskiyvestnikakushera-ginekologa. – 2007. – №1. – P.60-62. (in Russian)

15. *Hamaganova I.V., Karamova A.E., Kalmenson V.V.* Resistance to antifungal drugs: problem solution: study guide. – Moscow, 2006. – 20 p. (in Russian)

16. *Cross E.W., Park S., Perlin D.S.* Cross-Resistance of clinical isolated of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to over-the-counter azoles used in the treatment of vaginitis // *Microb. Drug. Resist.* – 2000. – №6(2). – P.155-161.

17. *Ferwerda B., Ferwerda G., Plantiga T., et al.* Human Dectin-1 Deficiency Causes Mucocutaneous Fungal Infections // Abstracts 48 th Annual Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – Washington, 2008. – 658 p.

18. *Jilek P., Spasek J.* Factors associated with recurrent vulvovaginal candidiasis dietary intake, clotting, sexual activities, personal hygiene, antibiotic use and allergies // 3rd Trends In Medical Mycology. – Turin, 2004. – P.99.

19. *Pappas P.G.* Clinical practice Guidelines for the management of Candidiasis: 2009 update by the infectious

Diseases Society of America // *Clin. Infectious Diseases.* – 2009. – №8. – P.503-535.

20. *Patel D.A., Gillespie B., Soper J.D., et al.* Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 190. – P.644-653.

21. *Pitsouni E., Lavazzo C., Falagas I.* Intracozazole vs fluconazole for the treatment of uncomplicated acute vaginal and vulvovaginal candidiasis in nonpregnant women: a metaanalysis of random-controlled trials // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198. №2. – P.152-160.

22. *Seidman L.S., Skokos C.K.* An evaluation of butoconazole nitrate 2% site release vaginal cream (Gynazole-1) compared to fluconazole 150 mg (Diflucan) in the time to relief of symptoms in patient with vulvovaginal candidiasis // *Infect. Diseases Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 13. №4. – P.197-206.

23. *Spear G.T., Zariffard M.R., Cohen M.H., Sha B.E.* Vaginal IL-8 levels are positively associated with *Candida albicans* and inversely with lactoacids in HIV-infected women // *J. Reprod. Immunol.* – 2008. – Vol. 78. №1. – P.76-79.

Информация об авторах:

Горин Виктор Сергеевич – д.м.н., профессор, заместитель главного врача, 630075 г.Новосибирск, ул. Народная 9/2 Клиника женского здоровья, тел. (383) 2763520, e-mail: docgorin@mail.ru; Геворкян Левон Саркисович – врач акушер-гинеколог, ординатор кафедры акушерства и гинекологии; Дзюбинская Елена Сергеевна – врач акушер-гинеколог, ординатор кафедры акушерства и гинекологии; Богун Ольга Геннадьевна – врач акушер-гинеколог, ординатор кафедры акушерства и гинекологии.

Information About the Authors:

Gorin Victor S. – PhD, MD, professor, deputy chief physician, 630075 Novosibirsk, Narodnaya str., 9/2 Women's Health Clinic, tel. (383) 2763520, e-mail: docgorin@mail.ru; Levon Gevorgyan Sarkisovich – obstetrician-gynecologist, resident of obstetrics and gynecology; Dzyubinskaya Elena – obstetrician-gynecologist, resident of obstetrics and gynecology; Bohun Olga G. – doctor obstetrician, resident of obstetrics and gynecology.

© ЯКУБОВИЧ А.И., ЦЫРЕНОВА С.А., ФИЛИППОВА А.И., ШАБЕЛЬСКАЯ В.В. – 2014
УДК: 615.065

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЛАЙЕЛЛА У БОЛЬНОЙ, СТРАДАЮЩЕЙ ПСОРИАЗОМ

Андрей Игоревич Якубович¹, Светлана Андреевна Цыренова¹,
Анастасия Игоревна Филиппова¹, Виктория Викторовна Шабельская²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии, зав. – д.м.н., проф. А.И. Якубович, Клиники, гл. врач – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров; ²Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра дерматовенерологии, зав. – к.м.н., доц. В.Н. Терещенко)

Резюме. Лекарственная полипрагмазия является потенциально опасной для жизни пациента. В результате одномоментного (нередко необоснованного) назначения множества лекарственных средств создаются условия для взаимодействия не только исходных веществ, но и их метаболитов. В итоге возникают высокоаллергенные комплексы и конъюгаты. Одной из самых тяжелых аллергических реакций (после анафилактического шока) является синдром Лайелла. Представлено клиническое наблюдение развития токсического эпидермального некролиза у больной, страдающей псориазом. Синдром Лайелла возник на фоне полипрагмазии (хофитол, цетрин, берроко плюс, парацетамол, хондроитин). На момент возникновения и лечения токсического эпидермального некролиза клинические проявления псориаза находились в стадии ремиссии. Через 2 нед., после успешно проведенной терапии токсического эпидермального некролиза, у больной возникло обострение псориаза. Синдром Лайелла явился триггерным фактором.

Ключевые слова: синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), распространенный псориаз, полипрагмазия.

A CLINICAL CASE OF DEVELOPMENT OF THE SYNDROME OF LAYELL IN THE PATIENT-WOMAN SUFFERING FROM PSORIASIS

A.I. Yakubovich¹, S.A. Tsyrenova¹, A.I. Filippova¹, V.V. Shabelskaya²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Chita State Medical Academy, Russia)

Summary. The medicinal polypragmasy is potentially life-threatening for a patient. As a result of the simultaneous (quite often unreasonable) prescription of many medicines the conditions for interaction not only initial substances, but also their metabolites are created. As a result high-allergenic complexes and conjugates may arise. One of the most severe allergic reactions (after anaphylactic shock) is Lyell's syndrome. The clinical observation of toxic epidermal necrolysis in patients suffering from psoriasis has been presented. Lyell's syndrome arose against a polypragmasy (hofitol, tsetrin, berroko plus paracetamol, chondroitin). At the time of occurrence and treatment of toxic epidermal necrolysis clinical manifestations of psoriasis were in a remission stage. In 2 weeks after successful treatment of toxic epidermal necrolysis, the patient appeared exacerbation of psoriasis. Lyell's syndrome was a trigger factor.

Key words: Lyell's syndrome (toxic epidermal necrolysis), psoriasis, polypragmasy.

Широкий спектр терапевтических средств, используемых для лечения, одномоментно, нередко необоснованное, назна-

чение больному нескольких лекарственных веществ (полипрагмазия), увеличивает возможность возникновения различных нежелательных (адверсивных) реакций. Осложнения фармакотерапии отмечаются у 6-30% больных, находящихся в стационарах России [4], а в США – у 15-30% [10]. Из 13 238 случаев побочных реакций на лекарства аллергические встречались в 9406 (71,05%) случаев [2]. Около 5% людей имеют аллергию к одному или нескольким препаратам [4].

Одним из редких, но очень тяжелых лекарственных осложнений является синдром Лайелла (СЛ) или токсический эпидермальный некролиз [3].

Частота СЛ ежегодно составляет 0,4-1,2 случая на 1 млн населения. У людей в возрасте от 20 до 64 лет СЛ встречается с частотой 1,8 случаев на 1 млн человек, а в возрасте до 20 лет и после 65 лет уровень заболеваемости возрастает и составляет 7-9 человек на 1 млн. Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины [7].

СЛ является тяжелым по течению, прогнозу для жизни и здоровью заболеванием.

Показатели смертности при СЛ колеблются от 17 до 36%, при этом некоторые исследователи указывают на возможность повышения фатальных исходов до 70%. Летальный исход обычно наступает в связи с развитием сердечно-сосудистой и/или острой почечной недостаточности, а также септических осложнений [8,9,11].

Описан случай трансформации распространенного вульгарного псориаза в пустулезный псориаз Цумбуша с последующим развитием токсикодермии Лайелла в результате одновременного применения нестероидного противовоспалительного препарата мелоксикам и противоревматического препарата лефлуномид в комбинации с анальгином (в составе литической смеси) [7].

Приводим наше клиническое наблюдение развития СЛ у больной псориазом.

Больная Х., 31 год, находилась на лечении в дерматологическом отделении факультетских клиник Иркутского государственного медицинского университета (ИГМУ) с 5 по 19 апреля 2013 г. Больна псориазом в течение 20 лет, с ежегодными обострениями кожного процесса 1-2 раза в год. Последнее обострение в мае 2012 г. По поводу обострений псориаза регулярно проходила стационарное лечение.

Больная с января 2013 г. самостоятельно с целью профилактики обострения псориаза принимала: комплекс витаминов «берокка плюс», цетрин, хондитол, хондроитин; наружно наносила на дежурные бляшки мазь нафтадерм и крем акридерм СК.

28.03.2013 без видимых причин, на тыльной поверхности кистей появились зудящие высыпания в виде пузырьков. Активность процесса быстро нарастала: появилась эритема в виде «ожерелья» в области шеи, слабость, недомогание, повышение температуры тела до 38,7°C. По поводу симптомов интоксикации больная в течение 3 дней самостоятельно принимала парацетамол, на фоне которого отмечала быстрое распространение эритемы, которая приняла тотальной характер, появились пузыри и отеки на лице, верхних и нижних конечностях.

02.04.13 – обратилась на консультативный прием в дерматологическое отделение факультетских клиник ИГМУ, где был поставлен диагноз псориатической эритродермии, по поводу которой были назначены внутривенно (в/в) хлорид натрия 0,9% – 200 мл в сочетании с преднизолоном 180 мг и лазиксом 2 мл, а также кларитин 10 мг, мезим-форте – по 1 драже 3 раза в день, наружно – ихтиоловый полумопресс на конечности, элоком мазь, рекомендовано лечение в стационаре. Больная от госпитализации отказалась.

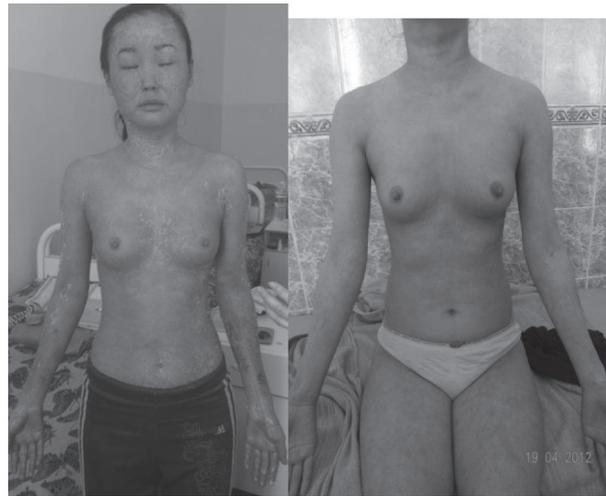
В последующие 2 дня у больной отмечалось ухудшение общего состояния, с сохранением высокой температуры, по поводу чего бригадой скорой медицинской помощи, проведено лечение внутривенным введением преднизолона, а также лазиксом и супрастином. Самостоятельно продолжала лечение на дому: преднизолон 80 мг в/м и 40 мг лазикса (внутрь). Улучшения не отмечалось.

05.04.2013 – поступила на стационарное лечение в дерматологическое отделение факультетских клиник ИГМУ с диагнозом псориатической эритродермии.

При поступлении в клинику состояние было средней степени тяжести. АД – 110/70 мм рт.ст., температура тела 37,7°C. При осмотре патологический кожный процесс носил уни-

версальный полиморфный характер, с поражением головы, туловища и конечностей.

На каждом покрове лица, туловища и конечностей, отмечалась диффузная разлитая эритема, темно-малиновой окраски, с фиолетовым оттенком, с умеренной инфильтрацией и обильным тонко-пластинчатым шелушением, на этом фоне имелись единичные, рассеянные вялые пузыри размером до 1 см в диаметре, с серозным содержимым. На волосистой части головы, коже лица и ушных раковинах имелись подобные проявления, но без пузырей. На нижней половине голени и стопах наблюдался отек в виде «подушки», с обширными вялыми пузырями размерами до 4-5 см в диаметре, эрозиями мясо-красного цвета, с мокнущей поверхностью и бордюром отслоенного эпидермиса по периферии (рис. 1 – 2, а). На ладонях и подошвах наблюдалась эритема не яркой окраски, кожа истончена с пластинчатым шелушением. Симптом



а – до лечения; б – после лечения: проведена гормональная, противовоспалительная, детоксицирующая, кортигигирующая терапия в течение 2 нед.

Рис. 1. Больная Х. Синдром Лайелла.

Никольского положительный. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Ногтевые пластинки на стопах незначительно деформированы, не утолщены, со свободного конца оттопырены, сероватой окраски. Отмечался белый дермографизм. Слизистые оболочки – интактны.



а – до лечения; б – после лечения: симптомы регрессировали, остаточное шелушение.

Рис. 2. Больная Х. Синдром Лайелла.

В клиническом анализе крови при поступлении: лейкоцитоз $19,2 \times 10^9/\text{л}$, миелоциты 4%, токсическая зернистость нейтрофилов 20%, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 66%, лимфоциты 22%, эритроциты $4,84 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 130 г/л, моноциты 4%, тромбоциты

353 x 10⁹/л, эозинофилы 3%, СОЭ 4 мм/час. В биохимическом анализе крови: глюкоза 4,1 ммоль/л, билирубин общий 6,8 м/моль/л, билирубин свободный 6,8 м/моль/л, АсАТ 22 ед/л, АлАТ 25 ед/л, креатинин 36 мкмоль/л, общий белок 55 г/л, щелочная фосфатаза 174 ед/л, мочевины 6,9 м/моль, калий – 3,7 ммоль/л, натрий – 140 ммоль/л, кальций – 1,17 ммоль/л, фибриноген – 2,57 г/л, выявлено повышение протромбинового индекса до 120% (при норме 80-103%). В общем анализе мочи – цвет соломенно-жёлтый, прозрачная, кислотность щелочная, удельный вес 1015, сахар нет, белок нет, лейкоциты 2-3 в поле зрения, эритроциты нет, эпителиальные клетки единичные, бактерии в большом количестве. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек – экзоструктурной патологии не выявлено.

Консультация терапевта. Хронический пиелонефрит, фаза неполной ремиссии.

Консультация эндокринолога. Дефицит массы тела.

На основании анамнеза (полипрагмазии), клинических проявлений (быстро прогрессирующей напряженной эритемы с образованием пузырей и последующим отслоением эпидермиса, выраженной болезненности пораженной и здоровой на вид кожи, повышение температуры до 38,7°C, резко положительного симптома Никольского) и лабораторных данных (лейкоцитоза, токсической зернистости нейтрофилов) был поставлен диагноз синдрома Лайелла.

Проведено лечение. Внутривенные системы раствора хлорида натрия 0,9% – 200 мл с метипредом 250 мг 4 инъекции (в дальнейшем с постепенным снижением дозы до 125 мг 3 инъекции), всего 7 введений, перорально дексаметазон 15 мг с последующим медленным снижением в течение 2 нед., аспаркам по 1 таблетке 2 раза в день, омез 20 мг – по 1 капсуле 1 раз вечером, карболен 0,5 мг по 1 таблетке 3 раза в день через 1,5 ч, отвар толокнянки по 2 ст. л., 3-4 раза в день, хлоропирамин 1 мл внутримышечно (в/м), вечером №11, дипроспан 1 мл в/м №1, ретаболил 1 мл в/м №1. Наружное лечение включало – 2% борно-таниновый полуконпресс на голени – 2 раза в день, метиленовую синьку на эрозии – 1 раз в день, крем акридерм (на лицо) – 2 раза в день, 2% борно-салициловую мазь (на волосистую часть головы) – 1 раз в день, крем унидерм на верхние конечности – 1 раз в день, эмульсию без дегтя (на кожу живота) 1 раз в день, аэрозоль полькортолон ТС (на кожу голеней) – 2 раза в день.

На 14-й день лечения у больной общее состояние нормализовалось, температура 36,6°C, образование пузырей прекратилось, универсальная ярко-красная эритема исчезла, инфильтрация регрессировала, эрозии эпителизовались, но сохранялись телеангиэктазии на кожных покровах передней поверхности туловища и конечностей. На голенях отмечены единичные серозные корки (рис. 1 – 3, б).



а

б

а – до лечения: отечные, инфильтрированные нижние конечности; б – после лечения: отек и инфильтрация регрессировали, сохраняются корки и пигментированные пятна.

Рис. 3. Больная Х. Синдром Лайелла.

По окончании лечения в клиническом анализе крови отмечены: лейкоцитоз (17,5 x 10⁹/л), лимфопения (19%), эри-

троциты (4,99 x 10¹²/л). В биохимическом анализе крови – ПТИ (134%). В общем анализе мочи констатированы бактерии сплошь.

При выписке было рекомендовано: соблюдение диеты; ограничение инсоляции; общее лечение: дексаметазон 0,5 мг, принимать по 2,5 таблетки (утром 2 таблетки, в обед 0,5 таблетки в течение 5 дней, затем снижать по 0,5 таблеток 1 раз в 5 дней), омез 20 мг по 1 капсуле 1 раз (вечером), аспаркам 350 мг по 2 таблетки 2 раза в день. Наружное лечение: увлажняющие крема (липобейз, циновит); мазь гидрокортизон (на корки на голенях). Продолжить в амбулаторных условиях контроль показателей: биохимических (ПТИ), общеклинических крови и мочи, а также провести консультации терапевта (по поводу пиелонефрита), гематолога и уролога.

Через 2 нед. после выписки больная была повторно осмотрена, состояние удовлетворительное, но отмечено обострение псориаза.

На коже туловища и конечностей имелись множественные распространенные папулы, размерами от чечевицы до горошины, округлой формы, с четкими границами, местами склонные к группировке и слиянию, с образованием монетовидных бляшек, возвышающихся над уровнем кожи вследствие с выраженной инфильтрацией, с четкими границами, ярко-розовой окраски, покрытые меньшей частью серебристо-белыми чешуйками и преимущественно чешуе-корками на поверхности, с ярко розовым венчиком роста без чешуек по периферии. Феномены псориазической триады положительны.

При синдроме Лайелла выделяют 4 варианта развития патологического процесса.

1) развитие аллергической реакции на инфекционные факторы (преимущественно стафилококк), часто встречается в детском возрасте и отличается особой тяжестью и поражением наряду с кожей слизистых оболочек;

2) аллергические реакции на различные медикаменты;

3) развитие аллергической реакции при неустановленной причине способствовавшей развитию заболевания;

4) смешанный вариант развития аллергической реакции, возникающий при сочетании инфекционных факторов и различных лекарственных веществ, протекающих по типу токсико-аллергического процесса. В его основе лежат аллергические (I – IV типов) и псевдоаллергические реакции [3].

Непосредственной причиной развития СЛ являются антибиотики, сульфаниламиды, аспирин, барбитураты, витамины группы В, пиразолоновые производные, противовирусные, антималярийные, антимикотические средства, биологические активные добавки.

СЛ чаще развивается у лиц, имеющих антиген HLA-B12. Заболевание обычно развивается через 10 ч – 21 день с момента приема лекарств.

Наше наблюдение относится ко 2-му варианту.

В качестве решающего фактора, спровоцировавшего СЛ у нашей больной, явилось одновременное применение нескольких препаратов (парацетамол, цетрин, хофитол, хондроитин, берокка плюс).

Первые симптомы болезни проявились в виде пузырьков на кистях, сильного зуда, со сформировавшейся в дальнейшем полной клинической картиной в течение 5 дней.

Довольно часто на начальных этапах СЛ, особенно в его дебюте, трудно отличить от синдрома Стивена-Джонсона (ССД) [1].

В дифференциально-диагностическом ряду необходимо учитывать:

1. симптом Никольского (положительный при СЛ, отрицательный при ССД);

2. поражение кожи (при СЛ 20 – 30% поверхности кожи и более, в то время как при ССД до 10%).

Однако существует мнение, что ССД, СЛ, а также многоформная экссудативная эритема, могут быть отнесены к вариантам единого патологического процесса, а их различие связано со степенью выраженности ответной реакции организма на действие того или иного фактора. Наряду с этим, не исключается трансформация ССД в ТЭН.

В приведенном нами случае у больной на фоне распространенной напряженной эритемы имелись вялые, тонкостенные пузыри, резко положительный симптом Никольского.

В результате проведенного лечения был получен благоприятный исход, так как адекватная терапия была начата в

первые 2 дня с момента появления первых симптомов болезни.

Для оценки прогноза лекарственно индуцированного заболевания (ТЭН) в зависимости от тяжести симптомов был предложен индекс SCORTEN (Severity-of-ill score for toxic epidermal necrolysis). Прогностические факторы включают в себя: возраст, пульс, площадь пораженной кожи, уровень мочевины, глюкозы и сывороточных бикарбонатов, наличие злокачественных заболеваний, в том числе болезней крови.

Прогноз летального исхода в приведенном клиническом наблюдении составил 3,2% [5].

По псориазу больная находилась в ремиссии (последнее обострение в мае 2012 г.). На момент дебюта заболевания и развертывания полной клинической картины СЛ не спрово-

дировал обострение псориаза, но через 2 нед. после лечения произошел рецидив.

Таким образом, приведенное наблюдение свидетельствует о том, что СЛ был индуцирован лекарственными факторами, в результате одновременного применения нескольких препаратов. Вполне обоснованным представляется проведение генотипирования (HLA-антигенов), в частности идентификация антигена HLA-B12 для подтверждения генетической предрасположенности к лекарственной аллергии.

Повышение осведомленности дерматовенерологов о дебюте СЛ, о его триггерных факторах, дифференциальной диагностике СЛ и ССД, позволит качественно улучшить диагностику и своевременное лечение СЛ, а соответственно и прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беренбейн Б.А. Дифференциальная диагностика кожных болезней: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1989. – 672 с.
2. Лопатин А.С. Лекарственный анафилактический шок. – М.: Медицина, 1983. – 158 с.
3. Николаева С.С., Реут Ю.А., Овчаренко Е.Я., Черкашина А.Л. Случай успешного лечения синдрома Лайелла // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 85. №2. – С.103-105.
4. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Лекарственная аллергия. – М.: Национальная академия микологии, 2001. – 313 с.
5. Родионов А.Н. Дерматовенерология. Полное руководство для врачей. – СПб: Наука и техника, 2012. – 1200 с.
6. Родионов А.Н. Дерматокосметология. Поражение кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика. – СПб: Наука и техника, 2011. – 912 с.

7. Рудых Н.М., Якубович А.И., Крупенева Н.А., Пуховская А.А. Клинический случай пустулезного псориаза Цумбуша, осложненного токсикодермией Лайелла // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2013. – №14. – С.88-90.
8. Brand R., Rohr J.B. Toxic epidermal necrolysis in Western Australia // Australas. J. Dermatol. – 2000. – Vol. 41. №1. – P.31-33.
9. Egan C.A., Grant W.J., Morris S.E., et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol. 40. №3. – P.458-461.
10. Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A., et al. Allergic diseases: diagnosis and management. Lippincott – Raven, 1997. – 634 p.
11. Supple K.G., Liberio J.N. Toxic epidermal Necrolysis: a critical care challenge // Crit Care Nurse. – 1997. – Vol. 17. №6. – P.47-55.

REFERENCES

1. Berenbein B.A. Differential diagnosis of skin diseases: a Manual for physicians. – Moscow: Medicine, 1989. – 672 p. (in Russian)
2. Lopatin A.S. Drug anaphylactic shock. – Moscow: Medicine, 1983. – 158 p. (in Russian)
3. Nikolaeva S.S., Reut J.A., Ovcharenko E.Y., Cherkashina A.L. Case of successful treatment of Lyell's syndrome // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2009. – Vol. 85. №2. – P.103-105. (in Russian)
4. Novikov D.K., Sergeev Y.V., Novikov P.D. Drug Allergy. – Moscow: Natsionalnaya Akademia Mikologii, 2001. – 313 p. (in Russian)
5. Rodionov A.N. Dermatovenerology. Full guide for physicians. – St. Petersburg: Nauka I Tehnika, 2012. – 1200 p. (in Russian)
6. Rodionov A.N. Dermatocosmetology. Defeated skin and mucous membranes. Diagnostics, treatment and prevention. – St.

- Petersburg: Nauka I Tehnika, 2011. – 912 p. (in Russian)
7. Rudich N.M., Yakubovich A.I., Krupenina N.A., Pukhovskaya A.A. Clinical case pustular psoriasis of Zumbula complicated by toxicodermia Lyell's // Sibirskij Zurnal Dermatologii i venerologii. – 2013. – № 14. – P.88-90. (in Russian)
8. Brand R., Rohr J.B. Toxic epidermal necrolysis in Western Australia // Australas. J. Dermatol. – 2000. – Vol. 41. №1. – P.31-33.
9. Egan C.A., Grant W.J., Morris S.E., et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol. 40. №3. – P.458-461.
10. Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A., et al. Allergic diseases: diagnosis and management. Lippincott – Raven, 1997. – 634 p.
11. Supple K.G., Liberio J.N. Toxic epidermal Necrolysis: a critical care challenge // Crit Care Nurse. – 1997. – Vol. 17. №6. – P.47-55.

Информация об авторах:

Якубович Андрей Игоревич - заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;
Циренова Светлана Андреевна - дерматовенеролог; Филиппова Анастасия Игоревна - дерматовенеролог;
Шабельская Виктория Викторовна - дерматовенеролог.

Information About the Authors:

Yakubovich Andrey I. - Head of Department, Professor, PhD, MD, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1;
Tsirenova Svetlana A. - dermatologist; Filippova Anastasia I. - dermatologist.

РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТ, ОСЛОЖНЕННЫЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПОЛНОЕ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ ПОСЛЕ АНТИРЕФЛЮКСНОЙ ОПЕРАЦИИ*Моисей Борисович Скворцов, Никита В. Свиридюк*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., проф., член-корр. РАН Е.Г. Григорьев)

Резюме. Приводится клиническое наблюдение больного с рефлюкс-эзофагитом, осложнённым бронхиальной астмой. Сочетание бронхиальной астмы с клинически выраженным рефлюкс-эзофагитом, по мнению авторов, является показанием к оперативному лечению рефлюкс-эзофагита. Цель операции – создание антирефлюксного механизма в зоне пищеводно-желудочного перехода.

Ключевые слова: изжога, рефлюкс-эзофагит, рефлюксная болезнь, хирургическое лечение, эзофагофундопликация, бронхиальная астма, антирефлюксная хирургия.

REFLUX ESOPHAGITIS COMPLICATED BY ASTHMA, A FULL RECOVERY AFTER ANTIREFLUX SURGERY*M.B. Skvortsov, N.V. Sviridyuk*

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. We present the clinical observation of the patient with reflux esophagitis complicated by asthma. A combination of asthma with symptomatic reflux esophagitis, according to the authors, is an indication for surgical treatment of reflux esophagitis. The aim of the operation – the creation of anti-reflux mechanism in the area of the esophagogastric junction.

Key words: heartburn, reflux esophagitis, reflux disease, surgical treatment, ezofagofundoplication, asthma, antireflux surgery.

Рефлюкс-эзофагит (Р-Э) в настоящее время считается одним из распространенных заболеваний и среди взрослого населения достигает 50%. В странах Западной Европы и США 40-60% лиц постоянно испытывают изжогу – основной симптом Р-Э [2,3,5,6,7]. Российские исследования показывают сопоставимую частоту Р-Э – изжогу испытывают 61,7% мужчин и 63% женщин. Больные с Р-Э оценивают качество своей жизни ниже, чем больные ишемической болезнью сердца. Рефлюксная болезнь в 50% является причиной болей в левой половине грудной клетки, не связанных с поражением сердца. Попадание содержимого пищевода в ротовую полость, гортань, в просвет бронхов способно спровоцировать возникновение ряда ЛОР-заболеваний, бронхо-спазм. У 80% больных бронхиальной астмой обнаруживаются патологический желудочно-пищеводный рефлюкс [2,3,6]. На этом основании выделяют пищеводные и внепищеводные проявления заболевания. Изжога – наиболее характерный симптом, вторым по частоте проявлением Р-Э является боль в эпигастрии, усиливающаяся после еды и при наклонных движениях кпереди [2,3,6]. Внепищеводные проявления – это оториноларингологическая симптоматика – воспаление носоглотки, эрозии эмали зубов, фарингит, ощущение комка в горле, ларингит, язвы, гранулемы голосовых складок, ринит [2,3,5,6]. Бронхолегочная симптоматика характеризуется хроническим рецидивирующим бронхитом, развитием бронхоэктазов, аспирационной пневмонии пароксизмальным ночным кашлем, а также бронхиальной астмой [2,3,5].

Основным методом диагностики Р-Э является эндоскопический [2,3,5,8,9,10,16]. С его помощью при фиброэзофагогастроскопии (ФЭГС) можно получить подтверждение наличия рефлюкса в пищевод, выявить Р-Э и его варианты.

Основным диагностическим признаком рефлюкс-эзофагита при наличии клинических симптомов считается несмыкание или неполное смыкание кардии, отчетливо выявляющееся при эзофагогастроуденоскопии [8,9,10,12,13], визуально отмечаемый гастроэзофагеальный рефлюкс. Что касается *основного «субстрата» болезни – недостаточной замыкательной функции кардии*, то во многих источниках о ней практически не пишут, возможно, понимая его как само собой разумеющийся симптом. Но тогда неясно, почему, перечисляя показания к операции, на этот симптом мало кто ссылается.

Нами в течение многих лет при обследовании работающих на ряде производств Иркутской области по показаниям выполнялась ФЭГС. В группе из 1529 человек в г. Усть-Илимске недостаточность замыкательной функции кардии была выявлена у 526 (34,4%) человек. Мы отнесли это состояние к предболезненным и начальным стадиям Р-Э.

Эндоскопическая картина Р-Э была выявлена у 348 (22,8%) человек. Всего оказалось 874 (57,2%) человека с эндоскопически выявленным Р-Э и предболезненными состояниями кардии, подтвержденными клиническим проявлениями [9,11]. На этом основании недостаточную замыкательную функции кардии, выявляемую при ФГС, считаем основным и надежным признаком Р-Э, и в течение 30 лет более чем у 1082 оперированных по поводу рефлюкс-эзофагита больных опирались на него при назначении больных на операцию и в этом не разочаровались [12,13,14,15].

Мы, как и многие авторы, считаем важным отметить существование таких демонстративных форм Р-Э, выявляемых при ФЭГС, как эрозии, язвы, стриктуры и даже пищеводно-трахеальные свищи [9,11,12,13], предраковые изменения – метаплазия, пищевод Барретта, а также локализованные и тотальные формы Р-Э, которые нередко относят к эндоскопически негативным формам Р-Э, в частности хронический дегенерирующий Р-Э [12,13,14,15].

Важным, также одним из основных методов диагностики Р-Э, является рентгенологический. Он позволяет выявить такие признаки заболевания как скользящая грыжа ПОД, Р-Э, укорочение пищевода и недостаточность кардии, уменьшение газового пузыря желудка и увеличение угла Гиса, желудочно-пищеводный рефлюкс, пептическую стриктуру пищевода и др. [16,17]. Основным достоинством рентгенологического исследования считаем возможность увидеть (обнаружить) и объективно на рентгенограммах показать рефлюкс в пищевод.

Характеризуя механизмы возникновения Р-Э, его патогенез, течение и исходы, ряд авторов фиксируют внимание на «нарушении соотношения факторов агрессии и защиты слизистой пищевода» [2,3,5,6,7]. К факторам агрессии относят соляную кислоту, пепсин, желчные кислоты. К защитным факторам относят антирефлюксную барьерную функцию гастроэзофагеального перехода и нижнего пищеводного сфинктера (НПС), нарушения его тонуса, перистальтики, эзофагеальное очищение (клиренс), резистентность слизистой пищевода, своевременность эвакуации содержимого из желудка [2,3,6]. На основании анализа этих факторов обосновывают и лечебную тактику. С этими доводами трудно не согласиться, но они вступают в силу только лишь тогда, когда произошел рефлюкс в пищевод. А это за редким исключением возможно лишь тогда, когда имеется полное или частичное несмыкание кардии = пищеводно-желудочного перехода, а устранить его (несмыкание, зияние кардии) можно лишь хирургическим путем, следовательно, проблема лечения рефлюксной болезни – патология хирургическая и лечить ее при наличии показаний должны хирурги, вос-

создавая замыкательную функцию кардии. Основная цель операции – формирование эффективного антирефлюксного клапана [1,4,11,14,15,16,17,18].

Указывая на то, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются основными в медикаментозном лечении Р-Э, авторы придают им очень большую роль и значение в лечении Р-Э [2,3,5,6,7], указывают на необходимость их назначения «при всех стадиях ГЭРБ» [2,3,5,7]. В то же время отмечают, что не всегда длительное применение ИПП и др. препаратов полезно, указывая на такие нежелательные явления как «синдром избыточного бактериального роста» и даже на риск возникновения псевдомембранозного колита, ассоциированного с приемом ИПП и др. [1]. Анализируя современные методы операции, авторы обоснованно отмечают, что вмешательство только на кардии не всегда достаточно и эффективно, и оно должно быть дополнено другими элементами хирургической коррекции – операциями Стронга, Робинсона, коррекцией привратника и др. [6,14]. Нами оперированы множество больных с рефлюкс-эзофагитом, осложненным бронхообструктивными проявлениями, псевдобронхиальной астмой, индуцированной Р-Э и др., которым потребовалось хирургическое лечение [1,8,11,14,15]. Отмечено, что у большей части оперированных больных проходят не только пищеводные, но и внепищеводные проявления рефлюксной болезни. Мы также отмечаем, что чем позже проводится операция, тем выше риск появления различных осложнений – как пищеводных, так и внепищеводных. И результаты при запоздалом лечении удовлетворительны и хороши не всегда, особенно при наличии внепищеводных проявлений болезни [1]. На целесообразность своевременного оперативного лечения этих форм Р-Э мы и наши сотрудники неоднократно указывали ранее [1,8,11,12,13,14,15,18] и также показали, что отсутствие результата вызвано запоздалой операцией, когда осложнения этих, внепищеводных осложнений, приобретают необратимый характер [1].

Тем не менее, еще встречаются больные, у которых необоснованно запаздывает диагностика и оперативное лечение Р-Э, несмотря на то, что при наличии клинической картины у большинства выявляют вышеописанный очень достоверный с нашей точки зрения диагностический признак – недостаточность замыкательной функции кардии.

Приводим одно из наших наблюдений.

К-н А. Б., 42 г. И.Б. № 26044, пост. 23.09.2010 г. – переведен из пульмотерапевтического отделения. Житель пос. Ч. Иркутской области. Предъявлял жалобы на постоянную изжогу в течение многих лет, она особенно усилилась в последние 4 года, отрыжку воздухом. И то и другое усиливают-

ГУЗ ИОКБ Рентгенологическое отделение г. Иркутск мкр. Юбилейный 100
Ф.И.О. Кочин А. Б. Дата рождения 05.01.1968 № истории болезни 19251
Исследование: Желудок станд. Дата анализа 19.07.2010 Ф.И.О. врача

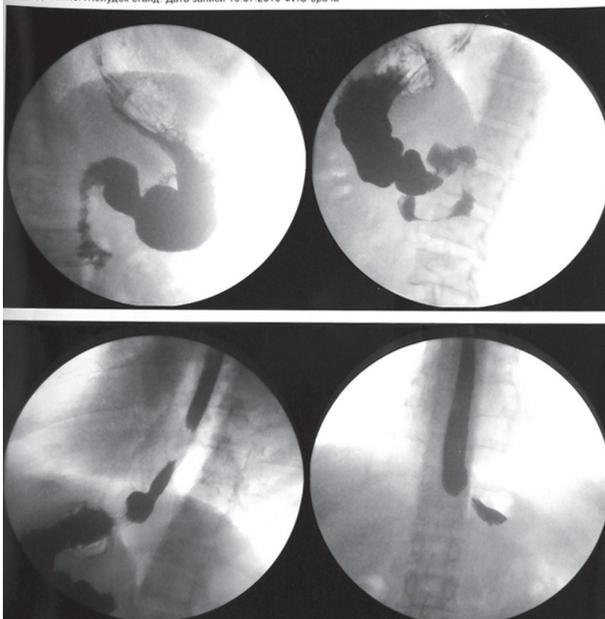


Рис. 1. К-н А.Б., 42 г. рентгенограммы пищевода и желудка от 19.07.2010 г. – до операции. Рентгенологом указано: картина ГПОД аксиального типа, Рефлюкс-эзофагит.

ся при наклоне кпереди. Кашель, приступы удушья, одышка при незначительной физической нагрузке. Бронхиальной астмой болел с детства, обострения были почти ежегодно весной и осенью на протяжении многих лет. Лечился по поводу бронхиальной астмы в стационаре по месту жительства, трижды лежал в пульмотерапевтическом отделении (в 2007 г., в 07.2009 г., И.Б. № 16791 и в 07.2010 г. И.Б. № 19251), был установлен диагноз: бронхиальная астма средней степени тяжести, неуточненная, персистирующее течение с обострениями. Проводилась базисная терапия – бекламетазон, будесонид, сальбутамол и многие др., в т.ч. преднизолон. Неоднократно консультирован гастроэнтерологом, был диагностирован рефлюкс-эзофагит, проводилось консервативное лечение рефлюкс-эзофагита – оно было неэффективно.

При фиброгастроэзофагоскопии от 01.07.2010 г. выявлено: зубчатая линия – на расстоянии 39 см, она несколько размыта, выражены признаки поверхностного эзофагита в виде продольных эрозий над зубчатой линией. Второй жом – на расстоянии 40-41 см, зияет, практически не смыкается. В антральном отделе желудка – признаки атрофического гастрита. Заключение: недостаточность замыкательной функции кардии, дистальный эрозивный рефлюкс-эзофагит, антральный гастрит. Рентгенологически от 19.07.2010 г. описана картина ГПОД аксиального типа, рефлюкс-эзофагит (рис. 1). Клинический диагноз: хронический эрозивный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардиального жома; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы аксиального типа, рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма, что явилось показанием к оперативному лечению.

28. 09. 2010 – ОПЕРАЦИЯ лапаротомия, эзофагофундопликация по усовершенствованному способу Нисена с резекцией циркулярной жировой муфты кардии (патент № 2441601), пилородигитоклазия, ревизия ДЕУ.

Эндогастрахеальный наркоз. Верхняя срединная лапаротомия, обходя пупок слева. В области пищеводного отверстия диафрагмы (ПОД) расстояние между ножками диафрагмы равно 3-4 см, ПОД не расширено, грыжевых ворот нет, грыжевого мешка нет, грыжевого содержимого нет. Абдоминальный отдел пищевода длиной 2-3 см, он выделен, взят на держалку, кверху пищевод выделен из сращений на уровне ПОД и выше – в средостении, низведен в брюшную полость. Желудок по большой кривизне в области дна мобилизован путем перевязки 2 пар коротких сосудов и рассечения сращений между задней стенкой дна желудка с капсулой рапсгас. Иссечена слабо выраженная циркулярная жировая муфта кардии. Стенка дна желудка проведена позади пищевода и фиксирована к его правой стенке 3-мя вертикальными швами, затем стенка дна желудка фиксирована к левой и передней стенкам пищевода на протяжении 4 см еще 3 рядами вертикальных швов в 4-5 этажей с образованием полной циркулярной манжетки. Верхушка манжетки расположена под пищеводным отверстием диафрагмы, натяжения пищевода и манжетки под диафрагмой нет. Пищеводное отверстие диафрагмы не расширено. Привратник, диаметром более 1 см, не ригиден, пилорическая мышца не гипертрофирована, свободно пропускает палец. В области дуоденоюнального угла сращений нет, деформации нет. Ревизия брюшной полости. Гемостаз отчетливый. Рана брюшной стенки послойно ушита наглухо. Асептическая наклейка.

ПРЕПАРАТ: резецирована передняя поверхность циркулярной жировой муфты кардии в виде участка жировой ткани. Диагноз после операции: Недостаточность кардиального жома. Хронический рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-индуцированная бронхиальная астма. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан на 14-е сутки после операции.

Из приведенной выписки следует, что болезнь была обусловлена недостаточностью замыкательной функции кардии, умеренно выраженным эрозивным эзофагитом и хронически протекающим рефлюкс-эзофагитом, практически не поддающимся консервативному лечению в течение многих лет. Одновременно у больного была выражена характерная клиническая картина бронхиальной астмы, обусловленная гастроэзофагеальным рефлюксом и его последствиями. К-н А.Б. 11.11.2010 г. – Явился на плановый осмотр (через 1 год). Жалоб не предъявляет. Выписан на работу, но еще не кончился отпуск, поэтому на работу не ходит. Отмечает, что изжога, отрыжка, боли в эпигастрии и за грудиной исчезли

полностью и больше не беспокоят его. Кашель и одышка существенно уменьшились, практически не пользуется гормональными препаратами. В целом отмечает существенное улучшение и в лечебно-диагностических мероприятиях не нуждается.

К-н А. Б., 45 л. Повторно обследован и лечился в сентябре 2013 г. (через 3 года после операции) в пульмотерапевтическом отделении. (И.Б. № 27102) с диагнозом: «Бронхиальная астма». После операции отмечено существенное улучшение состояния – исчезла изжога, кашель стал редким, «практически его нет», существенно уменьшилась одышка при физической нагрузке. Потребность применять преднизолон исчезла. Принимает бекламетазон и сольбутамол – по назначению врача. Работает, инвалидности нет. 19.09.2013 г.

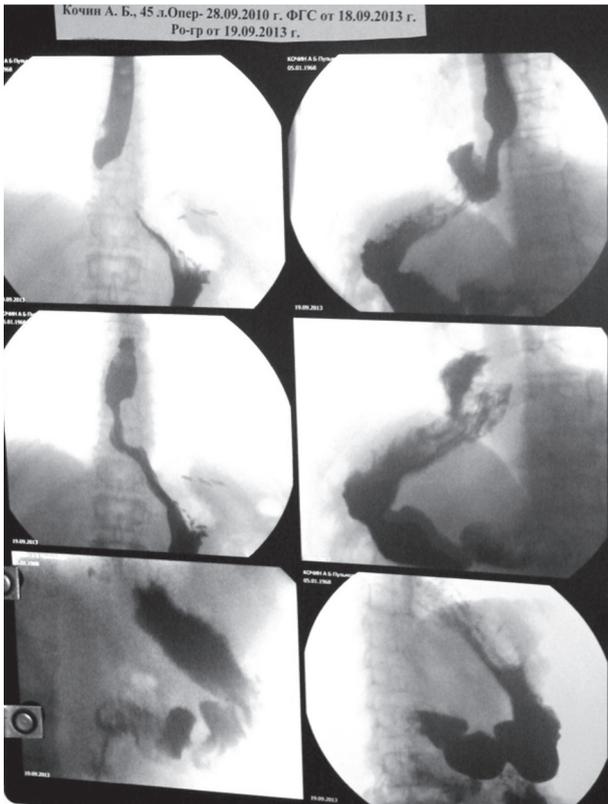


Рис. 2. К-н А.Б., 45 л. Рентгенограммы пищевода и желудка от 19.09.2013 г. - через 3 года после операции. Пищевод в зоне манжетки проходим, рефлюкса в пищевод нет, эвакуация из желудка не нарушена. Описание – в тексте.

ФГС. Вход в пищевод свободен. Слизистая входа в пищевод, не изменена, поверхность ровная. Ниже слизистая пищевода розовая, с продольными складками, перистальтика поверхностная, медленная. Z-линия четкая, на расстоянии 39 см, над ней слизистая пищевода розовая, ровная, практически не изменена. Реконструированная кардия перистальтирует, смыкается и раскрывается хорошо, ритмично, гастроэзофагеальный рефлюкс отсутствует, эзофагита нет. Ниже пищеводно-желудочного перехода слизистая желудка розовая, с продольно ориентированными складками. В желудке слизистая во всех отделах розовая, ровная, бархатистая, складки высотой до 1,0 см, расправляются, перистальтика правильная, волны поверхностные, медленные. Привратник зияет, не перистальтирует и не смыкается, диаметром до 2,5 см. дуодено-гастральный в момент исследования не выражен. При осмотре в положении инверсии дополнительных полостей рядом с пищеводом нет. Тубус аппарата плотно охвачен ранее сформированной манжеткой из стенки желудка в виде циркулярной складки. Параэзофагеальных изменений не выявляется. Данных за параэзофагеальную грыжу пищеводно-диафрагмальной диафрагмы не выявлено. Слизистая двенадцатиперстной кишки осмотрена на протяжении 15 см – без особенностей, отмечаются замедление моторики кишки и редкие антиперистальтические волны.

Заключение: Состояние после эзофагофундопликации с удовлетворительной замыкательной функцией кардии. К-н А.Б. – Рентгенокопия пищевода и желудка от 19.09.2013 г. (рис. 2). Акт глотания не нарушен. Пищевод укорочен, пищеводно-желудочный переход расположен выше уровня диафрагмы на 3,5 см. Кардия смыкается. В положении по Тренделенбургу рентгенологических признаков гастроэзофагеального рефлюкса не выявлено. Кардия и проксимальные отделы желудка частично смещены в заднее средостение на 4-5 см выше уровня диафрагмы. Газовый пузырь несколько уменьшен в объеме. В абдоминальном отделе рельеф слизистой желудка не изменен. Перистальтика активная, начальная эвакуация своевременная. Привратник смыкается. Отмечен единичный эпизод реэвакуации контраста из луковицы двенадцатиперстной кишки в дистальный отдел желудка. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, петля не развернута. Заключение: состояние после эзофагофундопликации с удовлетворительной функцией манжетки. Укороченный пищевод. Частично грудной желудок, недостаточность привратника. Дуоденогастральный рефлюкс.

Цель демонстрации:

1. Показать удовлетворительный отдаленный результат эзофагофундопликации по способу Ниссена в нашей модификации при лечении хронического рефлюкс-эзофагита. Только лишь создание антирефлюксного клапана, эффективно устраняя рефлюкс в пищевод, устраняет и его клинические проявления и осложнения рефлюкса со стороны других органов и систем.

2. Показать возможность существенного улучшения течения длительно текущей непрерывно рецидивирующей бронхиальной астмы после устранения гастроэзофагеального рефлюкса.

3. Поскольку больной длительное время без эффекта лечился консервативно, следует отметить, что вопрос об оперативном лечении мог быть поставлен перед хирургами намного раньше, при этом диагностическим критерием бесперспективности лечения мог служить неоднократно выявлявшийся синдром недостаточной замыкательной функции кардии.

Гастроэзофагеальный рефлюкс усиливается пилоростенозом, спазмом привратника, поэтому выполненные во время операции ревизия и по показаниям – коррекция привратника (пилоропластика, пилородигитоклазия) являются обязательными компонентами вмешательства.

Немаловажным компонентом хирургического лечения является выявление и устранение причин возможного дуоденогастрального рефлюкса, чему способствуют послеоперационные рубцы, сдавление вертикальной части 12-п кишки спайками, нарушения проходимости в области связки Трейца вследствие спаечной деформации в зоне дуоденоэюнального угла (ДЕУ), поэтому выполненные во время операции ревизия и по показаниям – коррекция состояния дуоденоэюнального угла являются обязательными компонентами операции.

Таким образом, больным пульмотерапевтического профиля, находящимся на лечении в профильных отделениях, необходимо проводить эзофагогастроэзоэноскопию с целью своевременного выявления у них недостаточности замыкательной функции кардии, признаков Р-Э, и при их выявлении совместно с хирургами решать проблемы лечения, связанные с сочетанием этих двух групп заболеваний. Основным эндоскопическим симптомом является недостаточная замыкательная функция кардии или неполное смыкание кардии.

Сочетание бронхиальной астмы с клинически выраженным Р-Э («рефлюксная болезнь») является показанием к оперативному лечению Р-Э. В этой ситуации наличие легочных осложнений, в т.ч. бронхиальной астмы не снижает, а наоборот, усиливает показания к операции. Цель операции – создание антирефлюксного механизма в зоне пищеводно-желудочного перехода. Операция не устраняет укорочения пищевода, зона пищеводно-желудочного перехода остается на прежнем месте, прекращается лишь рефлюкс в пищевод вследствие воссоздания замыкательной функции кардии за счет формирования антирефлюксной манжетки, и это приводит к улучшению состояния больного, к исчезновению основных клинических проявлений болезни и осложнений, вызванных рефлюксом, в частности клинических проявлений бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров О.М. Хирургическая коррекция как метод профилактики, стабилизации и лечения рефлюкс-эзофагита и его осложнений: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2000. – 24 с.
2. Грищенко Е.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современные аспекты терапии // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2013. – № 2. – С.15-20.
3. Джулай Г.С., Секарева Е.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Состояние и перспективы решения проблемы: Методические рекомендации для врачей. / Под ред. В.В. Чернина. – Тверь, 2010. – 47 с.
4. Залевский А.А. Обоснование применения передних наддиафрагмальных доступов и оперативных приемов при лечении больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и медиастинитом: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Красноярск, 2006. – 45 с.
5. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: Триада-Х, 2000. – 179 с.
6. Касумов Н.А. Рефлюкс-эзофагит: современное состояние проблемы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 4. – С.62-65.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // Consilium medicum. – 2013. – Т. 15. №8. – С.30-34.
8. Скворцов М.Б., Александров О.М., Гольдберг О.А. Тотальный рефлюкс-эзофагит. Осложненные формы. Особенности хирургического лечения // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – Прил. 1 (33). – С.219.
9. Скворцов М.Б., Пития П.Ш. Диссинергия сфинктерного аппарата желудка. // Тезисы докладов научной конференции, посвященной 50-летию Иркутского государственного медицинского института. – Иркутск, 1980. – С.87-89.
10. Скворцов М.Б., Пития П.Ш. Эндоскопическая диагностика заболеваний желудка в условиях массового осмотра на промышленных предприятиях // Диспансеризация на-

сelenия и автоматизированные информационные системы, медицинская техника для диспансеризации всего населения: Тезисы докладов Всесоюз. Совещания 4-5 декабря 1984 г. – М., 1984. – С.60-61.

11. Скворцов М.Б., Пак Е.А., Шишкин В.В. и др. Диагностика и хирургическое лечение рефлюкс-эзофагита // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1991. – №9. – С.40-45.

12. Скворцов М.Б., Карасев В.П., Александров О.М. Способ хирургического лечения рефлюкс-эзофагита / Патент на изобретение RU 2441601 20.07.2010.

13. Скворцов М.Б., Александров О.М., Красникова Н.О., Дарибазарон Ц.Д. Рефлюкс-эзофагит-предраковое заболевание пищевода. Роль и возможности эндоскописта в своевременной диагностике и лечении // Актуальные вопросы эндоскопической диагностики и лечения раннего рака пищеварительного тракта: VI Российско-японский симпозиум по эндоскопии пищеварительного тракта. Сборник тезисов. – М., 2004. – С.23-25.

14. Скворцов М.Б., Кожевников М.А., Боричевский В.И., Серебренникова Т.Ю. Пластика пищевода с использованием желудка при нераковых сужениях // Хирургия Забайкалья: Труды межрегиональной научно-практической конференции. – Чита-Агинское, 2012. – С.182-187.

15. Скворцов М.Б., Загузина Е.М., Кожевников М.А. Рефлюкс-эзофагит – бронхиальная астма – рак пищевода. Особенности собственных наблюдений и обзор литературы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. – №2 (90). – Ч. 2. – С.65-74.

16. Черноусов А.Ф., Шестаков А.Л., Тамазян Г.С. Рефлюкс-эзофагит. – М., 1998. – 179 с.

17. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Глава 9. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагит // Хирургия пищевода: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2000. – С.80-94.

18. Шишкин В.В. Диагностика и хирургическое лечение рефлюкс-эзофагита и его осложнений: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1991. – 20 с.

REFERENCES

1. Alexandrov O.M. Surgical correction as a method of prevention, stabilization and treatment of reflux esophagitis and its complications: Author. diss. ... PhD. – Irkutsk, 2000. – 24 p. (in Russian)
2. Grishchenko E.B. Gastroesophageal reflux disease: current aspects of therapy // Gastroenterologia. Prilogenie k zhurnalul Consilium medicum. – 2013. – №2. – P.15-20. (in Russian)
3. Dzhulaj G.S., Sekareva E.V. Gastroesophageal reflux disease. Status and prospects of solving the problem: Guidelines for physicians / Ed. V.V. Chernin. – Tver, 2010. – 47 p. (in Russian)
4. Zalewski A.A. Rationale for the use of the front supradiaphragmatic approaches and operational techniques in the treatment of patients with gastroesophageal reflux disease and mediastinitis: Author. diss. ... Dr. med. Sciences. – Krasnoyarsk, 2006. – 45 p. (in Russian)
5. Ivashkin V.T., Truhmanov A.S. Diseases of the Esophagus. Pathological physiology, clinical features, diagnosis, treatment. – Moscow: Triad-X, 2000. – 179 p. (in Russian)
6. Kasumov N.A. Reflux-esophagitis: current state of problem // Khirurgia. Zhurnal imeni N.I. Pirogova. – 2007. – №4. – P.62-65. (in Russian)
7. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. Gastroesophageal reflux disease: from pathogenesis to therapeutic aspects // Consilium medicum. – 2013. – Vol. 15. №8. – P.30-34. (in Russian)
8. Skvortsov M.B., Alexandrov O.M., Goldberg O.A. Total reflux esophagitis. Complicated forms. Features of surgical treatment // Vestnik Rossijskoj Voenno-Meditsinskoj Akademii. – 2011. – Suppl. 1 (33). – P.219. (in Russian)
9. Skvortsov M.B., Pipia P.S. Dysynergia sphincter apparatus of the stomach // Abstracts of scientific conference devoted to the 50th anniversary of the Irkutsk State Medical Institute. – Irkutsk, 1980. – P.87-89. (in Russian)
10. Skvortsov M.B., Pipia P.S. Endoscopic diagnosis of diseases of the stomach in a mass survey in the industry // Clinical examination of the population and automated information

systems, medical equipment for the medical examination of the entire population: Abstracts Proc. Meeting of December 4-5, 1984. – Moscow, 1984. – P.60-61. (in Russian)

11. Skvortsov M.B., Pak E.A., Shishkin V.V., et al. Diagnosis and surgical treatment of reflux esophagitis // Khirurgia. Zhurnal imeni N.I. Pirogova. – 1991. – №9. – P.40-45 (in Russian)

12. Skvortsov M.B., Karasev V.P., Alexandrov O.M. The method of surgical treatment of reflux esophagitis / Patent 2441601 rus 20.07.2010. (in Russian)

13. Skvortsov M.B., Alexandrov O.M., Krasnikova N.O., Daribazarov Ts.D. Reflux esophagitis, esophageal precancerous condition. Role and capabilities of the endoscopist in the timely diagnosis and treatment // Actual problems of endoscopic diagnosis and treatment of early cancer of the digestive tract: VI Russian-Japanese Symposium on digestive tract endoscopy. Collection of abstracts. – Moscow, 2004 – P.23-25. (in Russian)

14. Skvortsov M.B., Kozhevnikov M.A., Borichevskiy V.I., Serebrennikova T.Y. Esophagoplasty using non-cancerous gastric contractions // Surgery Transbaikalia: Proceedings of the inter-regional scientific-practical conference. – Chita-Aginskoe, 2012. – P.182-187. (in Russian)

15. Skvortsov M.B., Zaguzina E.M., Kozhevnikov M.A. Reflux esophagitis – bronchial asthma – esophageal carcinoma. Peculiarities of own observations and literary review // Bulletin Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra SO RAMN. – 2013. – №2 (90). – Pt. 2. – P.65-74.

16. Chernousov A.F., Shestakov A.L., Tamazyan G.S. Reflux esophagitis. – Moscow, 1998. – 179 p. (in Russian)

17. Chernousov A.F., Bogopolskii P.M., Kurbanov F.S. Chapter 9 of hiatal hernia and reflux esophagitis // Surgery of the esophagus: a guide for physicians. – Moscow: Meditsina, 2000. – P.80-94. (in Russian)

18. Shishkin V.V. Diagnosis and surgical treatment of reflux esophagitis and its complications: Author. diss. ... PhD. – Irkutsk, 1991. – 20 p. (in Russian)

Информация об авторах:

Скворцов Моисей Борисович – профессор кафедры госпитальной хирургии, д.м.н., 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, кафедра госпитальной хирургии, e-mail: skvortsov_mb@iokb.ru; Свиридюк Никита В. – ординатор.

Information About the Authors:

Skvortsov Moisey B. – Professor, Department of Hospital Surgery, MD, PhD, 664079, Irkutsk, Yubileyniy mkr., 100, Hospital Surgery Department, e-mail: skvortsov_mb@iokb.ru; Sviridyuk Nikita V. – ordinator.

© ОРЛОВА Н.В., КАРСЕЛАДЗЕ Н.Д., ХАЧИКИРОВА А.И., АЛЮТДИНОВА И.А. – 2014

УДК: 612.143

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЖЕСТКОСТИ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

*Наталья Васильевна Орлова¹, Наталья Джимиеровна Карселадзе²,
Асият Исмаиловна Хачирова¹, Ирина Анисимовна Аляутдинова¹*

(¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, ректор – д.м.н., проф. А.Г. Камкин, кафедра поликлинической терапии №2 лечебного факультета, зав. – д.м.н., профессор И.И. Чукаева; ²Центральная клиническая больница №1 ОАО РЖД, Москва, директор – к.м.н. В.Ф. Пфаф)

Резюме. В исследование включены 50 человек с впервые выявленной артериальной гипертонией I-II степени (возраст 35-65 лет). Больным проводились тесты на когнитивные расстройства, мониторинг артериального давления, определения скорости пульсовой волны, оценивалась структура капилляров. Были выявлены изменения структуры сосудистого русла, которые коррелировали со степенью гипертензии. У всех больных с артериальной гипертонией были когнитивные нарушения без статистически значимой разницы между группами. Следовательно, уже при артериальной гипертонии I степени имеются структурные изменения и когнитивные нарушения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, когнитивные нарушения, микроциркуляция.

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF MICROCIRCULATION AND VASCULAR STIFFNESS ON COGNITIVE DISORDERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS

N.V. Orlova¹, N.D. Karseladze², A.I. Hachirova¹, I.A. Aliautdinova¹

(¹Pirogov's Russian National Research Medical University, Moscow; ²Central Clinical Hospital №1 of Russian Railways, Moscow, Russia)

Summary. The study included 50 patients with newly diagnosed hypertension of the I-II degree (35-65 years old). Patients underwent monitoring of blood pressure, pulse wave velocity determination, tests on the cognitive dysfunction and the structure of the capillaries. It was detected that wrong structure of the capillaries correlates with degree of hypertension. All patients with hypertension have cognitive dysfunction, without significant difference between the groups. It was concluded that there were structural changes and cognitive dysfunction even in the I degree of arterial hypertension.

Key words: hypertension, daily monitoring of blood pressure, cognitive dysfunction, microcirculation.

В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, артериальная гипертензия, по-прежнему, занимает лидирующую позицию среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по заболеваемости и является причиной осложнений: инсульта, острого инфаркта миокарда, сердечной и почечной недостаточности [7]. Современные подходы к терапии артериальной гипертензии (АГ), наряду с нормализацией уровня артериального давления (АД) в пределах рекомендуемых значений, предполагают влияние на прогноз заболевания. Прогноз АГ определяется как поражением органов мишеней, так и развитием острых сосудистых событий, включая транзиторные ишемические атаки и инсульты. АГ одна из причин возникновения когнитивных нарушений, приводящих к деменции. Сосудистые когнитивные расстройства – это нарушение высших мозговых функций вследствие цереброваскулярной патологии [2,8]. Это понятие объединяет как сосудистую деменцию, так и менее тяжелые нарушения когнитивных функций сосудистой этиологии. Они свидетельствуют о существенном неблагополучии в отношении кровоснабжения головного мозга [6]. Распространенность деменции во всем мире постоянно растет и становится значимой социальной проблемой. Было отмечено, что увеличение на 10 мм рт.ст. систолического или диастолического АД приводит к увеличению на 40% риска развития сосудистой деменции [5]. В генезе сосудистой деменции большая роль отводится микроциркуляции и жесткости сосудов. Капилляры, являясь самыми мелкими кровеносными сосудами, основная функция которых состоит в создании баланса между поступлением питательных веществ и кислорода в ткани и их потребностью. Стабилизация гидростатического давления на уровне капилляров сопровождается нарушени-

ем обменных процессов [1,3]. Другую важную роль в развитии ССЗ отводят эндотелию, который непосредственно участвует в поддержании нормального тонуса сосудов, процессах пролиферации и местного гомеостаза. Изменения функции эндотелия и сосудов микроциркуляторного русла при АГ приводят к изменению обменных процессов в тканях, в том числе и головного мозга, нарушая или замедляя процессы метаболизма, что может способствовать развитию когнитивных нарушений.

Цель исследования: оценить степень изменения сосудистого русла и степень когнитивных нарушений у пациентов с АГ 1-2 степени.

Материалы и методы

В исследование включены 50 больных в возрасте 35-65 лет, средний возраст составил 50 лет, из них 8 мужчин и 42 женщины с впервые выявленной или нелеченной гипертензией 1-2 степени (АГ 1 степени – 70%, АГ 2 степени – 30%). Критериями исключения стали: наличие критериев деменции по данным шкалы MMSE, образование ниже 11 классов, симптоматическая АГ, наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, инсульта, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, ИБС, хроническая сердечная недостаточность II-IV по NYHA, сахарный диабет 1 и 2 типа, курение, злоупотребление алкоголем, заболевания, с развитием печеночно-почечной недостаточности.

Все больные дали письменное информированное согласие на участие. Исследование соответствовало требованиям Хельсинской декларации и было одобрено этическим комитетом.

Всем больным проводился тест MMSE, по результатам данного теста – ни у одного больного данных за деменцию не получено. Слухоречевую память оценивали в баллах по субтесту Векслера №5, внимание – по субтесту Векслера №7, заключающемуся в воспроизведении символов, соответствующих определенным цифровым значениям. После получения разъяснений и заполнения тренировочной части теста больной в течение 90 сек. выполнял задание по расстановке соответствующих заданным числам символов. Субъективную оценку внимания/памяти больные заполняли визуальную шкалу ВАШ, длиной 100 мм. Отметка «0» на шкале соответствует самой плохой оценке внимания/памяти, «100» – максимально хорошей оценке, о чем информируют пациента. Пациентам задавали 2 вопроса: «трудно ли вам сосредоточиться на чем-либо?» (шкала внимания); «трудно ли вам вспомнить недавно произошедшие события?» (шкала памяти). Больные отмечали на шкалах точки, соответствующие состоянию внимания и памяти на текущие сутки. Измерение производят от точки «0» до точек, отмеченных больным на шкале в мм. Для оценки микроциркуляции 20 больным проведена капилляроскопия ногтевого ложа. Компьютерная капилляроскопия проводилась на капилляроскопе (модель ККС-01-«ЦАВ») с увеличением 200 и 400 раз изображения, полученного при исследовании ногтевого ложа на правой или левой руке больного, исследование проводилось натошак. Оценивалась плотность капиллярной сети, структура капилляров, размер периваскулярной зоны в мкм, скоростные показатели, а также реологические свойства крови.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось прибором «АВРМ-02» (Meditech, Венгрия). Применялся осциллометрический метод измерения АД. По данным АВРМ оценивали показатели систолического, диастолического, среднего АД (среднесуточные, дневные, ночные показатели), частоту пульса, пульсовое артериальное давление (ПАД), значение циркадного (суточного) индекса, подъем АД в утренние часы. Определение вариабельности артериального давления (ВАД) оценивали по отклонению АД от кривой суточного ритма, рассчитывали показатель – стандартное отклонение от среднего АД (STD) за сутки. СМАД проводилось по общепринятой методике с интервалом 30 мин. днем и 30 мин. ночью. Общее число измерений за один сеанс исследования составило от 44 до 48. Ночные и дневные измерения маркировались автоматически.

Измерение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и артериального давления проводилось аппаратом «Тонокард» (Россия). Аппаратно-программный комплекс «Тонокард» был предоставлен компанией «Актуальные Медицинские диагностические технологии» для проведения исследований. При работе прибора использовались высокочувствительные датчики тонов Короткова, располагаемые в проекции плечевой артерии и артерий предплечья (лучевой и локтевой). Скорость распространения пульсовой волны оценивалась по задержке тонов Короткова в малой манжете относительно тонов в большой манжете. В компьютере фиксировалось расстояние между датчиками.

Полученные данные обработаны в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного «Пакета анализа», который специально предназначен для решения статистических задач. Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля. Результаты представлены в виде средней арифметической и её среднеквадратичного отклонения ($M \pm s$). Для оценки статистической значимости различий использовали дисперсионный анализ, непараметрический критерий Вилкоксона и критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Когнитивные нарушения были выявлены у всех больных с АГ, средний балл по субтесту Векслера №7 – 44,6 (30-73), статистически значимых различий у больных не отмечалось: АГ 2 ст. – 41,9 (32-65) баллов, у больных с АГ 1 ст. – 43 (30-73) балла. Средний балл по субтесту

Векслера №5 – 9,96 (7-12). Результаты шкалы ВАШ «память» – 67 (45-94) мм; по шкале ВАШ «внимание» – 68 (57-95) мм. При субъективной оценке «внимания» результаты (в пересчете на %) существенно не отличались от объективной 68 (ВАШ) и 65,6% – по субтесту Векслера №7, а в оценке «памяти» больные «недооценили» свои способности 67 (ВАШ) и 76,6% по субтесту Векслера №5. Таким образом, при АГ в первую очередь снижается внимание при незначительном снижении памяти, но даже незначительное снижение памяти существенно влияет на качество жизни больного. При предъявлении жалоб больного на снижение памяти стоит оценить не только «память», но и провести тест на внимание. Выявив снижение памяти и внимания, необходимо исключить артериальную гипертонию.

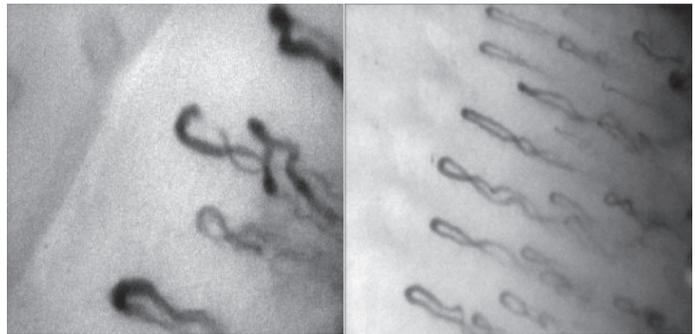


Рис. 1. Капиллярограмма пациента с АГ 1 ст.

При исследовании капилляров ногтевого ложа отмечались изменения в виде изменения плотности капиллярной сети, степени извитости, увеличение периваскулярной зоны, при чем выраженность изменений коррелировала со степенью АГ, а не с длительностью заболевания, т.е. у больных с АГ 1 ст. отмечались незначительные изменения микроциркуляции в виде увеличения периваскулярной зоны без изменения плотности капиллярной сети, или изменения структуры капилляров без увеличения периваскулярной зоны и разрежения капилляров (рис. 1). У больных с АГ 2 ст. отмечалось



Рис. 2. Капиллярограмма пациента с АГ 2 степени.

изменение структуры капилляров и плотности, в виде разрежения (рис. 2). При сравнении с контрольной группой (рис. 3) подобных изменений не наблюдалось даже у людей, имеющих отягощенную наследственность по гипертонии (один из родителей страдает ССЗ: АГ или/и ИБС). Некоторые авторы

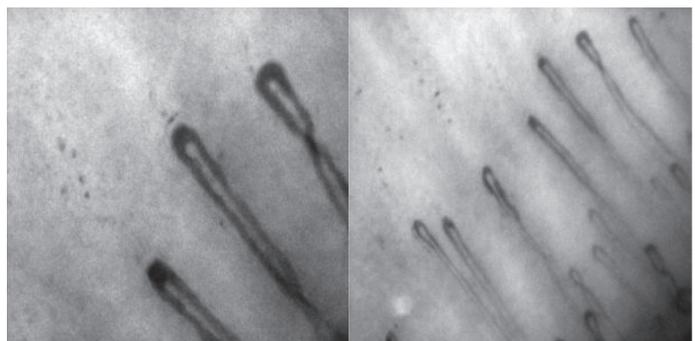


Рис. 3. Капиллярограмма здорового человека.

полагают, что первичная патология микроциркуляции и есть причина АГ, другие считают, что повышенное АД приводит к изменениям в капиллярах, что в свою очередь запускает «порочный круг» гипертонии [9,11,15]. Длительный патологический процесс в капиллярном русле может приводить к нарушению высших мозговых функций, что мы и наблюдаем у больных с АГ 1 и 2 степеней.

В рекомендации по АГ среди методов, рекомендуемых в диагностике поражения сосудов, включены скорость пульсовой волны на участке между сонной и бедренной артериями и определение лодыжечно/плечевого индекса. СРПВ является показателем, отражающим жесткость стенки артерий. Исследования, проведенные ранее, выявили связь жесткости крупных артерий с развитием гипертрофии левого желудочка, недостаточности левого желудочка и недостаточности коронарного кровообращения при АГ. Увеличение жесткости артерий расценивалось, как независимый маркер сердечно-

Таблица 1
Результаты обследования на аппарате «Тонокард»

Параметр	Значение
Среднее САД, мм рт.ст.	148,1±15,7
Среднее ДАД, мм рт.ст.	80,8±9,4
Средняя частота пульса, уд/мин.	71,8±10,6
СРПВ, м/с	9,2±4,8

сосудистого риска [13]. Результаты измерения СРПВ и АД, проведенное на аппарате «Тонокард», представлены в таблице

1. Отечественными исследователями было установлено изменение ригидности более мелких артерий у больных артериальной гипертонией за счет разрастания гладкомышечных клеток артериол и отложения в сосудистых стенках коллагена и фибронектина [4]. Ранее проведенные исследования говорят об идентичности изменений СРПВ в периферических артериях и СРПВ в аорте и крупных артериях. С жесткостью стенки артерий взаимосвязывают такие показатели СМАД, как вариабельность АД и пульсовое артериальное давление. Обращают на себя внимание общность факторов, влияющих на ВАД и СРПВ: возраст, пол, курение, сахарный диабет.

Суточное мониторирование артериального давления является значимым методом обследования больных АГ, позволяющим объективно определить среднесуточные, дневные и ночные показатели АД и оценить влияние терапии на суточный профиль АД. Результаты многочисленных исследований выявили взаимосвязь показателей, полученных при СМАД, с прогнозом АГ.

Исследованиями, проведенными ранее, выявлена тесная зависимость среднесуточных значений САД и ДАД с гипертрофией левого желудочка, поражением почек и ретинопатией [11,12]. В настоящее время большинство исследователей обращают внимание на высокую степень взаимосвязи пульсового артериального давления (ПАД) с сердечно-сосудистым риском.

Взаимосвязь ПАД с прогнозом ССЗ была выявлена в ходе проведения Фремингемского исследования. Высокое ПАД приводит к гипертрофии левого желудочка и развитию левожелудочковой недостаточности. Одним из факторов, влияющих на уровень ПАД, является жесткость крупных артерий. В свою очередь жесткость артерий определяет время возврата отраженной пульсовой волны. Отмечено, что возрастные изменения стенки артерий приводят к более раннему возврату отраженной пульсовой волны и, как следствие, увеличению САД и уменьшению ДАД.

Исследователи отмечают более низкую прогностическую значимость вариабельности в рамках визита и отсутствие корреляции ее значений с межвизитной вариабельностью.

Корреляция краткосрочной вариабельности с риском развития инсульта усиливалась среди больных более молодого возраста и меньшим средним САД.

В исследовании отмечено снижение показателей вариабельности между визитами и краткосрочной в рамках одного визита. Анализ вариабельности в ходе нашего исследования показал, что средние значения вариабельности дневной и ночной САД и ночной вариабельности ДАД изначально находились в пределах нормы. Значения дневной вариабельности ДАД превышали нормальные значения. У 14 (28%) больных уровень дневной ВАД был повышен. Значения дневной вариабельности ДАД превышало норму у всех больных. Ночная вариабельность САД была повышена у 10 (20%) больных. Ночная вариабельность ДАД была повышена у 15 (30%) больных.

Границы снижения ночного АД в норме составляют 10-22%. В большинстве случаев у больных артериальной гипертонией, так же как и у здоровых людей, отмечается ночное снижение артериального давления. Неблагоприятный прогноз выявлен как у больных с недостаточным ночным снижением АД и ночным повышением АД, так и у больных с чрезмерным снижением АД в ночной период времени. Отмечено, что пик частоты развития инсультов, инфарктов миокарда приходится на утренние часы. Степень ночного снижения артериального давления, по данным исследований, коррелирует с частотой сердечно-сосудистых и церебральных осложнений [10]. Исходно больные, являющиеся нон-дипперами, составили 45% больных. Больные артериальной гипертонией могут разниться по уровню ночного АД, по степени гипертонии, по времени пробуждения. Соответственно показатель величины утреннего подъема АД не может в полной мере отражать утреннюю динамику АД. Суточное мониторирование АД позволяет дополнительно определить скорость утреннего подъема АД, т.е. на сколько АД поднимается за определенный промежуток времени. В нашем исследовании у 5% больных величина утреннего подъема САД исходно была повышена (более 56 мм рт.ст.), величина утреннего подъема ДАД превышала норму (36 мм рт.ст.) у 10% обследованных. Скорость роста ДАД в ранние утренние часы была зафиксирована у 40% больных.

Таким образом, незначительные изменения микроциркуляторного русла, признаки повышения жесткости сосудистой стенки, которые были выявлены при артериальной гипертонии 1 степени, уже способны приводить к когнитивным нарушениям сопоставимыми с когнитивными нарушениями у больных с АГ 2 степени, имеющими более выраженные изменения микроциркуляции. Данный процесс является вялотекущим, и не заставляет обращаться к врачу, учитывая, что 45% больных являлись нон-дипперами, и не расценивали себя как «гипертоников», но уже имели изменения сердечно-сосудистой системы, приведшим к когнитивным нарушениям. Можно утверждать, что артериальная гипертония, даже на начальных стадиях, приводит к снижению памяти и внимания, вне зависимости от образования и образа жизни больного, приводя к нарушениям микроциркуляции и нарушению эндотелиальной функции. Больной не всегда жалуется на снижение памяти, если это существенно не нарушает его образ жизни, часто списывая незначительную рассеянность на усталость, недосыпание, возраст и т.д. Возможно, рутинное проведение тестов для оценки когнитивных нарушений поможет на ранних этапах выявлять и лечить первопричину данных проявлений. При выявлении даже незначительного снижения, необходимо исключить АГ и более тщательно исследовать больного, для того чтобы предупредить развитие деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Власова И.Г., Ермакова Н.В. Основы физиологии человека. – М.: Изд-во Российского университета дружбы народов 2001. – С.181-184,195-196.
2. Быков Ю.Н., Гурьева П.В., Намсараева О.Д. и др. Когнитивные нарушения у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2007. – Т. XXXIX. №1. – С.139-144.
3. Гартнер Л.П., Хайатт Д.Л. Цветной атлас гистологии. – М.: Логосфера, 2008. – С.167.
4. Гурфинкель Ю.И., Макеева О.В., Острожинский В.А.

Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции и скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертонии // Функциональная диагностика. – 2010. – №2. – С.18-24.

5. Дамулин И.В. Когнитивные нарушения сосудистого генеза: клинические и терапевтические аспекты // Трудный пациент. – 2006. – №7. – С.34-36.

6. Захаров В.В., Локишина А.Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Русский медицинский журнал. – 2009. – №20. – С.1325-1329.

7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики // Профилактическая медицина. – 2009. – №6. – С.3-7.
8. Шпрах В.В., Суворова И.А. Когнитивные нарушения и деменция. – Иркутск, 2011. – 299 с.
9. Feihl F, Liaudet L, Waeber B. The macrocirculation and microcirculation of hypertension // Current Hypertension Reports. – 2009. – №11(3). – P.182-189.
10. Fratolla A., Parati G., Guspidi C., et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability // J Hypertens. – 1993. – №11. – P.1133-1137.
11. Gryglewska B., Necki M., Grodzicki T. Disturbances in microcirculation--an early predictor of arterial hypertension? //

- Przepl Lek. – 2002. – Vol. 59(9). – P.762-764.
12. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. Framingham study. // Eur Heart J. – 1992. – №13. – P.34-42.
13. Redon J., Gomez-Sanchez M., Baldo E., et al. Microalbuminuria is correlated with left ventricular hypertrophy in male hypertensive patients // Hypertens. – 1991. – №9. – P.148-149.
14. Simon S.C.G., Algra A., Bots M.L., et al. for the SMART Study Group. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease) // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P.951-957.
15. Stephan D. Is arterial hypertension a microcirculation disease? // J Mal Vasc. – 2007. – Vol. 32. №3. – P.131-134.

REFERENCES

1. Agadganyan N.A., Vlasova I.G., Ermakova N.V. Basic of human physiology. – Moscow: Izdatelstvo Rossijskogo Universiteta Druzhy Narodov, 2001. – P.181-184,195-196. (in Russian)
2. Bykov Yu.N., Gurjeva P.V., Namsarajeva O.D., et al. Cognitive disorders in patients with cerebral vascular disease // Nevrologicheskij Vestnik. Zurnal imeni V.M. Bekhtereva. – 2007. – Vol. XXXIX. № 1. – P.139-144. (in Russian)
3. Gartner L.P., Hiatt J.L. Color Atlas of Histology. – Moscow: Logosfera, 2008. – P.167. (in Russian)
4. Gurfinkel U.I., Makeeva O.V., Ostrozshinskiy V.A. Peculiarity of micro circulation, endothelium function and pulse wave spread velocity in patient with early stages of arterial hypertension // Funkcionalnaya diagnostika. – 2010. – №2. – P.18-24. (in Russian)
5. Damulin I.V. Cognitive dysfunctions of vascular origin: clinical and therapeutic aspects // Trudny patsient. – 2006. – №7. – P.34-36. (in Russian)
6. Zakharov V.V., Lokshina A.B. Cognitive dysfunctions in vascular encephalopathy // Russkij Medicinskij Zurnal. – 2009. – №20. – P.1325-1329. (in Russian)
7. Oganov R.G., Maslennikova G.Y. The epidemics of cardiovascular diseases can be stopped by strengthening their prevention // Profilakticheskaya medicina. – 2009. – №6. – P.3-7. (in Russian)
8. Shprakh V.V., Suvorov I.A. Cognitive impairment and dementia. – Irkutsk, 2011. – 299 p. (in Russian)
9. Feihl F, Liaudet L, Waeber B. The macrocirculation and microcirculation of hypertension // Current Hypertension Reports. – 2009. – №11(3). – P.182-189.
10. Fratolla A., Parati G., Guspidi C., et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability // J Hypertens. – 1993. – №11. – P.1133-1137.
11. Gryglewska B., Necki M., Grodzicki T. Disturbances in microcirculation--an early predictor of arterial hypertension? // Przepl Lek. – 2002. – Vol. 59(9). – P.762-764.
12. Kannel W. Potency of vascular risk factors as the basis for antihypertensive therapy. Framingham study. // Eur Heart J. – 1992. – №13. – P.34-42.
13. Redon J., Gomez-Sanchez M., Baldo E., et al. Microalbuminuria is correlated with left ventricular hypertrophy in male hypertensive patients // Hypertens. – 1991. – №9. – P.148-149.
14. Simon S.C.G., Algra A., Bots M.L., et al. for the SMART Study Group. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease) // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P.951-957.
15. Stephan D. Is arterial hypertension a microcirculation disease? // J Mal Vasc. – 2007. – Vol. 32. №3. – P.131-134.

Информация об авторах:

Орлова Наталья Васильевна – д.м.н., профессор; Хачирова Асият Исмаиловна – заведующая учебной лабораторией кафедры; Аляутдинова Ирина Анисимовна – аспирант кафедры, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, тел. (495) 6744968, e-mail: Vrach315@yandex.ru; Карселадзе Наталья Джимшеровна – кардиолог, 125367, Москва, Волоколамское ш., 84, тел. (495) 9250202, e-mail: karseladze@yandex.ru

Information About of the Authors.

Orlova Nataliya V. – MD, PhD, professor; Hachirova Asiyat I. – Head of the laboratory; Aliautdinova Irina A. – graduate student, 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova st., 1, tel. (495) 6744968, e-mail: Vrach315@yandex.ru; Karseladze Nataliya D. – cardiologist, 125367, Moscow, Volokolamskoe highway, 84, tel. (495) 9250202, e-mail: karseladze@yandex.ru

© БЫКОВ Ю.Н., НЕЧАЕВА Ю.П., ЗАГВОЗКИНА Т.Н., БОХНА А.С., ЗАБОБОНИНА И.Н., ВАСИЛЬКОВА С.В. – 2014
УДК 616.833.2-009.1-036.1

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ГИЙЕНА-БАРРЕ

Юрий Николаевич Быков, Юлия Петровна Нечаева, Татьяна Николаевна Загвозкина, Анастасия Степановна Бохна, Ирина Николаевна Забобонина, Светлана Владимировна Василькова (Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.Н. Быков, неврологическое отделение, зав. – Т.Н. Загвозкина)

Резюме. Острая воспалительная полирадикулонейропатия (синдром Гийена-Барре) является тяжелым аутоиммунным заболеванием, поражающим периферическую нервную систему. Дискутабельным является вопрос об этиопатогенетической связи острой и хронической воспалительной полирадикулонейропатии. Является ли вторая исходом первой или имеет свои механизмы возникновения и течения? Из практики клиники нервных болезней представлен клинический случай с затяжным течением острой воспалительной полирадикулонейропатии. Представлены результаты лечения и успешной реабилитации больной.

Ключевые слова: синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия.

CASE REPORT OF PROTRACTED CLINICAL COURSE OF GUILLAIN-BARRE SYNDROME

Y.N. Bykov, Y.P. Nechaeva, T.N. Zagvozkina, A.S. Bohna, I.N. Zabobonina, S.V. Vasilkova

Summary. An acute inflammatory polyneuropathy (Guillain-Barre syndrome) is an autoimmune disease that attacks the nervous system and causes damages of peripheral nervous system. Relationship between syndrome and the chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy is disputable. This case presents the data from the literature on the etiology, the clinical features and function diagnostics of syndrome Guillain-Barre. Successful results of treatment have shown.

Key words: Guillain-Barre syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.

Острая воспалительная полирадикулоневропатия является тяжелым неврологическим заболеванием с преимущественным поражением периферической нервной системы. Синдром Гийена-Барре считался синонимом острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии, но в последние годы стало ясно, что в определенной части случаев при этом синдроме доминирует поражение не миелिनной оболочки, а аксонов (аксональный вариант). О случаях данного заболевания неоднократно сообщалось, начиная с 30-х годов XIX в. В 1859 г. J. Landry описал «острый восходящий паралич». Но лишь только после того, как G. Guillain, J. Barre и A. Strohl в 1916 г. представили описание острого периферического паралича с белково-клеточной диссоциацией и благоприятным прогнозом, синдром Гийена-Барре прочно вошел в клинический обиход [2].

Синдром Гийена-Барре – это самая частая острая полиневропатия. Заболеваемость составляет 1,7 на 100 тыс. населения в год. Она примерно одинакова у мужчин и женщин в различных регионах, не имеет сезонных колебаний. Развитие синдрома возможно в любом возрасте, однако чаще он встречается в пожилом возрасте. У лиц до 18 лет заболеваемость составляет 0,8 на 100 000 населения, тогда как после 60 лет – 3,2.

Различают следующие клинические варианты СГБ: 1) острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия – наиболее частая, классическая форма (75-80%); 2) острая моторная аксональная невропатия и 3) острая моторно-сенсорная аксональная невропатия (обе составляют 15-20%); 4) синдром Миллера-Фишера – сочетание арефлексии, мозжечковой атаксии, офтальмоплегии при слабовыраженных парезах (3-5%); 5) более редкие формы: острая сенсорная полиневропатия, острая пандизавтономия, острая краниальная полиневропатия, фаринго-цервикобрахиальный вариант. Как правило, эти варианты клинически обычно протекают более тяжело [3].

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (ХВДП) – аутоиммунное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся нарастающим на протяжении нескольких недель или даже месяцев чувством онемения, мышечной слабостью, отсутствием рефлексов и нарушением чувствительности в конечностях. Частота заболевания составляет 1-2 случая на 100 тыс. населения. Мужчины болеют чаще женщин. Заболевание возможно в любом возрасте, но встречается несколько чаще в 50-75 лет. До настоящего времени не стихают споры, что демиелинизирующая полирадикулоневропатия является лишь одним из вариантов синдрома Гийена-Барре (СГБ). Это связано со сходством их иммуногистохимических и электрофизиологических признаков. Однако, существующие клинические критерии диагностики синдрома Гийена-Барре разделяют эти два заболевания по времени их течения: в отличие от СГБ, патологические изменения при демиелинизирующей полирадикулоневропатии развиваются медленно и достигают своей критической точки зачастую только по прошествии многих месяцев, в то время как при СГБ это максимум 3-4 недели. Причиной развития демиелинизирующей полирадикулоневропатии считается чрезмерная активация иммунокомпетентных клеток, вследствие какого-либо воспалительного процесса, экспрессирующего ряд поверхностных рецепторов и медиаторов воспаления. При этом увеличивается проницаемость мелких кровеносных сосудов, и активированные лейкоциты вместе с медиаторами воспаления попадают в нервную ткань. В нервной ткани происходит активация макрофагов, которые при этом начинают фагоцитировать миелинную оболочку. Высвобождающийся в процессе фагоцитоза миелин провоцирует развитие местного иммунного ответа, усиление выработки антител и цитокинов [4,5]. В зависимости от типа поражения нервного волокна выделяют следующие виды поражения: 1) демиелинизирующее – встречается

примерно в 61% случаев; 2) аксонально-демиелинизирующее – выявляется примерно в 21% случаев; 3) аксональное поражение – определяется примерно в 5% случаев; 4) без патологий – примерно у 2% обследованных. По данным ряда исследователей, в среднем в течение 6 лет наблюдения за больными с ХВДП благоприятное течение наблюдалось в 56% случаев, в 17% был летальный исход вследствие развившейся тетраплегии с нарушением дыхания и бульбарными расстройствами [1].

Мы хотим представить редкое клиническое наблюдение затяжного течения синдрома Гийена-Барре.

Клиническое наблюдение. Больная В. 49 лет. С мая 2013 года больная стала отмечать слабость в проксимальных отделах нижних конечностей, преимущественно по утрам, ноющие боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (ПКОП) симметрично, без иррадиации. 24.07.2013 г. обратилась на консультацию в КДП клиник ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, выставлен диагноз: вертеброгенная люмбагия, назначено лечение: кетопрофен, комбилипен, толперизон, массаж, электрофорез с новокаином и йодидом калия. На фоне проведенного лечения вышеперечисленные симптомы ушли и возобновились в начале июля, когда после подъема тяжести стала отмечать боль в ПКОП. Было проведено МРТ ПКОП 11.07.2013 г., где была выявлена – грыжа диска LIII-LIV, протрузия диска LIV-V со стенозом позвоночного канала на данном уровне, фораминальный стеноз LIII-LIV слева. 18.07.2013 г. обратилась в ГКБ № 3, проконсультирована нейрохирургом: оперативное лечение не показано. С 27.07.2013 г. стала нарастать слабость в ногах, появилось затруднение ходьбы. С 28.07.13 г. появилась слабость в левой руке, перестала самостоятельно передвигаться. 28.07.13 г. была осмотрена нейрохирургом ИОКБ: радикулоневрит LIV, большие справа; синдром люмбоишалгии с двух сторон (рекомендовано – оперативное лечение не показано, лечение у невролога по м/ж). С 29.07.13 г. ослабла правая рука.

В неврологическом отделении клиник Иркутского государственного медицинского университета находилась с 29.07.13 г. с диагнозом: Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (синдром Гийена-Барре, восходящий тип Ландри). Выраженный периферический квадрипарез с преобладанием в руках. Выраженные дыхательные, вегетативные, бульбарные нарушения. Стадия регресса.

При поступлении: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, самостоятельно не передвигается, не ходит, не переворачивается в кровати, не садится. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД=110/65 мм рт.ст. ЧСС=75 уд/мин. Дыхание везикулярное, тип дыхания брюшной. Неврологический статус: Зрачки круглые D=S, реакции зрачков на свет сохранены; конвергенция, аккомодация не нарушены. Движения глазных яблок в полном объеме. Тригеминальные точки при пальпации безболезненные. Чувствительность на лице не нарушена. Чуть ниже правый угол рта. Рефлексы орального автоматизма: намечен хоботковый. Нистагма нет. Дужки мягкого неба при фонации подвижны, симметричны. Дисфонии, дизартрии, дисфагии нет. Функция трапециевидных, грудино-ключично-сосцевидных мышц не нарушена. Язык при высовывании чуть вправо. Гипотония мышц конечностей, преимущественно в ногах. Атрофий, фибриллярных подергиваний нет. Сухожильные рефлексы с рук: с бицепсов снижены, карпорадиальные, с трицепсов отсутствуют; с ног отсутствуют. Патологических стопных, кистевых рефлексов нет. Симптом Лассега слабо положительный с двух сторон, симптом Нери слабо положительный. Сила мышц конечностей в дистальных отделах рук 2 балла, в дистальных отделах – ног 3 балла, в проксимальных отделах рук – 1 балл, в проксимальных отделах ног – 2 балла. Чувствительных нарушений на момент осмотра нет. В нижней, верхней пробах Барре конечности не удерживает. Координаторные пробы не выполняет из-за выраженной слабости в конечностях.

Менингеальных знаков нет.

Общий анализ крови: Hb-138 г/л, эритроциты – $4,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $7,96 \times 10^9$ /л, п – 0, с – 78, э – 1, м – 6, м – 15%. Общий анализ мочи: соломенно-желтого цвета, удельный вес – 1020 г/л, рН – нейтральная, кетоны – 0,5 ммоль/л, белок – отрицательный, эпителиальные клетки – 2-3, лейкоциты – 1-2 в поле зрения. Биохимический анализ крови: глюкоза – 6,1 ммоль/л, бета-липопротеиды – 14,4 мкмоль/л, билирубин связанный – 3,8 мкмоль/л, билирубин свободный – 10,6 мкмоль/л, холестерин общий – 6,1 ммоль/л, индекс атерогенности – 2,1, триглицериды – 1,0 ммоль/л, альфа-липопротеиды – 1,98 ммоль/л, АСАТ – 25 Е/л, АЛАТ – 16 Е/л, креатинин – 69 мкмоль/л, фибриноген – 6,7 г/л, ПТИ – 88%, время рекальцификации – 1'25», АЧТВ – 35».

Анализ ликвора: 2 мл, бесцветный, прозрачный, цитоз 9/3, белок – 0,15 г/л, удельный вес – 1010 г/л, рН – 9, глюкоза – 3 ммоль/л.

Учитывая нарастание дыхательных нарушений больная 1.08.13г. была переведена на искусственную вентиляцию легких в ПИТиР. С момента поступления в реанимацию проведен плазмаферез с заменой донорской плазмой, с введением метилпреднизолона 1000 мг, 7 сеансов. На фоне проводимого лечения мышечная слабость нарастает, назначена терапия нормальным человеческим иммуноглобулином 400мг/кг/сут. №2 с 12.08.2013 г. Положительной неврологической динамики на фоне проводимого лечения не отмечалось. Состояние больной стабильно тяжелое; тяжесть состояния была обусловлена сопутствующей патологией (нозокомиальная пневмония средней степени тяжести; сахарный диабет 2 типа впервые выявленный; лекарственный гепатит; панкреатит). Больная в сознании, продуктивному контакту доступна, на обращенную речь реагирует мимикой и артикуляцией; контакт затруднен вследствие искусственной вентиляции; зондовое кормление. С первых дней поступления проводилась симптоматическая и сосудистая терапия, физиолечение, массаж, ЛФК. Отмечается незначительная положительная неврологическая динамика с 3.09.2013г.: сухожильные рефлексы: с рук не вызываются. Коленные не вызываются, ахилловы не вызываются. Патологические знаки: отсутствуют, симптома Бабинского нет. Объем активных движений: в руках плевгия, в ногах – может слегка пошевелить пальцами, незначительные движения в голеностопных суставах, при активном сгибании ног в коленных суставах – удержать их не может, слегка напрягает мышцы бедер. Мышечная гипотония. Четких чувствительных расстройств не дает. Менингеальных знаков нет.

Проведена электронейромиография (6.09.2013 г.) – признаки выраженной сенсомоторной полинейропатии верхних и нижних конечностей. Статус от 5.09.2013: объем активных движений: в руках плевгия, при попытке согнуть пальцы в кулак – справа отмечается мышечной напряжение в 5 пальцев; в ногах – может слегка пошевелить пальцами, незначительные движения в голеностопных суставах, при активном сгибании ног в коленных суставах – удержать их не может, слегка напрягает мышцы бедер. С октября 2013 г. – отмечается положительная динамика в виде появления движений в мышцах шеи; тренировочное отключение от ИВЛ на 15 мин. (дышит за счет диафрагмы и межреберных мышц). Проведен контроль электронейромиографии от 5.11.2013 г. – признаки

выраженной демиелинизирующей сенсомоторной полинейропатии верхних и нижних конечностей с неравномерной положительной динамикой в виде улучшения чувствительности к электрическому импульсу, тенденции к увеличению амплитуды М-ответа. Статус от 16.10.2013 г.: увеличился объем движений в стопах, появилось приведение и отведение легко выраженное бедер; больная дышит без аппаратной поддержки, но в связи с отсутствием кашлевого рефлекса была установлена трахеостома. При выписке в неврологическом статусе: сохраняется выраженный периферический квадрипарез; сухожильные рефлексы – вызываются с бицепса, остальные намечены (симметрично); чувствительных и вегетативных нарушений нет; дышит самостоятельно через трахеостому. Выписана с основным диагнозом: Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия (синдром Гийена-Барре, восходящий тип Ландри). Выраженный периферический квадрипарез с преобладанием в руках. Выраженные дыхательные, вегетативные, бульбарные нарушения с регрессом.

После выписки в течение 4 месяцев отмечается постепенное улучшение в состоянии больной.

17.03.2014 г. пациентка повторно поступила в неврологическое отделение Клиник ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России. Констатирована положительная динамика в неврологическом статусе: появился кашлевой рефлекс, увеличился объем движений в руках, стала самостоятельно сидеть; сохраняется ограничение обслуживания. В неврологическом статусе: Движения глазных яблок в полном объеме. Чувствительность на лице не нарушена. Чуть ниже правый угол рта. Намечен хоботковый рефлекс. Нистагм установочный при крайних отведениях. Дужки мягкого неба стоят низко, при фонации подвижны, симметричны. Дисфонии, дизартрии, дисфагии нет. Язык при высовывании чуть вправо. Гипотония мышц конечностей, преимущественно в ногах. Атрофии мышц кистей: межкостных мышц, сглажена ладонь. Сухожильные рефлексы с рук: с бицепсов снижены D>S, карпорадиальные, с трицепсов отсутствуют; с ног: отсутствуют. Патологических стопных, кистевых рефлексов нет. Сила мышц конечностей в дистальных отделах рук 1,5 балла, в проксимальных отделах – 2-2,5 балла, в дистальных отделах ног – 2,5 балла, в проксимальных отделах ног – 2 балла. Чувствительных нарушений на момент осмотра нет. В нижней, верхней пробах Барре конечности не удерживает. Координаторные пробы не выполняет из-за выраженной слабости в конечностях. Менингеальных знаков нет.

Данный клинический случай демонстрирует атипичный вариант затяжного течения синдрома Гийена-Барре. Отмечалась выраженная устойчивость тетрапареза периферического характера. Положительная динамика незначительно выражена была лишь к концу первого периода госпитализации, который составил 3,5 месяца. Признаки значимого улучшения были отмечены в период второй госпитализации на 8 месяце заболевания. Положительный результат во многом был определен правильной тактикой интенсивной терапии в остром периоде и повторным курсом восстановительного лечения в неврологическом отделении клиник университета. Больная взята под динамическое наблюдение неврологами клиники нервных болезней Иркутского государственного медицинского университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Клинические факторы прогноза при синдроме Гийена-Барре // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 44. №4. – С.21-26.
2. Дамулин И.В. Синдром Гийена-Барре: клинические особенности, диагностика, прогноз // Неврологический журнал. – 2013. – № 6. – С.4-8.
3. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена-Барре: Диагностика и лечение. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 208 с.

4. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов при синдроме Гийена-Барре // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т. 7. №1. – С.4-11.
5. Petzold A., Bretschneider J., Jin K., et al. CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barre syndrome // Muscle Nerve. – 2009. – Vol. 40. №2. – P.42-49.

REFERENCES

1. Grishina D.A., Suponeva N.A., Piradov M.A. Clinical Factors of prognosis in Guillain-Barre syndrome // Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj Akademii. – 2013. – Vol. 44. №4. – P.21-26.

- (in Russian)
2. Damulin I.V. Guillain-Barre syndrome: clinical features, diagnostics, prognosis // Nevrologicheskij Zurnal. – 2013. – №6.

– P.4-8. (in Russian)

3. Piradov M.A., Suponeva N.A. Guillain-Barre syndrome: diagnostics and treatment. – Moscow: MEDpress-inform, 2011. – 208 p. (in Russian)

4. Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S., et al. Pathogenetic and prognostic role of auto-antibodies to gangliosides of peripheral nerves in Guillain-Barre syndrome // Annaly Klinicheskoy I

Ekspierimentalnoj Nevrologii. – 2013. – Vol. 7. №1. – P.4-11. (in Russian)

5. Petzold A., Brettschneider J., Jin K., et al. CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barre syndrome // Muscle Nerve. – 2009. – Vol. 40. №2. – P.42-49.

Информация об авторах:

Быков Юрий Николаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, кафедра нервных болезней, e-mail: bykov1971@mail.ru;
Нечаева Юлия Петровна – врач неврологического отделения клиник, к.м.н.; Загвозкина Татьяна Николаевна – заведующая неврологическим отделением клиник; Бohna Анастасия Степановна – врач неврологического отделения клиник; Забобонина Ирина Николаевна – врач неврологического отделения клиник; Василькова Светлана Владимировна – врач неврологического отделения клиник.

Information About the Authors:

Bykov Yury N. – Head of Nervous Diseases Department of Irkutsk State Medical University, PhD, MD, DSc, professor, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, Irkutsk State Medical University, Department of Nervous Diseases, e-mail: bykov1971@mail.ru;
Nechaeva Yulia P. – neurologist, PhD, MD; Zagvozkina Tatiana N. – Head of Neurology Department of clinics of Irkutsk State Medical University; Bohna Anastasia S. – neurologist; Zabobonina Irina N. – neurologist; Vasilkova Svetlana V. – neurologist.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ШЕВЧЕНКО Е.В., КОРЖУЕВ А.В. – 2014
УДК: 521.1+531+531.5

СЛУЧАЙНЫЕ ОТКРЫТИЯ В ЕСТЕСТВОЗНАНИИ, ВПИСАННЫЕ В КОНТЕКСТ МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ

Елена Викторовна Шевченко¹, Андрей Вячеславович Коржуев²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра медицинской и биологической физики, зав. – д.б.н., проф. Е.В. Шевченко; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ректор – член-корр. РАН, д.м.н., проф. П.В. Глыбочко, кафедра медицинской и биологической физики, зав. – проф. В.Ф. Антонов)

Резюме. Обсуждаются контекстуальные, экспериментальные, экспериментально-аномальные, теоретические случайные открытия, результаты которых нашли то или иное применение в медицинской физике, их генезис и фазово-стадийная структура. Рассмотрение акцентируется на открытиях «животного электричества», рентгеновского излучения и естественной радиоактивности, исследованиях электрической активности головного мозга и ряде других событий.

Ключевые слова: контекстуально-временные (темпоральные) случайные открытия, контекстуально-пространственные случайные открытия, стадия доминантной поисковой активности, стадия систематического исследования.

ACCIDENTAL DISCOVERIES IN NATURAL SCIENCE INCLUDED IN THE CONTEX OF MEDICAL PHYSICS

E. V. Shevchenko¹, A. V. Korzhuev²

(¹Irkutsk State Medical University; ²First Moscow State Medical University named after I.M. Setchenov, Russia)

Summary. Contextual, experimental, anomalous, theoretical and accidental discoveries, the results of which found one or another use in medical physics, their genesis and phase-stage structure are discussed in the article. The consideration is focused on “animal electricity”, X-rays, radioactivity, electric activity of human brain and others.

Key words: contextual-temporal and contextual-space accidental discovery, dominant cognitive activity stage, systematic research activity.

Случайные открытия являются одним из перспективных направлений современной философии науки. Они характеризуются неосознанностью их осуществления и «получая» их, учёный, как правило, открывает для себя и для профессионального социума ответы на вопросы, которые изначально целенаправленно природе не задаёт, решает проблемы, которые в явном виде в момент открытия не стояли. В методологии естественнонаучного познания известна классификация таких открытий по способу их возникновения, «появления на свет», представленная в аннотации ста-

ти [3]. Так случайные открытия, в возникновении которых проявляется определяющая роль лабораторного или внешнего контекста, именуются методологами контекстуальными. К таковым среди интересующего нас спектра открытий медико-физического профиля относится случайное открытие электрического тока Л. Гальвани. В лаборатории учёного, препарировавшего лягушку, находились физические приборы, и когда один из присутствовавших при опытах помощников случайно, кончиком скальпеля коснулся внутренних бедренных нервов лягушки, другой (по одной из известных

и опубликованных исторических версий это была жена Гальвани – Лючия Галеацци) заметил, что конечность лягушки иногда дёргалась; при этом такие движения были связаны с моментом извлечения искры из кондуктора электрофорной машины, изобретенной примерно в 1740 г. Гальвани испытывает страстное желание исследовать описанный эффект, и это положило начало открытию «животного электричества» (результаты были опубликованы в «Трактате о силах электричества при мышечном движении» в седьмом томе сочинений академика в Болонии).

Открытие электрической природы нервных импульсов не задумывалось заранее, оно возникло на несоответствующей сути явления экспериментальной базе, и по праву относится к категории случайных. При этом в своих работах известный методолог научного поиска А.С. Новиков отмечает, что открытие Гальвани не только контекстуально (имеется в виду приборно-лабораторный контекст открытия), но и контекстуально-динамично, поскольку совмещает несколько событий: препарирование лягушки – прикосновение скальпеля к внутренним бедренным нервам – прикосновение руки экспериментатора к лезвию или к одной из заклёпок ручки скальпеля – высечение искры из кондуктора электрической машины. По мнению только что цитированного автора, именно одновременность протекания лабораторных событий («взаимодействие множественного») явилась «порождающей структурой» открытия [3].

Классифицируя случайные открытия, цитированный выше автор выделяет контекстно-пространственные, в возникновении которых важную роль играет взаиморасположение лабораторных приборов, вспомогательного оборудования, различных реагентов и т.п. Интересным примером такого открытия является открытие А. Беккерелем естественной радиоактивности. Вспомним, что в 1895 г. В. Конрад Рентген опубликовал сообщение об открытии X-лучей высокой проникающей способности (кстати, тоже случайном) и тем создал благоприятный фон для массового увлечения учёных поиском всевозможных высокопроникающих лучей (только в Парижскую Академию наук за последующий год было представлено около 1600 научных работ и проектов, связанных со всевозможными проникающими в вещество лучами). Известный математик и физик того времени А. Пуанкаре высказал предположение о некотором сходстве между свечением газоразрядной трубки при наблюдении рентгеновского излучения и свечением кристаллов урана после облучения их Солнцем. Для проверки этой идеи Беккерель использовал множество люминесцирующих кристаллов, среди которых оказалась и соль урана (бисульфат урана-натрия). Далее последовал опыт, в котором фотографическая пластинка с бромжелатиновой эмульсией заворачивалась в двойной слой черной бумаги, сверху накладывался кристалл сульфата урана и калия, и всё это выставлялось под открытые солнечные лучи на несколько часов [5]. Обнаружив на фотопластинке очертания кристаллов, Беккерель предполагает, что подтвердил гипотезу Пуанкаре – соли урана после солнечного освещения действительно испускают излучение, проходящее через слой чёрной бумаги (о чём он и докладывает в Академию наук 24 февраля 1896 г. – спустя чуть более года после открытия Рентгена). Однако, при дальнейшем экспериментировании с солями урана в дело вмешалась погода – в конце февраля того года солнца на небе не было, и Беккерель заворачивает фотопластинки и пластинки с солями урана в черную бумагу, убирая их при этом в стол. Желая повторить опыт в солнечную погоду 1 марта 1896 г., он обнаруживает, что фотопластинки потемнели так, словно лежали не в ящике стола, а подвергались солнечному воздействию (как и в предыдущих опытах). Стало понятным, что соли урана испускают совершенно отличное по природе от фосфоресценции излучение – об этом учёный уже 2 марта докладывает на заседании Академии наук, и эта дата считается открытием естественной радиоактивности. Следует отметить и не менее важное сопутствующее «элиминирующее открытие» – о том, что под действием солнечного света соли урана испускают рентгеновские лучи.

А.С. Новиков отмечает, что решающим фактором в таких случайных открытиях явилось удачное расположение объекта исследования и индикаторов, позволяющих зарегистрировать неизвестные до обсуждаемого момента свойства объекта. Никакой специальной ориентированности на открытие

радиоактивности не было (наоборот, ситуацию «затемняла» ложная идея об испускании рентгеновских лучей обычными объектами, фосфоресцирующими после внешнего солнечного облучения).

В теории случайных открытий особо выделяют контекстно-темпоральные – среди них открытие Эрстедом магнитного действия электрического тока. Намереваясь на лекции продемонстрировать эффект нагревания током металлического проводника, он обнаружил ориентирующее действие проводника с током на магнитную стрелку – при этом обращает на себя внимание цепь случайных событий: случайно оставленный на столе рядом с проводником компас, случайный студент, обративший (абсолютно непреднамеренно) внимание на определенную ориентацию магнитной стрелки именно при включении тока в цепи и исчезновение этого эффекта при выключении тока и т.п.

Однако, с точки зрения открытий, нашедших применение в медицинской физике, для нас сейчас важны так называемые случайные открытия «смешанного типа» (иногда называемые интегральными): открытия, в которых одновременно проявляются признаки пространственной и временной контекстуальности – речь идёт об уже упоминавшемся выше открытии В.К. Рентгена (X-лучи). Первое неожиданное обнаружение этого излучения было обусловлено (инспирировано «удачным» расположением кружковой трубки (использовавшейся для наблюдения газовых разрядов) и люминесцирующего экрана в достаточной близости друг от друга – это пространственная контекстуальность; а также цепью случайных событий, вытянувшихся во временной ряд: Рентген ухаживал в день открытия из лаборатории очень поздно и видимо, по причине усталости и опосредованной ею невнимательности забывает выключить трубку, но накрывает её чехлом и гасит в лаборатории свет, затем спустя некоторое время возвращается в лабораторию и видит свечение люминесцентного экрана из платино-синеродистого бария.

Известны в истории и методологии физики и так называемые экспериментально-аномальные случайные открытия. Из числа интересующих нас в данной статье физико-медицинских к ним относится открытие «Е-волн», иногда именуемых волнами ожидания. Занимавшийся изучением проблем электроэнцефалографии Грейм Уолтер записывал электроэнцефалограммы у людей и сравнивал различные показатели в период относительного спокойствия и активной мыслительной деятельности. Однако, однажды во время обычной рутинной исследовательской работы в лаборатории уронили на пол металлический прибор – временные зависимости разностей потенциалов сразу во всех отведениях у исследуемого пациента сразу резко изменились, причём ранее с аналогичными изменениями учёному сталкиваться не приходилось. Мозг, по-видимому, реагировал на звук от падающего предмета. Уолтер называет новый обнаруженный в записи электроэнцефалограммы ритм волнами ожидания (мозг готовится к восприятию чего-то неординарного) или «Е-волнами» [6]. С точки зрения теории случайных открытий пространство научной лаборатории стало рассматриваться не только как «место осуществления открытий», но и место, где незапланированные случайные воздействия на исследуемый процесс могут положить начало новым открытиям, открыть исследователям некий новый путь, фокус рассмотрения исследуемого, вывести на поверхность, открыть для учёного те факторы, которые могут влиять на характер протекания явлений, находящихся в содержательном поле этого изучаемого, о которых он сам специально не задумывался, держал их вне поля зрения и т.п., и тем самым осуществить эффект возникновения «отправной точки» для старта нового направления научной деятельности.

В литературе описываются также теоретические случайные открытия [2,4], например, к медицине из числа таких относится открытие Р. Лаэннека, который ввёл в научный обиход термин и метод аускультации. Во времена медицинской деятельности этого учёного остро стояла проблема распознавания болезни на ранней стадии, поскольку выявилось множество таких заболеваний, которые никак не давали о себе знать на ранней стадии, а когда проявлялись, то спасти больного часто было уже невозможно (непосредственное же прикладывание уха врача к поверхности тела больного, также не давало ощутимых результатов). Однажды, когда Лаэннек шёл через парк, внимание учёного привлекает шум-

ная компания детей, игравших рядом с брёвнами лежащего строительного леса: одни дети прикладывали ухо к одному концу бревна, другие ударяли палкой по противоположному концу, и первые старались услышать звуковую волну, распространяющуюся не в воздухе, а внутри дерева. Поскольку предшествующий этому событию этап жизни Лаэннека был этапом с устойчивой установкой нацеленности учёного на поиск путей решения волновавшей учёного проблемы, то, видимо, это позволило ему выделить, увидеть в тривиальном факте окружающей повседневной жизни эскиз будущей теоретической схемы метода аускультации (конечно, приём аналогии сыграл здесь важную роль).

Здесь следует сказать и о применении данного метода. Поводом для первого применения метода аускультации стала полнота одной обследуемой пациентки и трудности при прослушивании ухом области поверхности тела, близкой к сердцу. Лаэннек берёт несколько листов бумаги, сворачивает их в плотный цилиндр, один конец которого приставляет к области сердца больной, а второй – к собственному уху и слышит отчётливые и ясные удары сердца. Через год, в 1817 г. Лаэннек изобретает инструмент – воронковидную деревянную трубку и пишет «Руководство к вооружённой аускультации и к болезням лёгких и сердца»; а в 1828 г. П. Пуари изобретает бинауральный стетоскоп, и метод начинает уверенно входить в клиническую практику.

Сродни только что описанному сюжету и открытие перкуссии. В работе [6] описывается, как сын трактирщика Л. Ауэнбургер видел, как отец определял количество вина в бочках методом простукивания их стенок. Эти случайные наблюдения были перенесены в практическую медицинскую деятельность – в течение последующих 6-7 лет врач из Австрии Ауэнбургер анализирует звуки, «извлекаемые» путём простукивания грудной клетки пациента, а затем сопоставляет свои предположения с результатами патологоанатомических вскрытий. Идёт самое настоящее научное медицинское исследование, результатом которого стало нахождение корреляции между тем или иным диагностическим проявлением (указывающим на конкретный тип патологии) и характером и особенностями звука, издаваемого при этом при простукивании груди.

В 1761 г. автор публикует свои результаты, но медицинское сообщество скептически отнеслось к ним, и метод на какое-то время был забыт, а возрождён лишь спустя некоторое время лейб-медиком Наполеона Жаном Николя Корвизаром де Марэ.

Сегодня в методологии и истории физики известны представления о фазово-стадийной структуре случайных открытий [1]. Вновь обратимся к такому яркому открытию, как «Х-лучи» профессора из Вюрцбурга Вильгельма Конрада

Рентгена (1895 г.), о котором уже частично шла речь. Первый этап можно обозначить как случайное наблюдение неизвестного явления, причем не в процессе направленного эксперимента, а при обстоятельствах, напрямую с таковым не связанных (Рентген в тот знаменитый вечер уже уходит из лаборатории, но забывает выключить источник питания и газоразрядная трубка остаётся на долгое время под напряжением). При этом естественно, что на рассматриваемом начальном этапе никаких ясных представлений о том, что конкретно наблюдается, какова природа феномена, у того, кто случайно обнаруживает яркое, неординарное явление, нет.

Второй этап именуется доминантной поисковой нацеленностью, на котором «энергия удивления преобразуется в энергию поисковой активности, независимо от качества проблем и систем дисциплинарного знания» – так описывает эту фазу цитированный выше А.С. Новиков и добавляет образный фрагмент: «...надо настолько удивиться, чтобы свихнуться, – что и сделал Рентген, велел поставить раскладную кровать в лабораторию и приносить туда еду. После этого по Вюрцбургу поползли слухи о том, что профессор свихнулся» [3]. Учёный пытается в условиях такого затворничества и общения только с непосредственно причастными к теме сотрудниками выяснить, какова физическая природа полученных лучей, несут ли они электрический заряд и т.п.

Третий этап именуется этапом систематических исследований: многократно повторив эксперимент (из неявного превратившийся в явный, целенаправленный), Рентген окончательно убеждается, что причиной свечения экрана из платиносинеродистого бария является катодная трубка. Он ставит экран, покрытый слоем соли бария, на различные расстояния от трубки, отдельная серия опытов посвящается исследованию возможности поглощения Х-лучей различными веществами – накапливается серьёзный эмпирический материал (в общей сложности эта стадия эксперимента длится около 50 суток), который, однако, природы исследуемого феномена не вскрывает – только через 15 лет, в 1912 году было установлено, что Х-лучи есть электромагнитные волны малой длины волны с высокой проникающей способностью. Вместе с тем, уже на стадии наличия эмпирического результата «неясной природы» вполне возможно нахождение перспективной сферы (области) его практического применения – таковой стала спустя всего несколько месяцев после открытия профессора из Вюрцбурга медицинская диагностика – визуализированному изображению внутренних органов, которое позволило получать Х-лучи, в медицине не было цены. Сам Рентген его отчётливо себе не представлял, как и А. Беккерель, обнаруживший «урановые лучи».

При всей кажущейся полноте исследования гносеологическая природа самих случайных открытий раскрыта сегодня ещё недостаточно и ждёт своих исследователей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баксанский О.Е., Коржуев А.В. Кризис классической парадигмы в физике: от атома Бора до теории относительности. – М.: ЛЕНАНД (URSS), 2014. – 152 с.
2. Капица П.Л. Эксперимент. Теория. Практика. – М.: Наука, 1987. – 354 с.
3. Новиков А.С. Философия научного поиска. – М.: Либроком, 2009. – 336 с.
4. Сорокина Т.С. История медицины. – М.: Медицина, 1992. – 396 с.
5. Шевченко Е.В., Коржуев А.В. В.К. Рентген, история открытия рентгеновского излучения и его применения в медицине // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2004. – №3. – С.103-106.
6. Stent G.S. Prematurity & Uniqueness in scientific discovery // Scientific American. – 1972. – Vol. 227. №6. – P.84-93.

REFERENCES

1. Baksansky O.E., Korzhuev A.V. The crisis of the classical paradigm in physics from Bohr to the theory of relativity. – Moscow: LENAND (URSS), 2014. – 152 p. (in Russian)
2. Kapitza P.L. Experiment. Theory. Practice. – Moscow: Nauka, 1987. – 354 p. (in Russian)
3. Novikov A.S. Philosophy of scientific research. – Moscow: Librokom, 2009. – 336 p. (in Russian)
4. Sorokina T.S. History of medicine. – Moscow: Meditsine, 1992. – 396 p. (in Russian)
5. Shevchenko E.V., Korzhuev A.V., Khlopenko H.A. Rentgen V.K. The history of opening radioactive exposure and its use in medicine. // Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk). – 2004. – Vol. 44. №3. – P.95-99.
6. Stent G.S. Prematurity & Uniqueness in scientific discovery // Scientific American. – 1972. – Vol. 227. №6. – P.84-93.

Информация об авторах:

Шевченко Елена Викторовна – заведующий кафедрой, д.б.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;
Коржуев Андрей Вячеславович – профессор кафедры, д.п.н.;
Хлопенко Нина Александровна – заведующий кафедрой, доцент

Information About the Authors:

Shevchenko Elena – Head of Department, Ph.D., professor, 664003, Irkutsk, Krassnogo Vosstania st., 1;
Korzhuev Andrew V. – Professor, Ph.D.; Khlopenko Nina – Head of Department, Associate Professor.

ЛЕКЦИИ

© БЫВАЛЬЦЕВ В.А., БЕЛЫХ Е.Г., ЖДАНОВИЧ Г.С. – 2014
УДК: 616.8-089

СИМУЛЯЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ В НЕЙРОХИРУРГИИ

Вадим Анатольевич Бывальцев^{1,2,3,4}, Евгений Георгиевич Белых¹, Глеб Сергеевич Жданович⁴

¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, директор – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; ²Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», гл. врач – к.м.н. Е.А. Семенищева; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; ⁴Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. Симуляционные технологии обучения в медицине на современном этапе являются обязательным составляющим образовательного процесса. Использование симуляционного обучения в хирургии создает идеальные условия, в которых обучаемый приобретает и совершенствует навыки через многократное повторение манипуляции без риска для пациента. В нейрохирургии активное использование симуляторов было затруднительно на начальных этапах развития данного направления, что связано с повышенной сложностью моделирования самих нейрохирургических операций. В настоящее время ведущие эксперты признают высокую роль данного вида обучения в подготовке как будущего специалиста, так и в повышении уровня уже имеющихся навыков у состоявшегося хирурга. Лекция знакомит с принципами непрерывного медицинского образования, возможностями совершенствования мануальных нейрохирургических навыков.

Ключевые слова: нейрохирургия, хирургия, симуляция, обучение.

SIMULATION EDUCATION IN NEUROSURGERY

V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4}, E.G. Belykh¹, G.S. Zhdanovich⁴

¹Scientific center of reconstructive and restorative surgery of Siberian branch of RAMS; ²Irkutsk Railway Clinical Hospital; ³Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education; ⁴Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Simulation medical technologies are obligatory part of contemporary medical teaching process. Introduction of simulation training in surgery creates ideal conditions in which a trainee acquires and develops skills through repetitive practice of manipulations without any risk to the patient. Usage of simulators in neurosurgical practice was difficult during the early stages of the development of this direction, which was associated with the difficulty of neurosurgical operations modeling themselves. Currently, leading experts recognize the importance of this type of learning for the training of the future specialists, and for improving of existing skills of already successful surgeons. This lecture introduces the principles of continuous medical education, and opportunities for the improvement of neurosurgical manual skills.

Key words: neurosurgery, surgery, simulation, training.

Стремление оказывать качественную медицинскую помощь населению на этапе подготовки специалистов хирургического профиля сталкивается с этической проблемой обучения мануальным навыкам на пациентах. Решением этого вопроса занимается относительно новое направление медицинской науки, называемое *симуляционным обучением*. Симуляционное обучение представляет собой современную технологию обучения и оценки практических навыков, умений и знаний, основанную на реалистичном моделировании, имитации клинической ситуации или отдельно взятой физиологической системы, для чего могут использоваться биологические, механические, электронные и виртуальные (компьютерные) модели [7].

Корни симуляционного обучения уходят в средние века, но признание и колоссальную финансовую, юридическую поддержку в развитых странах мира оно получило сравнительно недавно. По сути, новое название «симуляция» возникло в конце 20 века и объединило передовые научные разработки и хорошо известные тренировочные алгоритмы практических навыков, подведя их под научную основу, сделав их более эффективными. Отчасти, в отношении отработки практических навыков и умений симуляционное обучение можно назвать «научной организацией труда». Наличие симуляционного обучения является обязательным критерием сертификации хирургической ординатуры в США, Японии и Европе. Согласно приказу Минздравсоцразвития РФ от 05.12.2011 N 1476н «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования (интернатура)» на обучающий симуляционный курс отводится 72 часа и 136 часов для образовательной программы в ординатуре.

В настоящее время высокие требования к подготовке спе-

циалиста хирургического профиля заключаются не только в его теоретической, но и практической подготовке. Прежде чем допустить хирурга к самостоятельной деятельности необходимо быть уверенным в его способности, по меньшей мере, не навредить пациенту. Для этого разработаны стандарты обследования и лечения заболеваний. В ближайшее время следует ожидать появления стандартов мануальных навыков, стандартов выполнения основных этапов операций. Работа в этом направлении активно ведется и первые шаги уже сделаны [2,16].

История вопроса в Иркутской области

Современная нейрохирургия – относительно молодая специальность, но основные способы хирургического лечения нейрохирургических больных в Иркутске известны уже более 50 лет. Становление Иркутской нейрохирургии тесно связано с именами выдающихся нейрохирургов профессоров Михаила Дмитриевича Благодатского, Леонида Ставровича Кораиди, Ольги Константиновны Самойловой, доцента Юрия Федоровича Ермолаева, и других. При обучении ординаторов-нейрохирургов использовались показательные операции и препарирование в анатомических залах на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии ИГМУ [11]. Чтобы глубже прочувствовать то, как проходит процесс обучения навыкам в то время, приведем цитату из книги выдающегося хирурга, родом из Киренского района Иркутской области Ф.Г. Углова, посвященную симуляционному обучению: «Я много раз убеждался в обязательности тренировок для хирурга. Кроме всего прочего, хирургия – не только наука, но и искусство. А в искусстве, мы знаем, тренировкам придается решающее значение. По существу, без тренировки, без постоянной шлифовки своих способностей не могут рассчитывать на успех певцы и музыканты, актеры и художники, писатели...

...И я при своем профессорском звании, когда уместность моих рук уже признана в хирургическом мире, решаю вернуться к старому – к методичным тренировкам, чтобы до тонкости отработать наложение сосудистого соустья на сходных тканях. Снова, как десять лет назад, беру домой весь набор инструментов, игл и ниток и, уединившись в кабинете, создавая заведомо затрудненные ситуации, имитируя обстановку операции, терпеливо накладываю анастомозы, используя для этого тонкие резиновые перчатки. Каждый вечер, проверяя, сколько это отнимает времени, отмечая каждую ошибку, каждую свою неточность и исправляя ее тут же, накладываю один анастомоз за другим. Это для меня правило: чтобы не ошибиться на операции, в эксперименте техника должна быть отработана в совершенстве, ибо во время операции работает напряженно мозг, а руки лишь исполняют его волю» [8].

В 1990-е годы, когда возможность обучения и диссекции на кадаверном материале стала ограничиваться, а медицинская визуализация не была еще повсеместно доступной, обучение нейрохирургической анатомии и практическим навыкам оставалось на личной ответственности ординатора и молодого нейрохирурга. В 2000-х годах лишь единицы практиковали навыки на самодельных моделях, а симуляционные упражнения активно применялись в молодежных научных кружках ИГМУ. Так, например, для получения звания «действительного члена кружка кафедры госпитальной хирургии» требовалась сдача нормативов хирургических навыков. С 2009 года научным обществом молодых ученых и студентов ИГМУ проводятся ежегодные студенческие олимпиады по хирургии, важной частью которых является повышение уровня мастерства студентов на различных тренажерах, симулирующих реальную операцию.

В будущем студенту, выбравшему путь хирурга, придется все чаще сталкиваться с симуляционным обучением. Поэтому для успешного становления хирурга следует понимать, как такое обучение разрабатывается, какую пользу может принести, и какие требования предъявляются к обучаемому. Ординаторы нейрохирургии и молодые специалисты, желающие улучшить свои практические умения, освоить новые оперативные доступы и приемы, последуют примеру Ф.Г. Углова в хирургическом тренинге. При этом сложная микроскопическая анатомия головного мозга непременно приведет к использованию различных специфических симуляционных моделей нейрохирургических операций [10].

Классификация симуляционных моделей

По мере накопления знаний нового направления науки возникает необходимость в их систематизации. В симуляционной медицине различают несколько направлений, классифицированные D. Gaba:

- Вербальные (ролевые игры).
- Стандартизированные пациенты (человек, обученный имитировать заболевание или состояние с высокой степенью реалистичности, так что даже опытный врач не сможет распознать симуляцию).
- Тренажеры навыков (физические или виртуальные модели).
- Пациенты на экране (компьютерные технологии).
- Электронные пациенты (манекены в обстановке больницы).

Симуляционные модели нейрохирургических операций

можно классифицировать на:

1. Физические:
 - 1.1. Живые (лабораторные животные);
 - 1.2. Неживые:
 - а). Искусственные (синтетические протезы, фантомы, муляжи);
 - б). Тканевые (кадавры, плацента);
2. Виртуальные (виртуальные тренажеры);

Таблица 1

Навыки, приобретаемые и совершенствуемые на симуляционных моделях

Навык	Симуляционные модели	Пример
Общение с пациентами.	Стандартизированный пациент, ролевые игры.	Сбор анамнеза, сообщение плохой новости пациенту, конфликтный пациент, решение деонтологически сложных задач.
Знание хирургической 4D анатомии <i>Под 4-мерной анатомией следует понимать знание расположения определенной структуры головного мозга в 3-х мерном пространстве, а так же 4ое измерение – функция этой структуры.</i>	Компьютерные модели, кадавры, манекены и фантомы.	Индивидуальная микроскопическая топографическая анатомия головного мозга и сосудов, эндоскопическая анатомия вентрикулярной системы головного мозга.
Последовательность выполнения действий. <i>Знакомство с новым нейрохирургическим оборудованием и инструментарием для выполнения операции.</i>	Виртуальные компьютерные модели, физические модели операций.	Изучение новых методик операций.
Выполнения этапа операции.	Лабораторные животные, кадавры, тканевые модели.	Микрососудистый анастомоз, различные доступы,
Специфический навык.	Синтетические модели, тканевые модели.	Микрососудистый шов, завязывание узлов, острая микродиссекция ножницами, коагуляция.

Исходя из цели тренинга, симуляционные модели целесообразно классифицировать на группы в соответствии с возможностью улучшить определенный навык (табл. 1).

Основные направления развития симуляционных технологий в нейрохирургии

Нейрохирургия является высокотехнологичной специальностью, в которой огромное значение имеют навыки использования современных технологий – операционного микроскопа, высокоскоростной дрели, нейроэндоскопа, программированных ликворшунтирующих систем, нейронавигации, стереотаксиса, ультразвукового аспиратора и других технологически сложных приборов [4]. Отношение к такому оборудованию должно быть с позиции максимального технологического использования во благо пациента, а для этого следует научиться управлять оборудованием на симуляционных моделях – так же, как учатся управлению автомобилем, перед тем как выехать на дорогу. Практический опыт может приобретаться в учебной среде, воспроизведенной с различной степенью реализма – степенью подобия между свойствами модели и моделируемым объектом.

Симуляции, основанные на искусственных моделях, имеют недостаток, заключающийся в отсутствии тактильных свойств, характерных для живой ткани, и ограниченные возможности моделирования всех этапов операции, физиологии и периперационного окружения. Преимуществом является возможность воссоздания ключевых и наиболее ответственных моментов операции.

Живые модели позволяют воспроизводить тактильные ощущения, кровообращение и другие физиологические параметры, но требуют наличия специальной лаборатории для работы с животными, вивария, операционной, анестезиологического обеспечения, что могут позволить только крупные образовательные медицинские учреждения.

Виртуальные симуляторы получают все большее распространение в нейрохирургии. Их применение оправдано для совершенствования навыков, не требующих тонких тактильных ощущений, например для изучения последовательности и технических приемов выполнения операций. Моделирование операции в виртуальной реальности имеет три основных компонента: графическое объемное изображение, поведение и деформация, обратная тактильная связь. Сложность воссоздания тактильной обратной связи ограничивает виртуальные симуляторы. Тем не менее, ограниченность обратной тактильной связи при минимально инвазивных нейрохирургических операциях делает их хорошим объектом для виртуального моделирования.

Особое распространение в последнее время получает трехмерная медицинская визуализация. Эта технология по-

звояет получать пространственное изображение, что особенно ценно при нейрохирургических операциях, проводимых через узкие и глубокие доступы. Доступные технологии включают 3D эндоскопию, трансляцию 3D изображения с операционного микроскопа, 3D анатомические видео- и фото- атласы. Ценность пространственного изображения отмечена давно. Многие помнят очки с зеленым и красными светофильтрами для разных глаз, однако качество и глубина изображения оставались невысокими. Новые технологии 3D позволяют получать изображения HD качества с высокой глубиной восприятия (знакомые всем 3D фильмы), но требуют особого проектора или монитора для воспроизводства изображения и специальные очки. Сегодня на основе данных УЗИ, КТ и МРТ исследований возможно построение точной 3D модели места будущей операции, а так же отработка основных этапов этой операции на симуляторе [21].

Глобальная стандартизация навыков на основе применения симуляционных моделей является одним из перспективных направлений совершенствования медицинской помощи. Так, конгресс неврологических хирургов США с 2010 года проводит ежегодные тренировочные курсы для всех ординаторов-нейрохирургов первого года обучения. Их цель ознакомить будущих нейрохирургов со стандартами проведения основных нейрохирургических манипуляций [26]. На симуляционных моделях тренируются следующие основные навыки:

1. Пункция вентрикулоперитонеального шунта и программирование клапана;
2. Люмбальная пункция и установка дренажа;
3. Установка монитора внутричерепного давления;
4. Установка наружного вентрикулярного дренажа;
5. Катетеризация центральной вены и артерии;
6. Алгоритм действий в экстренных ситуациях;
7. Безопасное обращение с микроскопом и инструментами;
8. Укладка пациента на операционном столе;
9. Использование высокоскоростной дрели, костная диссекция;
10. Моделирование кожно-апоневротического лоскута;
11. Вскрытие и ушивание твердой мозговой оболочки;
12. Фиксация костного лоскута;
13. Краниопластика;
14. Ушивание кожной раны.

Приоритетные симуляционные модели нейрохирургических операций

Тренировка операции, производимая в реальной или виртуальной реальности, позволяет хирургу автоматизировать многие психомоторные навыки и сконцентрироваться более эффективно на аспектах операции. Действительно, основное отличие профессионалов от новичков заключается в автоматическом выполнении большинства навыков, например завязывания узлов, и возможностью сконцентрироваться на познавательном компоненте операции, особенно на восприятии анатомии, планировании и предвидении последующих действий.

1. **Хирургия аневризм головного мозга.** Виртуальный тренажер *Selman Surgical Rehearsal Platform* позволяет использовать данные МРТ головного мозга пациента, моделировать сосудистую трехмерную микроанатомию на экране монитора и производить клипирование аневризмы с помощью манипуляторов с последующей ротацией изображения и осмотром результата в различных позициях, что невозможно в реальной операции (www.surgicaltheater.net). Физическая модель операции клипирования аневризмы головного мозга разработана авторами на плаценте человека. Модель имеет высокую степень реалистичности и, в отличие от существующих моделей на лабораторных животных, не требует больших временных и инфраструктурных затрат для проведения тренинга. Так же имеются перспективные разработки моделирования анатомии сосудов головного мозга на основе технологий быстрого прототипирования и трехмерной печати [19].

2. **Вентрикулостомия.** Показано, что отработка вентрикулостомии на виртуальном тренажере *Immersive Touch* с использованием данных МРТ головы пациентов способствует повышению частоты успешной катетеризации желудочков с первой попытки у ординаторов нейрохирургов [25,28].

3. **Трепанация.** Разработаны модели краниотомии для

практики декомпрессивных вмешательств на фантомах, имеющих схожую последовательность покровов головы: кожно-апоневротический слой, височная мышца, кость, твердая мозговая оболочка, гематома, мозг [20]. Так же имеется физическая пластиковая модель для совершенствования навыков хирургической анатомии костной диссекции и сверления при сложных краниотомных доступах, таких как пресигмоидный доступ. Для практики отонейрохирургических операций используют модель височной кости, воспроизводящую прочность костной ткани, а так же структуры внутреннего уха [27]. Тренировка навыков работы высокоскоростной дрелью является основой данного курса.

4. **Микроанастомоз.** Модель микроанастомоза на силиконовых трубочках известна давно и может применяться в домашних условиях. В национальном нейрососудистом центре Киото, Япония, ординатор нейрохирург допускаясь к выполнению анастомоза у пациента после 100 успешно выполненных анастомозов в лаборатории на сосудах крыс. Для практики микроанастомозов также используют охлажденное куриное крыло, кадаверные сосуды, плаценту человека [2].

5. **Нейроэндоскопия.** Имеются модели симуляции эндоскопических операций на желудочках головного мозга [12]. Разработки симуляционных моделей эндоскопической трансназальной хирургии также весьма актуальны. В настоящее время применяются виртуальные компьютерные модели (*Neuro Touch*), физические устройства на основе полимерного бальзамирования и фантомы для отработки навыков [6].

6. **Нейроонкология.** Тренировка навыков удаления опухоли головного мозга является целью одного из самых перспективных виртуальных симуляторов *NeuroTouch* (www.neurotouch.ca) [17].

7. **Герметичное ушивание ТМО.** Тренировка ушивания спинальной твердой мозговой оболочки в узкой и глубокой операционной ране позволяет совершенствовать ценный навык, способный предотвратить менингит – грозное осложнение ликворреи [17].

Таким образом, в ближайшем будущем следует ожидать разработки симуляционных моделей всех основных нейрохирургических вмешательств.

Микрохирургическая лаборатория

Возможности микрохирургии могут быть использованы в клинике только после длительного подготовительного тренировочного периода в лаборатории. Овладение техникой микрохирургии – это долгий и сложный процесс, требующий времени, специальных физических навыков, мотивации, терпения, самоотдачи и специально оборудованного места. Даже опытный хирург не может выполнять микрохирургические операции без специального тренинга.

Интересна история внедрения микрохирургической техники в нейрохирургию. Стимулом послужил случай в Университетском госпитале Цюриха в 1963 г., когда 17-летняя девушка после операции на сердце проснулась с гемипарезом. Каротидная ангиография выявила эмбол в небольшой артерии головного мозга. Ввиду отсутствия микрохирургических навыков и инструментария экстренная эмболектомия из такой тонкой артерии (1,0 мм) была невозможна, что вызвало дискуссию о необходимости применения микрососудистой техники в нейрохирургическом отделении. Впоследствии молодой нейрохирург M.G. Yasargil командирован в Бёрлингтон, где изучал микрохирургическую технику, моделируя операции на артериях головного мозга собак. В настоящее время лабораторный тренинг с изучением хирургической нейроанатомии, отработкой доступов и микрохирургических навыков является частью многих обучающих программ по всему миру. Структура современной микрохирургической лаборатории предполагает возможность тренировки в формате «сухого тренинга» на синтетических моделях, манекенах, фантомах, виртуальных тренажерах и «мокрого тренинга» на сосудах и нервах экспериментальных животных, кадаверном материале, плаценте [2].

Измерение качества практических навыков

Таким образом, хирургическое моделирование с помощью симуляторов обеспечивает идеальную среду, в которой навыки могут быть приобретены и улучшены через повторение без риска для пациента. Кроме того, формируется психическая готовность к проведению хирургического вмешательства. Об этом свидетельствуют следующие данные: ординаторы, обучавшиеся хирургическим навыкам на

роботах-симуляторах пациентов, получили более высокую оценку (60 против 44, $p=0,01$), чем ординаторы, тренировавшиеся на манекенах. Также ими была продемонстрирована более высокая точность и скорость принятия решений [24].

Необходимо отдельно остановиться на оценке умений и результатов тренировок. Хотя симуляции являются хорошим способом улучшить навыки, становится очевидным, что они не гарантируют мастерство. В англоязычной литературе совершенствование навыков обозначается термином «кривая обучения» (learning curve). Чем она круче и раньше достигает стадии «плато», тем быстрее достигается мастерство того или иного навыка [5] (рис. 1).



Рис. 1. Кривая обучения.

Кривая обучения у всех разная. Таким образом, если достижение уровня мастерства является целью симуляции, то это мастерство должно быть доказано. Актуальна потребность в объективной оценке уровня мастерства. Для снижения субъективизма оценки Л.Б. Шубина описывает несколько методологических приемов [9]:

- Структуризация оценки. Для более точного значения оценки манипуляция (операция) структурируется по отдельным этапам, элементам, и тогда общая оценка будет представлять собой сумму баллов, выставленных за каждый этап.

- Групповая оценка – оценка группой экспертов. Даже наличие структурной оценки не избавляет ее от субъективности мнения конкретного эксперта, что можно нивелировать увеличением числа экзаменаторов.

- Слепой метод. Анонимность респондента позволяет полностью устранить личностные факторы, влияющие на оценку.

- Стандартизация методики. Все учебные задания должны быть сходными, стандартными.

- Использование объективных параметров – таких, которыми можно измерить количественно (герметичность шва, частота и степень компрессии грудной клетки, расстояние между наложенными клипсами и т.п.).

Показано, что устный комментарий эксперта по поводу выполнения упражнения приводит к лучшему усвоению навыка, чем простая компьютерная оценка исполнения. В настоящее время наиболее используемым в научной литературе инструментом является «Объективная Структурированная Оценка Технических Навыков» (OSATS), показавшая высокую валидность и надежность в общей хирургии (Н. Faulkner, 1996), гинекологии (B.W. Rackow, 2012), офтальмологии (D.G. Ezra, 2008), эндоскопической хирургии (M. Curry, 2012) [13,14,15,22].

Убедительные данные о положительной роли симуляционного обучения приводит J. Gasco с соавт.: при анализе 180 манипуляций, проведенных на различных симуляционных моделях, младшие резиденты (1-3 года после окончания обучения) отметили улучшение уровня своих навыков в 82% ($p<0,001$) выполненных симуляций, старшие резиденты (4-6 лет после окончания обучения) отметили улучшение в 42,5% ($p<0,001$). Из всех применявшихся моделей наибольшую эффективность отмечают у моделей с применением трупного материала – 71,5% ($p<0,001$), затем у других физических симуляторов – 63,8% ($p<0,001$) и виртуальных симуляторов –

59,1% ($p<0,001$) [16].

Кроме этого, в программу симуляционного обучения целесообразно вводить тренинги по медицинской этике и деонтологии. В данном виде обучения принимают участие специально обученные актеры, исполняющие роль пациентов, и реальные студенты, интерны и ординаторы. Резидентам предлагают поговорить с пациентом о следующих вопросах: получение информированного согласия на проведение плановой операции, выписка пациента после плановой операции, сбор жалоб, сообщение об интраоперационных осложнениях, сообщение родителям о наличии опухоли головного мозга у их 5-летнего сына, сообщение о смерти члена семьи, а также другие вариации. Процесс выполнения тренинга записывается на видео для каждого респондента, которое затем подробно анализируется самим обучаемым вместе с опытным нейрохирургом и экспертом по коммуникации и обратной связи. Все ординаторы подтверждают, что подобное моделирование жизненных ситуаций повышает их профессиональные навыки в данной области, а, следовательно, и подготовленность к ним [18].

Клинический пример использования симуляционных технологий

В качестве успешного примера применения симуляционного обучения микронейрохирургическим операциям приведем клиническое наблюдение пациентки с синдромом Мойя-Мойя.

Пациентка – 44-летняя женщина, правша. В 2010 году возникла слабость в правой руке, на КТ-ангиографии выявлен стеноз левой средней мозговой артерии, выставлен диагноз: ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, синдром Мойя-Мойя (рис. 2). В 2012 г. она вновь перенесла транзиторное ишемическое нарушение мозгового кровообращения. Согласно руковод-

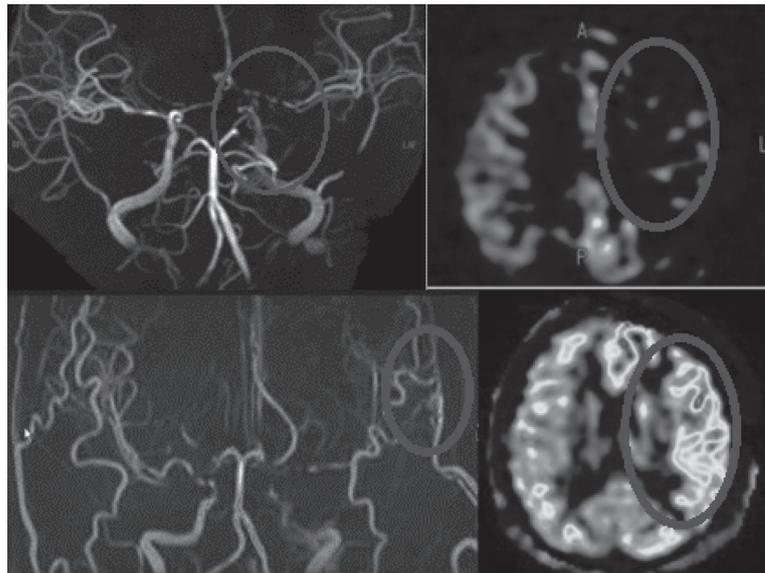


Рис. 2. МРТ-ангиография и ПЭТ до и после операции.

Вверху – визуализируется стеноз дистальных отделов левой внутренней сонной артерии, снижение уровня метаболизма левого полушария. Внизу – анастомоз ветвей левой поверхностной височной и дистальных ветвей средней мозговой артерии, увеличение уровня метаболизма левого полушария.

ству по лечению болезни Мойя-Мойя имеются показания к прямой реваскуляризации (возраст, симптоматическое течение окклюзии средней мозговой артерии, несмотря на проводимое консервативное лечение). Из-за резко выраженного стеноза артерий с целью увеличения кровотока в височной и лобно-теменной областях решено выполнить двойное шунтирование. Пациентке проведена костнопластическая трепанация, наложены два анастомоза между поверхностной височной артерией и корковыми ветвями средней мозговой артерии. Один анастомоз выполнен главным нейрохирургом, второй – старшим ординатором, выполнявший данную операцию в условиях реальной операции менее пяти

раз. Разрешение на выполнение анастомоза получено после многочисленного тренинга (более ста успешных анастомозов на сосудах крысы). Главный нейрохирург, помимо колоссального опыта выполнения подобных операций (более 150 успешных анастомозов в клинике), продолжает выполнять регулярный тренинг завязывания узлов на марле под лабораторным микроскопом, тренировку анастомозов на синтетических трубках.

На послеоперационном КТ-контроле у пациентки новых ишемических очагов и геморрагий не выявлено, отмечается увеличение мозгового кровотока в левом полушарии. Пациентка выписана без неврологического дефицита и в последующий год новых симптомов не отмечала.

Таким образом, симуляционные технологии в медицине являются быстроразвивающимся направлением. Они являются доказанным средством повышения уровня профессиональных компетенций медицинских работников и качества оказания медицинской помощи. В нейрохирургии симуляционные модели созданы практически для всех основных операций. Их внедрение в образовательный процесс требует взаимодействия профессиональных обществ, руководителей образовательных учреждений и программ послеузовского профессионального образования. Оценка эффекта от внедрения симуляционного обучения является актуальным предметом для последующих исследований.

Работа выполнена при поддержке стипендии Президента Российской Федерации СП-156.2013.4.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бывальцев В.А. Превентивная реваскуляризация для профилактики ишемических и геморрагических инсультов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 48 с.
2. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Белых Е.Г. Микрохирургический тренинг в нейрохирургии. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2013. – 168 с.
3. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Сузуки Й. Болезнь Мойя-Моя. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2008. – 132 с.
4. Бывальцев В.А., Белых Е.Г. Внутримозговые гематомы: этиопатогенез, классификация, выбор лечебной тактики и возможности использования эндоскопической техники // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – № 2 – С.36-44.
5. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Егоров А.В. и др. Сравнительный анализ эффективности эндоскопической микрохирургической и эндоскопически ассистированной дискэктомии в лечении пациентов с грыжами поясничных межпозвоночных дисков // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2010. – №4 – С.20-26.
6. Гайворонский А.И., Гайворонский И.В., Чербило В.Ю. Устройство для обучения врачей основам трансназальной трансфеноидальной хирургии / Патент на полезную модель № 93669, от 10.05.2010 г., Б. № 13.
7. Свистунов А.А., Горшков М.Д. Симуляционное обучение в медицине. – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2013. – 288 с.
- Углов Ф.Г. Сердце хирурга. – М.: АСТ, 1974 – 480 с.
9. Шубина Л.Б. Возможности виртуальной клиники для медицинского образования: [электронный ресурс]. URL: http://www.mednet.ru/images/stories/files/materialy_konferencii_i_seminarov/2010/kadry2013/Shubina.pdf (дата обращения: 25.04.14)
10. Belykh E., Byvaltsev V. Off-the-job microsurgical training on the dry models: Siberian experience. [электронный ресурс]. URL: [http://www.worldneurosurgery.org/article/S1878-8750\(14\)00082-5/fulltext](http://www.worldneurosurgery.org/article/S1878-8750(14)00082-5/fulltext) (дата обращения: 25.04.14)
11. Byvaltsev V., Baradieva P., Rybalko M. The long way // Childs Nerv. Syst. – 2009. – Vol. 25. Suppl. 1. – P.1-4.
12. Cohen A.R., Lohani S., Manjila S., et al. Virtual reality simulation: basic concepts and use in endoscopic neurosurgery training // Childs Nerv. Syst. – 2013. – Vol. 29. Suppl. 8. – P.1235-1244.
13. Curry M., Malpani A., Li R., et al. Objective assessment in residency-based training for transoral robotic surgery // Laryngoscope. – 2012. – Vol. 122. Suppl. 10. – P.2184-2192.
14. Ezra D.G., Aggarwal R., Michaelides M., et al. Skills acquisition and assessment after a microsurgical skills course for ophthalmology residents // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116. Suppl. 2. – P.257-262.
15. Faulkner H., Regehr G., Martin J., Reznick R. Validation of

- an objective structured assessment of technical skill for surgical residents // Acad. Med. – 1996. – Vol. 71. Suppl. 12. – P.1363-1365.
16. Gasco J., Holbrook T.J., Patel A., et al. Neurosurgery simulation in residency training: feasibility, cost, and educational benefit // Neurosurgery. – 2013. – Vol. 73. Suppl. 1. – P.39-45.
17. Gélinas-Phaneuf N., Ghobrial G.M., Al-Habib A.R., et al. Assessing performance in brain tumor resection using a novel virtual reality simulator // Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. – 2014. – Vol. 9. Suppl. 1. – P.1-9.
18. Harnof S., Hadani M., Ziv A., Berkenstadt H. Simulation-based interpersonal communication skills training for neurosurgical residents // Isr. Med. Assoc. J. – 2013. – Vol. 15. Suppl. 9. – P.489-92.
19. Khan I.S., Kelly P.D., Singer R.J. Prototyping of cerebral vasculature physical models // Surg. Neurol. Int. – 2014. – Vol. 27. Suppl. 5. – P.11.
20. Lobel D.A., et al. A novel craniotomy simulator provides a validated method to enhance education in the management of traumatic brain injury // Neurosurgery. – 2013. – Vol. 73. Suppl. 1. – P.57-65.
21. Müns A., Mühl C., Haase R., et al. A neurosurgical phantom-based training system with ultrasound simulation // Acta Neurochir. (Wien). – 2013.
22. Rackow B.W., Solnik M.J., Tu F.F., et al. Deliberate practice improves obstetrics and gynecology residents' hysteroscopy skills // J. Grad. Med. Educ. – 2012. – Vol. 4. Suppl. 3. – P.329-334.
23. Rhoton A.L. Rhoton's Cranial Anatomy and Surgical Approaches // Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 746 p.
24. Rodgers D.L., Securo S. Jr., Pauley R.D. The Effect of High-Fidelity Simulation on Educational Outcomes in an Advanced Cardiovascular Life Support Course // The Journal of the Society for Simulation in Healthcare. – 2009. – Vol. 4. Issue 4. – P.200-206.
25. Schirmer C.M., Elder J.B., Roitberg B., Lobel D.A. Virtual reality-based simulation training for ventriculostomy: an evidence-based approach // Neurosurgery. – 2013. – Vol. 73. Suppl. 1. – P.66-73.
26. Selden N.R., et al. Society of Neurological Surgeons boot camp courses: knowledge retention and relevance of hands-on learning after 6 months of postgraduate year 1 training // J. Neurosurg. – 2013. – Vol. 119. Suppl. 3. – P.796-802.
27. Stredney D., Anderson V.C., McCartney S., et al. Virtual mastoidectomy performance evaluation through multi-volume analysis // Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. – 2013. – Vol. 8. Suppl. 1. – P.51-61.
28. Yudkowsky R., Luciano C., Banerjee P., et al. Practice on an augmented reality/haptic simulator and library of virtual brains improves residents' ability to perform a ventriculostomy // Simul. Healthc. – 2013. – Vol. 8. Suppl. 1. – P.25-31.

REFERENCES

1. Byvaltsev V.A. Preventive revascularization for prophylaxis of ischemic and hemorrhagic strokes: Abstract of the thesis ... of doctor of medical sciences. – Moscow, 2010. – 48 p. (in Russian)
2. Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Belikh Ye.G. Microsurgical training in neurosurgery. – Irkutsk: NCRVH SO RAMN, 2013. – 168 p. (in Russian)
3. Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Suzuki Y. Moya-Moya disease. – Irkutsk: NCRVH SO RAMN, 2008. – 132 p. (in Russian)

4. Byvaltsev V.A., Belikh Ye.G. Intracerebral hematoma: etiopathogenesis, classification, treatment policy and use of endoscopic devices // Endocopicheskaya hirurgiya. – 2009. – №2 – P.36-44. (in Russian)
5. Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Yegorov A.V., et al. Comparative analysis of efficacy of endoscopic microsurgical and endoscopy assisted discectomy in treatment of patients with lumbar disk herniation // Voprosy neirohirurgii imeni N.N. Burdenko. – 2010. – №4 – P.20-26. (in Russian)

6. Gayvoronskiy A.I., Gayvoronskiy I.V., Cherebillo V.Yu. Training device for teaching basics of transnasal transsphenoidal surgery / Patent na poleznuju model' N 93669, ot 10.05.2010 g., B. N 13. (in Russian)
7. Svistunov A.A., Gorshkov M.D. Simulation training in medicine. – Moskva: Izd-vo Pervogo MGIMU im. I.M. Sechenova, 2013. – 288 p. (in Russian)
8. Uglov F.G. Heart of a surgeon. – Moskva: AST, 1974. – 480 p. (in Russian)
9. Shubina L.B. Possibilities of virtual clinic for medical training: [non-legible source]. URL: http://www.mednet.ru/images/stories/files/materialy_konferencii_i_seminarov/2010/kadry2013/Shubina.pdf (дата обращения: 25.04.14) (in Russian)
10. Belykh E., Byvaltsev V. Off-the-job microsurgical training on the dry models: Siberian experience. [электронный ресурс]. URL: [http://www.worldneurosurgery.org/article/S1878-8750\(14\)00082-5/fulltext](http://www.worldneurosurgery.org/article/S1878-8750(14)00082-5/fulltext) (дата обращения: 25.04.14)
11. Byvaltsev V., Baradieva P., Rybalko M. The long way // Childs Nerv. Syst. – 2009. – Vol. 25. Suppl. 1. – P.1-4.
12. Cohen A.R., Lohani S., Manjila S., et al. Virtual reality simulation: basic concepts and use in endoscopic neurosurgery training // Childs Nerv. Syst. – 2013. – Vol. 29. Suppl. 8. – P.1235-1244.
13. Curry M., Malpani A., Li R., et al. Objective assessment in residency-based training for transoral robotic surgery // Laryngoscope. – 2012. – Vol. 122. Suppl. 10. – P.2184-2192.
14. Ezra D.G., Aggarwal R., Michaelides M., et al. Skills acquisition and assessment after a microsurgical skills course for ophthalmology residents // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116. Suppl. 2. – P.257-262.
15. Faulkner H., Regehr G., Martin J., Reznick R. Validation of an objective structured assessment of technical skill for surgical residents // Acad. Med. – 1996. – Vol. 71. Suppl. 12. – P.1363-1365.
16. Gasco J., Holbrook T.J., Patel A., et al. Neurosurgery simulation in residency training: feasibility, cost, and educational benefit // Neurosurgery. – 2013. – Vol. 73. Suppl. 1. – P.39-45.
17. Gélinas-Phaneuf N., Ghobrial G.M., Al-Habib A.R., et al. Assessing performance in brain tumor resection using a novel virtual reality simulator // Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. – 2014. – Vol. 9. Suppl. 1. – P.1-9.
18. Harnof S., Hadani M., Ziv A., Berkenstadt H. Simulation-based interpersonal communication skills training for neurosurgical residents // Isr. Med. Assoc. J. – 2013. – Vol. 15. Suppl. 9. – P.489-92.
19. Khan I.S., Kelly P.D., Singer R.J. Prototyping of cerebral vasculature physical models // Surg. Neurol. Int. – 2014. – Vol. 27. Suppl. 5. – P.11.
20. Lobel D.A., et al. A novel craniotomy simulator provides a validated method to enhance education in the management of traumatic brain injury // Neurosurgery. – 2013. – Vol. 73. Suppl. 1. – P.57-65.
21. Müns A., Mühl C., Haase R., et al. A neurosurgical phantom-based training system with ultrasound simulation // Acta. Neurochir. (Wien). – 2013.
22. Rackow B.W., Solnik M.J., Tu F.F., et al. Deliberate practice improves obstetrics and gynecology residents' hysteroscopy skills // J. Grad. Med. Educ. – 2012. – Vol. 4. Suppl. 3. – P.329-334.
23. Rhoton A.L. Rhoton's Cranial Anatomy and Surgical Approaches // Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 746 p.
24. Rodgers D.L., Securo S. Jr., Pauley R.D. The Effect of High-Fidelity Simulation on Educational Outcomes in an Advanced Cardiovascular Life Support Course // The Journal of the Society for Simulation in Healthcare. – 2009. – Vol. 4. Issue 4. – P.200-206.
25. Schirmer C.M., Elder J.B., Roitberg B., Lobel D.A. Virtual reality-based simulation training for ventriculostomy: an evidence-based approach // Neurosurgery. – 2013. – Vol. 73. Suppl. 1. – P.66-73.
26. Selden N.R., et al. Society of Neurological Surgeons boot camp courses: knowledge retention and relevance of hands-on learning after 6 months of postgraduate year 1 training // J. Neurosurg. – 2013. – Vol. 119. Suppl. 3. – P.796-802.
27. Stredney D., Anderson V.C., McCartney S., et al. Virtual mastoidectomy performance evaluation through multi-volume analysis // Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. – 2013. – Vol. 8. Suppl. 1. – P.51-61.
28. Yudkowsky R., Luciano C., Banerjee P., et al. Practice on an augmented reality/haptic simulator and library of virtual brains improves residents' ability to perform a ventriculostomy // Simul. Healthc. – 2013. – Vol. 8. Suppl. 1. – P.25-31.

Информация об авторах:

Бывальцев Вадим Анатольевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник НКО нейрохирургии НЦРВХ, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии ИГМУ, заведующий нейрохирургическим отделением ДКБ, 664003 г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: byval75vadim@yandex.ru; Белых Евгений Георгиевич – аспирант НЦРВХ; Жданович Глеб Сергеевич – студент 4 курса педиатрического факультета ИГМУ

Information About the Authors:

Byvaltsev Vadim Anatolyevich – M.D., leading scientific worker of scientific clinical department of neurosurgery at Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, professor of the department of hospital surgery with the course of neurosurgery of Irkutsk State Medical University, head of the neurosurgical unit at Railroad Clinical Hospital; Bortsov Revolotsii str., 1, Irkutsk, 664003. byval75vadim@yandex.ru; Belikh Yevgeniy Georgievich – postgraduate student at SCRRS; Zhdanovich Gleb Sergeevich – fourth-year student of pediatric faculty at ISMU

© СЕРЕДА Н.Н. – 2014.
УДК: 616.21:616.329-002:616-056.52

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Николай Николаевич Серeda

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин)

Резюме. В лекции рассматриваются современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Уделено внимание внепищеводным проявлениям этого заболевания.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГЭРБ, ингибиторы протонной помпы, диагностика, лечение.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

N.N. Sereda

(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The lecture discusses present understanding of the etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and

treatment of gastroesophageal reflux disease. Attention is paid to extraesophageal manifestations of the disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, GERD, proton pump inhibitors, diagnosis, treatment.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) рассматривается современными гастроэнтерологами как одна из наиболее актуальных проблем заболеваний органов пищеварения.

Значимость изучения любой нозологической формы определяется двумя основными показателями – шириотой распространения и ущербом, наносимым здоровью человека.

ГЭРБ остается наиболее часто встречающимся заболеванием среди всех патологий органов пищеварения. Распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки – 10-20% [17,23], в России – 22,7% [2], а в Москве достигает 23,6% [8]. Проводимые популяционные исследования свидетельствуют о неуклонном росте данной патологии (ежегодный прирост примерно на 5%) [12] и её осложнений, в том числе и аденокарциномы пищевода [24], согласно проведенным последним исследованиям в России отмечается такая же тенденция. Симптомы заболевания (изжога, отрыжка кислотой и др.) оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов [13,21]. Тяжелые осложнения, вызываемые ГЭРБ, такие как стриктура пищевода, кровотечение из эрозий и язв, пищевод Баррета и аденокарцинома пищевода требуют от врача необходимость своевременной диагностики и лечения пациентов [13]. При этом нужно отметить, что большая часть больных остаётся неучтенной, на одного обследованного и верифицированного пациента приходится до 2-3 человек (айсберг D.O. Castell, 1985), не подозревающих о наличии у них данной патологии.

Исходя из всего выше сказанного можно сделать заключение, проблема своевременной диагностики и лечения ГЭРБ по-прежнему остается актуальной, в связи с чем в последние годы регулярно разрабатываются и обновляются различные международные соглашения по этому вопросу.

Определение

Согласно современным представлениям ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное спонтанным, регулярно повторяющимся ретроградным забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, которое сопровождается разнообразными морфологическими изменениями слизистой оболочки пищевода, характеризующимися пищеводными и внепищеводными клиническими проявлениями, а при прогрессировании осложняется язвой, кровотечением, стенозом и пищеводом Баррета, аденокарциномой пищевода.

Триггерные механизмы развития ГЭРБ

С теоретических позиций ГЭРБ представляет собой патологию, в которой трудно определить этиологию данного заболевания. В тоже время существует множество факторов, являющимися триггерами в развитии и прогрессирование ГЭРБ, которые принято делить на модифицируемые и немодифицируемые факторы.

К модифицируемым факторам, способствующим возникновению данной патологии относят: стрессы, пандемия ожирения, широкое применение препаратов и употребление в пищу продуктов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер и замедляющих опорожнение желудка, коморбидные состояния, способствующие развитию ГЭРБ (диабет, неврологические расстройства).

Одним из важнейших модифицируемых факторов, способствующих развитию ГЭРБ, в настоящее время признано ожирение. При избыточной массе тела (ИМТ = 25–30) относительный риск развития ГЭРБ повышается в 1,7 раза, а при ожирении I степени (ИМТ >30) – в 2 раза [19].

Основным немодифицируемым фактором данного заболевания является наследственность у 15,3% близнецов (моно- и дизиготных) имеют проявления ГЭРБ при этом у монозиготных чаще, чем у дизиготных [14].

Патогенез

Хотя этиология заболевания не определена, в настоящее время хорошо изучены патофизиологические механизмы ГЭРБ.

Основной причиной ГЭРБ является патологический желудочно-пищеводный рефлюкс.

Выделяют 4 основных патогенетических фактора, способствующих развитию рефлюкса:

1. Несостоятельность функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС);
 2. Рефлюкс желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод (агрессивные свойства рефлюктата);
 3. Снижение пищеводного клиренса;
 4. Уменьшение резистентности слизистой пищевода.
- Выделяют несколько причин несостоятельности НПС:
1. Нарушение анатомической структуры;
 2. Аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;
 3. Увеличение интраабдоминального давления;
 4. Приём лекарственных препаратов, вызывающих расслабление НПС.

Вторым патогенетическим фактором заболевания является рефлюкс желудочного и/или дуоденального содержимого. Точнее агрессивные свойства рефлюктата (соляная кислота, пепсин, трипсин, лизолецитин, соли желчных кислот) представляют собой следующее патогенетическое звено ГЭРБ. Соляная кислота и пепсин являются основными агрессивными факторами, их роль в патогенезе ГЭРБ достаточно хорошо изучена и доказана. Большой интерес к дуоденальным повреждающим факторам возник при изучении патогенеза кишечной дисплазии при пищеводе Баррета.

Состав этого рефлюктата различный – жёлчь, панкреатический сок, дуоденальный секрет. По мнению К.Н. Fuchs с соавт., мониторинг дуоденогастральных рефлюксов требует изучения более, чем одного изолированного компонента [18]. Они считают, что билиарные рефлюксы возникали изолированно от рефлюкса панкреатического сока.

Установлено, что у пациентов с пищеводом Баррета и эрозивным эзофагитом содержание жёлчных кислот было больше в рефлюктате и сочеталось с кислотами забросами желудочного содержимого, чем у больных с НЭРБ [22].

Можно предположить, что щелочной рефлюкс, обладая липофильной формой жёлчных кислот, рефлюктат оказывает повреждающее действие на эпителиальные клетки пищевода.

Считается что одномоментные «кислые» и дуоденогастроэзофагеальные рефлюксы более тяжёлые и вызывают более глубокие морфологические повреждения слизистой пищевода. M.F. Vela с соавт. наблюдали, что «кислые» и дуоденогастро-эзофагеальные рефлюксы встречаются у 50% больных НЭРБ, 79% – с эрозивным эзофагитом, 89% – с несложным и у 100% больных – с осложненным ПБ [26].

Следующим патогенетическим фактором является нарушение клиренса пищевода, который зависит от перистальтики пищевода и саливации.

Слюна вырабатывается в полости рта и поступает в пищевод только после заглатывания. Она имеет щелочную pH, содержит муцин, немугиновые протеины. Функция её как бы смывающая.

Нарушение перистальтики тела пищевода часто наблюдается при ГЭРБ. Снижение моторной функции увеличивается пропорционально тяжести рефлюкс-эзофагита и выявляется у 50% больных с тяжелым рефлюкс-эзофагитом [19].

Ещё одним важным фактором ГЭРБ является снижение резистентности слизистой пищевода. Резистентность слизистой оболочки пищевода определяется преэпителиальным (слизью), эпителиальным и постэпителиальным слоями.

Преэпителиальный защитный слой представлен секретом слюнных и пищеводных желез, слизисто-бикарбонатным препятствием для действия забрасываемого содержимого на эпителий пищевода.

Эзофагеальная слизистая имеет постоянный защитный механизм, включающий гель слизи и бикарбонаты, поддерживающий нейтральный уровень pH в зоне, непосредственно примыкающей к эпителию.

Слизь секретуруется слизеобразующими клетками поверхностного эпителия пищевода и образует тонкий гомогенный слой воднорастворимого и вязкоэластичного геля, который непрерывным покрытием примыкает к эпителиальному покрову и прочно связан тяжами, проникающими в

цитоплазму эпителиальных клеток, обеспечивая его защиту от механических повреждений, и смачивает клеточную поверхность слизистой пищевода.

Основным компонентом слизи – гликопротеины (сульфиновые и несурфиновые углеводно-белковые соединения) высокой молекулярной массы (2х106), ответственные за гель образующие свойства слизи. Гель прочно удерживает бикарбонат, который участвует в нейтрализации соляной кислоты. Толщина геля у человека колеблется от 0,125 до 0,5 мм. Необходимо отметить, что пепсин не может проникнуть через слой слизистого геля, тем не менее, слизистый гель не может защитить слизистую оболочку от повреждающего воздействия кислотно-пептического фактора, т.к. ионы водорода, медленно диффундируют через гель слизи из просвета пищевода по направлению поверхностного эпителия, нейтрализуются бикарбонатом. Согласно новой концепции о «слизисто-бикарбонатном барьере», который является первой линией защиты от «кислотно-пептического удара». Как считают G. Flemsom и L.A. Turnberg, эта ситуация универсальна и имеет место в других органах пищеварительной трубки.

Повреждение эпителия пищевода начинается только тогда, когда ионы водорода, пепсин или желчные кислоты преодолевают защитный слой, омывающий слизистую оболочку.

Эпителиальные факторы определяются непосредственной клеточной резистентностью к ионам водорода и зависят от нормального уровня внутриклеточной pH (7,3-7,4). Некроз эпителиальных клеток возникает, когда этот механизм истощается.

Необходимо помнить, что слизистая пищевода состоит из многослойного эпителия.

Образованию изъязвлений противостоит увеличение клеточного оборота за счет усиления размножения базальных клеток слизистой оболочки пищевода.

Постэпителиальным эффективным защитным механизмом от агрессии желудочным содержимым является кровоснабжение слизистой оболочки пищевода.

Из всего выше сказанного можно сделать заключение, что повреждение эпителия возникает, когда ионы водорода и пепсин или желчные кислоты преодолеют преэпителиальный защитный слой слизи. Клеточная резистентность к ионам водорода зависит от нормального уровня внутриклеточной pH (7,3-7,4). Некроз возникает, когда этот механизм себя истощивает. Увеличение клеточного оборота за счет усиленного размножения базальных клеток слизистой оболочки пищевода противостоит образованию поверхностных изъязвлений. Постэпителиальным эффективным защитным механизмом от кислотной агрессии является адекватное кровоснабжение слизистой оболочки.

Подводя итог всему выше сказанному, необходимо остановиться на критериях патогенности рефлюкса в генезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. В 1979 г. J. Bennett разработал основные критерии рефлюкса, которые представлены в таблице 1.

Критерии патогенности рефлюкса в генезе ГЭРБ (J.R. Bennett 1979)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Частота заброса 2. Объем регургитации 3. Химический состав (Мы уже с вами говорили, что дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс более агрессивен, чем гастроэзофагеальный, так как защитные факторы пищевода совсем не приспособлены к восприятию щелочного содержимого). 4. Состояние слизистой оболочки и чувствительность к пептическому фактору. 5. Клиренс пищевода.

Рассмотрев основные патофизиологические факторы, влияющие на развитие и течение ГЭРБ, патогенез ГЭРБ можно представить (по аналогии с язвенной болезнью) в виде весов Шея, на одной чаше которых лежат агрессивные факторы (ГЭР с забросом кислоты и пепсина, или желчи и панкреатических ферментов, повышение интраабдоминального и интрагастрального давления; курение, алкоголь, нарушение диеты, переизбыток, прием лекарственных препаратов и др.), а на другой – факторы защиты (антирефлюксная барьерная функция НПС, эффективное эзофагеальное очищение, резистентность слизистой и др.), нарушение баланса между ними

приводит к развитию ГЭРБ, причем степень повреждения слизистой пищевода зависит от степени выраженности нарушения защитных факторов.

Клиника

Согласно современной классификацией [25] все проявления ГЭРБ (рис. 1) разделяются на:

1. пищеводные
2. внепищеводные.

Монреальское определение ГЭРБ



ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Vakil N et al. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-1920

Рис. 1. Монреальская классификация ГЭРБ.

К пищеводным проявлениям, относят: изжогу, отрыжку, срыгивание, одинофагию, боли в грудной клетке.

Изжога является основным наиболее частым симптомом, она возникает минимум у 75% больных ГЭРБ [1]. Выраженность этого симптома не зависит от эндоскопической и морфологической картины заболевания [16].

Основные внепищеводные проявления гастроэзофагеально рефлюксной болезни представлены в таблице 2. ГЭРБ могут быть условно подразделены на следующие группы:

1. Боли в грудной клетке;
2. Легочные;
3. Оториноларингофарингеальные;
4. Стоматологические;
5. Желудочные – расширение и переполнение желудка, преждевременное (быстрое) насыщение, «вздутие» живота после еды, неспецифическая боль;
6. Симптомы анемии.

По данным многих авторов, от 15 до 30% случаев внепищеводные проявления могут выходить на передний план в клинической картине [3-4,6-7,10], чаще когда ГЭРБ протекает на фоне коморбидных заболеваний. Кроме того, в 25% случаев ГЭРБ протекает только с внепищеводными симптомами, что представляет определённые трудности для врачей общей практики. По этой причине знание особенностей клинического течения ГЭРБ имеет большое значение для врачей общей практики и позволяет правильно построить диагностическую и лечебную тактику.

Диагностика

В большинстве случаев ГЭРБ диагностируется на основании основных клинических симптомов. Если пациент предъявляет жалобы на изжогу. Практически правильное терминологическое определение изжоги больным позволяет увеличить чувствительность диагностики ГЭРБ по данным опроса до 92% [15].

Больше нам могут помочь дополнительные методы обследования.

1. Международный стандартизованный опросник GerdQ (the Gastroesophageal reflux disease questionnaire).

На сегодняшний день для диагностики ГЭРБ стал применяться новый международный стандартизованный опросник GerdQ (the Gastroesophageal reflux disease questionnaire), включающий три группы вопросов (по 2 вопроса в каждой), озаглавленные буквами латинского алфавита.

Группа А содержит вопросы о симптомах, которые встре-

Внепищеводные проявления ГЭРБ

Симптомы	Рефлюкс-индуцированная патология	Патогенетические механизмы
Кардиальные (боль в левой половине грудной клетке) А) связанные с патологией сердца Б) не связанные с патологией сердца	Приступы стенокардии и нарушения ритма сердца Расстройства моторики пищевода	Висцеро-висцеральный (пищеводно-кардиальный) или висцеро-вазальный рефлекс индуцированные рефлюксом Гипермоторика пищевода
Лёгочные: хронический кашель, приступы удушья	Бронхиальная астма, хронический бронхит, повторные пневмонии, идиопатический фиброз	Стимуляция вагусных рецепторов дистальной части пищевода рефлюктом индуцирует бронхоспазм вследствие ваго-вагального рефлекторного влияния на бронхи Микро- и макроаспирации желудочного содержимого
Отоларингофарингеальные: хр. охриплость, дисфония, срывы голоса, боли в горле, шее, гиперсаливация, globus sensation	Хронический ларингит, хронический фарингит, хронический ринит, отит, оталгия	Проксимальные забросы ведут к воспалению преимущественно задней складки Гипертонус верхнего пищеводного сфинктера
Стоматологические: жжение языка, щёк, нарушение вкусовых ощущений, поражение твёрдых тканей зубов	Кариес с последующим развитием калитоза дентальные эрозии	Ацидификация слюны со снижением pH <7, повреждающее действие на слизистую оболочку, дименерализация
Желудочные: распирание и переполнение желудка, преждевременное насыщение, «вздутие» живота после еды, неспецифическая боль	Гастропарез	Расстройство аккомодации желудка желудка в ответ на прием пищи при несостоятельности НПС
Анемия		

чаются при ГЭРБ и соответственно могут подтверждать данную патологию: **изжога, регургитация (обратный заброс жидкости и пищи) и отрыжка**. Согласно Монреальскому консенсусу это симптомы характерны для ГЭРБ.

Группа В включает вопросы, в которых указаны симптомы: **боль в центре верхней части живота и тошнота**. Эти признаки не присущи данному заболеванию и, разумеется, ставят под сомнение диагноз ГЭРБ.

Группа С вопросы сформулированы так, что можно решить о влиянии болезни на качество жизни: изжога и/или отрыжка а) нарушают сон; б) требуют дополнительного приёма других средств (раствор пищевой соды, Маалокс, Ренни, Альмагель, Фосфалюгель, Гастал, Ортанол, Гевискон и др.), кроме рекомендованных лечащим врачом. Это тоже может подтвердить наличие ГЭРБ у пациента.

Для того чтобы эти вопросы не составили затруднений при анкетировании, предложено сообщать о симптомах, возникавших только за последнюю неделю. При этом критерием является частота симптомов, а не их тяжесть. Этот признак пациенту легче вспомнить. В анкете частота возникновения симптомов разделена на четыре степени:

- Отсутствие симптомов (0 дней);
- 1 день в неделю;
- проявление их 2-3 дня;
- Присутствую 4-7 дней в неделю.

Оценка результатов анкеты-опросника определяется суммой баллов. Каждый вопрос оценивается от 0 до 3 баллов, поэтому максимальная сумма баллов по шкале GerdQ составит 18. Согласно рекомендациям разработчиков анкеты, диагноз ГЭРБ устанавливается при общей сумме баллов

Таблица 3

Опросник GerdQ

Опросник GerdQ						
Подумайте о Вашем самочувствии за последнюю НЕДЕЛЮ... При ответе на каждый вопрос выбирайте только один, наиболее подходящий вариант ответа. Пожалуйста, ответьте на нижеперечисленные вопросы. Эти ответы помогут Вашему врачу выбрать оптимальный вариант лечения, который быстро и эффективно вернёт Вас к здоровой жизни.						
А.	1. Как часто Вы ощущаете изжогу (жжение за грудиной)?	0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	
	2. Как часто Вы отмечали, что содержимое желудка (жидкость либо пища) снова попадают в глотку или полость рта (отрыжка)?	0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	
	3. Как часто Вы ощущали боль в центре верхней части живота?	0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	
В.	4. Как часто вы ощущали тошноту?	0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	
	5. Как часто изжога и/или отрыжка мешали Вам хорошо выспаться ночью?	0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	
С.	6. Как часто по поводу изжоги и/или отрыжки Вы дополнительно принимали другие средства (раствор пищевой соды, Маалокс, Ренни, Альмагель, Фосфалюгель, Гастал, Ортанол, Гевискон и др.), кроме рекомендованных лечащим врачом?	0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	
	Дата заполнения _____					
Интерпретация GerdQ						
А.	Ответ 1	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	_____ баллов
		0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	
В.	Ответ 2	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	_____ баллов
		0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	
В.	Ответ 3	3 балла	2 балла	1 балл	0 баллов	_____ баллов
		0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	
В.	Ответ 4	3 балла	2 балла	1 балл	0 баллов	_____ баллов
		0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	
С.	Ответ 5	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	_____ баллов
		0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	
С.	Ответ 6	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	_____ баллов
		0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней	

> 8. Чувствительность применения опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – 65%, специфичность – 71%. Согласно данным J. Dent с соавт. (2008) статистическая вероятность наличия эрозивного эзофagита у пациента при сумме баллов по GerdQ от 8 до 10 около 48,5%, а от 11 до 18-60,7%.

Учитывая всё выше сказанное, участковый терапевт и врач общей практики при встрече пациента, страдающего изжогой, может провести обследование с помощью опросника GerdQ. Если в ходе обследования общий балл по опроснику будет > 8, то врач должен назначить больному лечение.

В дальнейшем врач с помощью опросника GerdQ может оценить правильность лечения пациентов. Здесь он может использовать вопросы групп А и С. Если изжога и регургитация или расстройства сна беспокоят больного не чаще чем 1 раз в неделю или исчезли совсем, то лечение можно считать эффективным и его необходимо продолжать.

Учитывая всё выше сказанное, можно сделать заключение, что международный стандартизированный опросник GerdQ (табл. 3) может применяться врачами в следующих случаях:

1. Для постановки диагноза ГЭРБ больным, жалующимся на изжогу;
2. Для уточнения эффективности назначенной терапии пациентам с ГЭРБ.

Если итоговый балл GerdQ составляет 8 и выше, обратитесь, пожалуйста, к гастроэнтерологу.

1. Эзофагогастродуоденоскопия.
2. Рентгенологическое обследование (позволяет диагностировать рефлюкс из желудка в пищевод, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы и т.д.).
3. рН-метрия пищевода (24 часовая).
4. Эзофагеальная манометрия (суточная).
5. Сцинтиграфия пищевода.
6. Омепразоловый тест используется для диагностики внепищеводных проявлений ГЭРБ. Он основан на возможности уменьшения или купирования внепищеводных симптомов, если они связаны с ГЭРБ, при назначении омепразола в дозе 40 мг. Положительные результаты теста позволяют подтвердить диагноз ГЭРБ.
7. Зондовая проба с метиленовым синем (2% р-р 3 капли на 300 мл кипяченой воды). Поднимают выше кардии и проводят засасывание пищеводного содержимого, при попадании окрашенного содержимого можно заподозрить недостаточность НПС, данный метод в настоящее время не проводится.

8. Кислотно-перфузионный тест или тест Берштейна и Бейкера (Зонд в нос на 30 см и капают 200-300 кап. в 1 мин. вводят 15 мл 0,1 М соляной кислоты. Боль и изжога стихают после введения физиологического раствора. Модификация его – тест Степенко (вместо НСЛ вводят желудочный сок) – данный метод также не используется в клинической практике.

И все же основным и ведущим в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является ФЭГС (золотой

II степень – сливающиеся эрозии, но не захватывающие всю поверхность слизистой

III степень – циркулярное поражение пищевода

IV степень – осложнения (хроническая язва пищевода, стеноз, кровотечения, прободения).

Классификация

Согласно современным представлениям в рамках ГЭРБ выделяют как минимум три формы:

- 1) ЭРБ;
- 2) НЭРБ;
- 3) пищевод Барретта (ПБ).

Эти классификация соответствует X международной классификации, где выделяют следующие формы:

- K21 – Гастроэзофагеальный рефлюкс
- K21.0 – Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом
- K21.9 – Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита

Лечение

Современное лечение ГЭРБ состоит из 2-х разделов: консервативное, оперативное.

Цель лечения складывается из следующих компонентов:

- улучшение качества жизни!
- максимально быстрое купирование симптомов,
- лечение эзофагита,
- предотвращение рецидивов и/или устранение осложнений.

Задачи консервативного лечения:

1. Повышение антирефлюксной функции НЭС;
2. Нейтрализация рефлюктанта;
3. Снижение объема рефлюктанта;
4. Усиление клиренса пищевода;
5. Защита слизистой от повреждения.

Консервативное лечение состоит из двух разделов: немедикаментозное лечение или модификация стиля жизни, коррекция режима и питания диеты и лекарственной терапии.

Немедикаментозное лечение

Одно из условий эффективного лечения ГЭРБ – изменение образа жизни пациента. Врачу необходимо пациенту дать следующие рекомендации по режиму питания и диете (Lifestyle modification):

- Рекомендации по приему пищи
- не переедать, не растягивать желудок жидкостью,
- после приема пищи избегать наклонов, не ложиться, не поднимать тяжести > 2 часов,
- отказ от приема пищи на ночь,
- ограничить потребление продуктов, снижающих тонус НПС и оказывающих раздражающее действие на слизистую пищевода; диеты (избегать употребления продуктов, усиливающих газообразование, с высоким содержанием жира, сала, маргарина, сливок, жирной рыбы, гуся, утки, свинины, жирной говядины, баранины, чеснока, лука, перца, острых соусов и приправ, томатов и кетчупа, мучных изделий (макарон, сдобное печенье и булочки), тортов, пирожных, шоколада, кофе, крепкого чая, пепси-колы, газированных минеральных вод, цитрусовых, кислых фруктовых соков).

– Приподнять изголовье кровати 15-20 см, что способствует снижению интенсивности рефлюкса.

- Снизить массу тела при ожирении
- Отказаться от курения и приема алкоголя (все виды, включая ликер и пиво).
- По возможности избегать приема лекарств, которые могут усиливать рефлюкс, оказывают отрицательный эффект на моторику пищевода и тонус НПС таких как: спазмолитики (папаверин, но-шпа), антагонисты холинэргических рецепторов, в-адренэргические средства, теофиллин, прогестерон, антидепрессанты, снотворные, опиаты, нитраты, антагонисты кальция, мята перечная и курчавая, нестероидные противовоспалительные средства и др.

– Избегать надевать тесную одежду, тугие пояса, корсеты, бандажи, т.к. могут повышать внутрибрюшное давление.

Фармакотерапия ГЭРБ

Лекарственные препараты (ЛП), используемые для лечения ГЭРБ, можно разделить на медикаментозные средства, которые применяются при кислотном рефлюктанте и препараты, которые добавляют при смешанном рефлюксе.

Таблица 4
Лос-Анджелесская эндоскопическая классификация рефлюкс эзофагитов

Степень	Характеристика видимых изменений
A	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода, каждое из которых длиной <5 мм, ограниченное одной складкой слизистой оболочки
B	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода >5 мм, ограниченное одной складкой слизистой оболочки, причём повреждения не распространяется между двумя складками
C	Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода >5 мм, причём повреждения распространяется между двумя складками, но занимают менее 75% окружности пищевода
D	Повреждения слизистой оболочки пищевода, охватывающие 75% и более окружности пищевода

стандарт), которая позволяет установить степень поражения пищевода. В настоящее время в нашей стране используют две эндоскопические классификации по Савари Миллеру и Лос-Анджелискую (табл. 4).

Эндоскопическая классификация эзофагита Савари и Миллера:

- 0 степень – слизистая интактна
- I степень – эритема дистального отдела пищевода и (или) отдельные эрозии

Патогенетическое лечение ГЭРБ

Патофизиологические причины развития ГЭРБ	Лекарственные препараты
Несостоятельность функции нижнего пищеводного сфинктера	Прокинетики
Рефлюкс желудочного и/или дуоденального содержимого в пищевод	ИПП, антациды и/или адсорбенты
Снижение пищеводного клиренса	Прокинетики
Уменьшение резистентности слизистой пищевода	Антациды и адсорбенты

Медикаменты, используемые при кислотном рефлюксе, можно разделить на 3 группы: антисекреторные средства, прокинетики и антацидные препараты.

Антисекреторные средства – препараты, которые уменьшают секрецию соляной кислоты, к ним относятся:

1. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин) – блокаторы желудочной секреции.

2. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – омепразол, лансопризол, рабепразол, пантопризол, эзомепразол – блокируют полностью выработку соляной кислоты.

Блокаторы H₂-рецепторов гистамина в клинической практике используются в основном в нашей стране и практически всегда в совокупности с ИПП. В настоящее время многими авторами отмечается об эффективности совместного применения этих препаратов у пациентов с «ночным кислотным прорывом». Эти лекарственные средства также могут применяться в качестве варианта поддерживающей терапии у пациентов с НЭРБ.

Ингибиторы протонной помпы обладают более мощным и продолжительным антисекреторным действием, чем другие препараты этой группы. ИПП являются основными препаратами в лечении ГЭРБ, хорошо переносятся, редко вызывают побочные эффекты и могут длительно использоваться без развития привыкания. В последнем американском консенсусе лечения ГЭРБ 2013 г. рекомендуется 8-недельный курс применения ИПП [20].

Прокинетики (метоклопрамид, домперидон, итоприд гидрохлорид) оказывают позитивное влияние на тонус нижнего пищеводного сфинктера, повышая его, улучшают клиренс пищевода, усиливают моторно-эвакуаторную функцию желудка, способствуют улучшению антрально-дуоденальной координации и устранению дуоденогастрального рефлюкса. В лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни эффективность препаратов этой группы на сегодняшний день много ниже, чем антисекреторных средств. Хороший эффект

Таблица 5 от проводимой терапии можно ожидать у больных, ранее не использовавших антисекреторные средства, и при отсутствии скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [9].

Антацидные препараты быстро нейтрализуют соляную кислоту и практически моментально купируют изжогу, но, к сожалению, продолжительность их действия невелика, поэтому их используют только, как симптоматические средства, для быстрого купирования симптомов основного заболевания.

Таблица 6

Рекомендации по лечению больных ГЭРБ

Эрозивная ГЭРБ: 8-12 недель Препараты ИПП средние и максимально суточные дозы	Неэрозивная ГЭРБ: 4-6 недель Препараты ИПП половинная доза
	Возможен прием «по требованию», то есть только при возникновении изжоги

Последние годы широкое применение в лечении кислотного рефлюкса получили препараты, содержащие соли альгиновой кислоты [5].

В таблице 5 отражено действие основных групп лекарственных препаратов на патофизиологические причины ГЭРБ.

Курс поддерживающего лечения 26-52 недели

Таблица 7

Препараты ИПП 40-200мг/сут.
Возможен прием «по требованию», то есть только при возникновении изжоги

Хирургическое лечение ГЭРБ

Хирургическое лечение ГЭРБ включает фундопликацию. Показаниями к данному лечению являются: безуспешность лекарственной терапии, осложнения заболевания (в том числе частые аспирационные пневмонии), тяжёлая кишечная дисплазия при пищеводе Барретта, сочетание ГЭРБ с большой грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, желание пациента [11].

Таким образом, адекватная комплексная терапия ГЭРБ ингибиторами протонной помпы, прокинетики и антисекреторными препаратами и соблюдение сроков лечения полными дозами и по требованию предотвращают формирование осложнений и позволяют избежать оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Наиболее значимые кислотозависимые заболевания в практике врача. – М.: Медпрактика-М, 2005. – 208 с.
 2. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.С. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №1. – С.20-30.
 3. Калягин А.Н. Атипичные внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Материалы научно-практической конференции для врачей, прошедшей в рамках международной выставки «Сибздоровохранение-2004» / Под ред. А.Н. Калягина. – Иркутск, 2004. – С.14-23.
 4. Калягин А.Н. Нетипичные внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Современные проблемы гастроэнтерологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции / Под ред. А.Н. Калягина. – Иркутск: ИГМУ, 2008. – С.43-56.
 5. Калягин А.Н., Аснер Т.В. Гевискон в ведении больных с внепищеводными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2013. – №1. – С.14-17.
 6. Калягин А.Н., Онучина Е.В., Рожанский А.А. Клинические наблюдения внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. – №16,17. – С.162-165.
 7. Калягин А.Н., Рожанский А.А., Онучина Е.В. и др. Клинические «маски» гастроэзофагеальной рефлюксной бо-

лезни // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения. Материалы Третьей Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции (15-16 мая 2003 г.) / Под ред. В.В. Цуканова. – Красноярск, 2003. – С.149-150.
 8. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты многоцентрового исследования в «Эпидемиология Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // Терапевтический архив. – 2011. – №1. – С.45-50.
 9. Логинов А.Ф., Дзюба К.В., Пономарев А.Н. Оценка эффективности и безопасности монотерапии мотилаком диспепсии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – №4. – С.31-35.
 10. Ситникова У.Б., Балабина Н.М. Клинико-патогенетическое значение гастроэзофагеального рефлюкса у больных ИБС // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 96. №5. – С.20-23.
 11. Скворцов М.Б., Пак Е.А., Шишкин В.В. и др. Диагностика и хирургическое лечение рефлюкс-эзофагита // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 1991. – №9. – С.40-45.
 12. Ткач С.М. Ведение больных гастроэзофагеальной болезнью в свете последнего американского консенсуса // Гастроэнтерология. – 2013. – №2. – С.108-113.
 13. Blot W.J. Esophageal cancer trends and risk factors // Seminars in Oncology. – 1994. – Vol. 21. №4. – P.403-410.
 14. Cameron A.J., Lagergren J., Henriksson Ch. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins // Gastroenterology January. – 2002. – Vol. 122. №1. – P.55-59.

15. Carlsson R., Dent J., Bolling-Sternevald E. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. // *Scand J Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 33. – P.1023-1029.
16. Cibor D.A., et al. Optimal maintenance therapy in patients with NERD reporting mild reflux symptoms // *Gut.* – 2005. – Vol. 54 (Suppl. 7). – A 112.
17. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. №5. – P.710-717.
18. Fuchs K.H., Maroske J., Fein M., et al. Variability in the composition of physiologic duodenogastric reflux // *J Gastrointest Surg.* – 1999. – Vol. 3. №4. – P.389-396.
19. Kahrilas P.J., Dodds W.J., Hogan W.J. Effect of peristaltic dysfunction on oesophageal volume clearance // *Gastroenterology.* – 1988. – Vol. 94. – P.73-80.
20. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 108. – P.308-328.
21. Liker H., Hungin P., Wiklund I. Managing gastroesophageal

reflux disease in primary care: the patient perspective // *J Am Board Fam Pract.* – 2005. – Vol. 18. – P.393-400.

22. Nehra D., Howell P., Pye J.K., Beynon J. Assessment of combined bile acid and pH profiles using an automated sampling device in gastroesophageal reflux disease // *Br J Surg* – 1998. – Vol. 85. №1. – P.134-137.

23. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J., et al. Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143. №5. – P.1179-1187.

24. Rubenstein J.H., Scheiman J.M., Sadeghi S., et al. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – P.254-260.

25. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P., et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *American Journal of Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 101. №8. – P.1900-1943.

26. Vela M.F., Camacho-Lobato L., Srinivasan R., et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120. №7. – P.1599-1606.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Lapina T.L. The most significant acid disorders in physician practices. – Moscow: Medpraktika-M, 2005. – 208 p. (in Russian)
2. Isakov V.A., Morozov S.V., Stavradi E.S., Komarov R.S. Analysis of Incidence Heartburn: national epidemiological study of adult urban population (ARIADNA) // *Eksperimentalnaja I klinicheskaya gastroenterologiya.* – 2008. – №1. – P.20-30. (in Russian)
3. Kalyagin A.N. Atypical extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease // *Gastroesophageal reflux disease: Proceedings of the conference for physicians, which took place in the international exhibition "Siberian Healthcare-2004" / Ed. A.N. Kalyagin.* – Irkutsk, 2004. – P.14-23. (in Russian)
4. Kalyagin A.N. Atypical extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease // *Current problems of gastroenterology: Proceedings of the inter-regional scientific-practical conference / Ed. A.N. Kalyagin.* – Irkutsk, 2008. – P.43-56. (in Russian)
5. Kalyagin A.N., Asner T.V. Gaviscon in the management of patients with extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology. Supplement to the Consilium Medicum.* – 2013. – №1. – P.14-17. (in Russian)
6. Kalyagin A.N., Onuchina E.V., Rozhansky A.A. Clinical observations extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease // *Sibirskij zhurnal Gastroenterologii i Gepatologii.* – 2003. – №16,17. – P.162-165. (in Russian)
7. Kalyagin A.N., Rozhansky A.A., Onuchina E.V., et al. Clinical «masks» of gastroesophageal reflux disease // *Clinical and epidemiological and ethno-ecological problems of digestive diseases. Proceedings of the Third East-Siberian gastroenterology conference (15-16 May 2003) / Ed. V.V. Tsukanov.* – Krasnoyarsk, 2003. – P.149-150. (in Russian)
8. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., et al. Results of multicenter study «Epidemiology Gastroezfagealnoy reflux disease in Russia» (MEGRE) // *Terapevticheskij arkhiv.* – 2011. – №1. – P.45-50. (in Russian)
9. Loginov A.F., Dziuba K.V., Ponomarev A.N. Efficacy and safety of monotherapy with Motilak dyspepsia gastroesophageal reflux disease // *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii.* – 2005. – №4. – P.31-35. (in Russian)
10. Sitnikova U.B., Balabina N.M. Clinicopathogenetic meaning of gastroesophageal reflux in patients with ischemic heart disease // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* – 2010. – Vol. 96. №5. – P.20-23. (in Russian)
11. Skvortsov M.B., Pak E.A., Shishkin V.V., et al. Diagnosis and surgical treatment of reflux oesophagitis // *Khirurgia. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* – 1991. – №9. – P.40-45. (in Russian)
12. Tkach S.M. Management of patients with gastroesophageal disease in light of the recent American consensus //

Gastroenterologia. – 2013. – №2. – P.108-113. (in Russian)

13. Blot W.J. Esophageal cancer trends and risk factors // *Seminars in Oncology.* – 1994. – Vol. 21. №4. – P.403-410.

14. Cameron A.J., Lagergren J., Henriksson Ch. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins // *Gastroenterology January.* – 2002. – Vol. 122. №1. – P.55-59.

15. Carlsson R., Dent J., Bolling-Sternevald E. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. // *Scand J Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 33. – P.1023-1029.

16. Cibor D.A., et al. Optimal maintenance therapy in patients with NERD reporting mild reflux symptoms // *Gut.* – 2005. – Vol. 54 (Suppl. 7). – A 112.

17. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. №5. – P.710-717.

18. Fuchs K.H., Maroske J., Fein M., et al. Variability in the composition of physiologic duodenogastric reflux // *J Gastrointest Surg.* – 1999. – Vol. 3. №4. – P.389-396.

19. Kahrilas P.J., Dodds W.J., Hogan W.J. Effect of peristaltic dysfunction on oesophageal volume clearance // *Gastroenterology.* – 1988. – Vol. 94. – P.73-80.

20. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 108. – P.308-328.

21. Liker H., Hungin P., Wiklund I. Managing gastroesophageal reflux disease in primary care: the patient perspective // *J Am Board Fam Pract.* – 2005. – Vol. 18. – P.393-400.

22. Nehra D., Howell P., Pye J.K., Beynon J. Assessment of combined bile acid and pH profiles using an automated sampling device in gastroesophageal reflux disease // *Br J Surg* – 1998. – Vol. 85. №1. – P.134-137.

23. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J., et al. Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143. №5. – P.1179-1187.

24. Rubenstein J.H., Scheiman J.M., Sadeghi S., et al. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – P.254-260.

25. Vakil N., van Zanten S. V., Kahrilas P., et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *American Journal of Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 101. №8. – P.1900-1943.

26. Vela M.F., Camacho-Lobato L., Srinivasan R., et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120. №7. – P.1599-1606.

Информация об авторах:

Серёда Николай Николаевич - ассистент, к.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, тел. (3952)229933, e-mail: sereda_2004@mail.ru

Information About the Authors:

Sereda Nikolay - Assistant, PhD, MD, 664003, ul. Red Rebellion, 1, ISMU, tel. (3952)229933, e-mail: sereda_2004@mail.ru

ПО ЗАКОНАМ СЕРДОБОЛИЯ. СЕСТРИНСКИЙ ПРОЦЕСС В КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Юрий Васильевич Зобнин^{1,2}, Лариса Валентиновна Погуляева², Валентина Трофимовна Степанова²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами профессиональной патологии и военно-полевой терапии, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов; ²Медсанчасть ИАПО г. Иркутска, гл. врач – Е.Л. Выговский, отделение острых отравлений, зав. – И.П. Провадо)

Резюме. На основании опыта работы в отделении острых отравлений Медсанчасти ИАПО г. Иркутска, а также данных литературы излагаются принципы сестринского процесса при оказании медицинской помощи пациентам с острыми отравлениями.

Ключевые слова: клиническая токсикология, острое отравление, оказание помощи, роль медицинской сестры.

UNDER THE LAWS OF SOLACE. NURSING PROCESS IN CLINICAL TOXICOLOGY

Y.V. Zobnin^{1,2}, L.V. Pogulyaeva², V.T. Stepanova²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Medical Sanitary Part of IAIA, Irkutsk, Russia)

Summary. On the basis of experience in the department of acute poisoning of Medical sanitary part of IAIA of the city Irkutsk, as well as literature data sets out the principles of the nursing process in providing care to patients with acute poisoning.

Key words: clinical toxicology, acute poisoning, assistance, role of the nurse.

*«Сердоболие – сердечное участие, сострадание,
жалость и старанье о помощи»
(В.И. Даль)*

Сравнительно недавно появившееся в отечественной литературе понятие «сестринский процесс» как научно-обоснованная технология сестринского ухода, направленная на повышение качества жизни пациента путём решения возникающих у него проблем, разработано в конце 1950-х годов адъюнкт-профессором Йельской Школы Ухода (Yale School of Nursing), директором Программы специализации по патронажу психически больных (Graduate Program in Mental Health Psychiatric Nursing) Идой Джин Орландо (Ida Jean Orlando). Технология сестринского процесса получила теоретическое обоснование в результате наблюдения взаимоотношений между средним медперсоналом и пациентами. Она включает пять этапов (сестринское обследование, установление нарушенных потребностей пациента – сестринский диагноз, планирование сестринского ухода, реализацию плана сестринских вмешательств и оценку эффективности и коррекция ухода). При всей сложности осуществления в полном объеме, сестринский процесс предусматривает особую, основанную на профессиональной подготовке и знании закономерностей развития заболевания у конкретного больного, организацию сестринского дела в той или иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам различного профиля [8].

Сестринское дело в нашей стране имеет давние и устойчивые традиции, его цели полностью совпадают с целью сестринского процесса и предусматривают обеспечение максимально возможного для пациента в его состоянии физического, психологического, духовного и социального комфорта. Представляется, что наиболее точно эти цели охарактеризовала основоположница сестринского дела во всем мире Флоренс Найтингейл: «Сестра должна иметь тройную квалификацию: научную – для понимания больного и техническую – для ухода за больным» [7].

На сегодняшний день имеется немало учебных пособий по теоретическим и практическим основам сестринского дела в различных специальностях (терапии, кардиологии, хирургии, анестезиологии и реаниматологии, акушерстве и гинекологии и др.), Ассоциацией медицинских сестер России 10 июня 1998 г. приняты, давно уже ставшие библиографической редкостью, «Стандарты практической деятельности медицинской сестры» (Москва, 1998), разработаны региональные стандарты («Стандарт профессиональной деятельности медицинской сестры терапевтического отделения стационара», Владивосток, 2002; «Методические рекомендации профессиональной деятельности медицинской сестры процедурной», Новосибирск, 2013 и др.). Эти материалы не

включают рекомендаций по организации сестринского дела в клинической токсикологии, хотя отдельные вопросы, предусмотренные Федеральным государственным образовательным стандартом среднего профессионального образования по специальности 060501 Сестринское дело (утв. приказом Министерства образования и науки РФ от 12 ноября 2009 г. №589) в области оказания доврачебной медицинской помощи при неотложных и экстремальных состояниях, в том числе при воздействии на организм токсических и ядовитых веществ, излагаются в руководствах по оказанию неотложной помощи. В связи с этим, нам представлялось небезынтересным осветить некоторые аспекты сестринского дела в отделении острых отравлений или сестринского процесса в клинической токсикологии.

По мнению И.М. Трахтенберга и А.А. Белоусова (2011), мы живем в мире ядов. Это относится и к далекому прошлому, и к реалиям настоящего [4]. В словаре В.И. Даля находим определение слова яд: «Яд – отравляющее вещество, убийственное или вредоносное в пище, либо в дыхании, в примеси ко крови или при переходе его иным путем в тело человека, животного. Ядом зовут снадобья, зелья, средства сильно и довольно быстро вредящие, отравляющие, могущие причинить смерть» [1]. Близкое по смыслу определение есть в «Учебнике токсикологии» Дмитрия Петровича Косоротова, профессора на кафедре судебной медицины и токсикологии в Императорской военно-медицинской академии, расстрелянного НКВД в 1925 г. как представителя обвинения по делу Бейлиса, в 1916 г. производившего вскрытие тела Григория Распутина: «Ядами называются вещества, которые, будучи введенные в организм в малых количествах, в силу своих химических свойств, могут причинить расстройство здоровья или самую смерть» [2].

Известные в европейских языках с XII века древнегреческие слова τόξον (toxon) – лук для стрельбы и τόξικον (toxikon) – яд, предназначенный для смазывания наконечников стрел, лежат в основе появившегося в 1803 году термина токсикология (τόξικον + λόγος) – названия медицинской специальности и науки о взаимодействии ядов и живых организмов [6].

В.И. Даль в своем словаре дает такое толкование понятия отравление: «отравить, отравлять кого, чем – окормить или опойте, дать яду, причинить смерть или вред ядовитым веществом» [1].

Сегодня острое отравление можно определить как заболевание химической этиологии, развивающееся при, как правило, однократном попадании в организм человека экзогенного агента (химические вещества, применяемые в промышленности и быту, медикаменты, микробные, растительные и животные токсины и др.) в дозе, способной вызвать нарушения жизненно важных функций и создать опасность для жизни.

Некоторые моменты оказания медицинской помощи

большим с острыми отравлениями, в том числе и сестринского процесса, зависят от причины и условий возникновения данного заболевания, поэтому по этиопатогенетическому принципу выделяют: случайные отравления (несчастные случаи) на производстве – вследствие воздействия промышленных ядов при аварии или грубом нарушении техники безопасности при работе с вредными веществами; и в быту – при ошибочном или неправильном использовании бытовых химикатов, самолечении и передозировке, ошибочном применении медикаментов, алкогольной и наркотической интоксикации, укусах ядовитых насекомых и змей; медицинских ошибках. Преднамеренные отравления – суицидальные (истинные и демонстративные) и криминальные (с целью убийства или приведения в беспомощное состояние); «полицейские» (при применении ядов для наведения общественного порядка) и боевые (при применении химического оружия), в том числе и вследствие террористических актов, отравления. По числу пострадавших возможны индивидуальные, групповые и массовые острые интоксикации [3].

Организация медицинской помощи при острых химических отравлениях в нашей стране сегодня регламентируется недавно принятым «Порядком оказания медицинской помощи больным с острыми химическими отравлениями», утвержденным приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. №925н.

Оказание медицинской помощи больным с острыми экзотоксикозами, госпитализированным в отделение острых отравлений (токсикологическое), осуществляется при тесном взаимодействии врача-токсиколога, среднего и младшего медицинского персонала, при этом сестринский процесс является неотъемлемой частью всего комплекса диагностических и лечебных мероприятий, проводимых в отношении конкретного пациента, как правило, одновременно и параллельно. В отделении острых отравлений Медсанчасти ИАПО г. Иркутска – преемника, созданного в 1972 г. токсикологического отделения Медсанчасти ИЗТМ им. В.В.Куйбышева – Иркутского токсикологического центра, сегодня работают врачи-токсикологи высшей и других квалификационных категорий: Б.М. Любимов, А.Б. Третьяков, А.Ф. Малых, Ю.В. Зобнин. За короткое время непростую работу с токсикологическими больными освоили: медицинские сестры высшей и других квалификационных категорий Л.В. Погуляева, С.А. Усольцева, В.Т. Степанова, В.В. Заматкинова, Л.И. Островская, Т.Н. Агеева; санитарки З.Т. Анисимова, Л.М. Самохвалова; раздатчицы Н.В. Синькова, Л.И. Тишина; сестра-хозяйка Е.В. Дроздова. Со дня создания заведующим отделением является врач-токсиколог высшей квалификационной категории, главный токсиколог Иркутской области и города Иркутска, отличник здравоохранения, заслуженный врач РФ И.П. Провадо.

Как и врачебное обследование, сестринское обследование начинается с момента поступления пациента в приемное отделение и продолжается при доставке больного непосредственно в токсикологическое отделение (палату интенсивного наблюдения или реабилитации) или в отделение интенсивной терапии и реанимации.

На данном этапе медицинская сестра собирает, уточняет, дополняет и оформляет данные о пациенте. Уточнение и дополнение сведений о пациенте особенно важно при его поступлении в бессознательном или полубессознательном состоянии, без паспорта или иных документов.

Внешний вид пациента, его соответствие паспортным данным о возрасте и поле, наличие одежды и обуви, соответствующей времени года, соблюдение гигиенических правил, наличие на характерных наколок (татуировок), характерных рубцов, особенно на передних поверхностях предплечий, наличие посторонних предметов в области крайней плоти, наличие следов внутривенных инъекций, «колодцев» в области бедренных и иных вен, послеоперационных и иных шрамов и рубцов могут способствовать составлению представлений о социальном статусе и образе жизни пациента.

Общезвестно, что при острых отравлениях не всегда можно получить исчерпывающие сведения об анамнезе заболевания, причинах и условиях возникновения отравления, вследствие отсутствия продуктивного контакта с больным при нарушении сознания или нежелании больного общаться на эту тему с врачом или родственниками пациента. При этом наиболее полную информацию о пациенте может дать

бригада скорой медицинской помощи, побывавшая на месте происшествия, видевшая упаковки из под лекарственных препаратов или емкости из под химических веществ, предсмертные записки и др. Очень важны сведения, полученные бригадой скорой медицинской помощи о наличии или отсутствии у пострадавшего работы, семьи, места жительства и т.п. Иногда эти сведения могут поступить от сопровождающих родственников, друзей, случайных свидетелей и других лиц. Очень важны сведения о времени приема токсичного вещества, его возможном количестве. Находился ли пациент на рабочем месте или был дома один, на вечеринке, в гостях. Принял ли отравляющее вещество намеренно или нечаянно, находился ли в уединенном месте или известил демонстративно о произведенных действиях. Не было ли конфликтов дома или на работе, настроение или перенесенные заболевания незадолго до происшествия, а также наличие хронических, в том числе психических заболеваний, пристрастие к алкоголю или наркотическим веществам, ВИЧ-инфицирование/СПИД. Вероятность возникновения нежелательной беременности и др.

Средний медицинский персонал, как правило, дольше и ближе непосредственно контактирует с больным во время выполнения назначенных врачом манипуляций или исследований. Поэтому, внимательная, проницательная, нередко интуитивная, оценка медицинским персоналом изменения состояния пациента, снижение настроения, плаксивость и др. в результате взаимоотношений между пациентом и сопровождающими его лицами, посетителями может способствовать уточнению или уточнению диагноза при суицидальных, а иногда и криминальных отравлениях.

Первоначальное исследование пациента включает оценку наличия или отсутствия посторонних запахов от кожи, пота, выдыхаемого воздуха, мочи или кала (его консистенции и цвета), тяжести состояния пациента, сохранности или нарушения сознания, в том числе наличия или отсутствия психомоторного возбуждения, создающего опасности для самого пациента, медицинского персонала и для других больных. Оценивается возможность продуктивного контакта с пациентом, адекватности или наличие негативизма, неадекватности его поведения, способности или неспособности к самообслуживанию при приеме жидкости или пищи, походе в туалет или пользовании уткой или судном. Чрезвычайно важно выявить нарушения координации движений, дезориентацию во времени и в пространстве, наличие и степень атаксии. Чрезвычайно важна термометрия тела пациента при поступлении и в динамике, выявляющая гипотермию вследствие переохлаждения или нарушения терморегуляции (при отравлении барбитуратами, β -адреноблокаторами, гипогликемантами и др.) или гипертермию в результате присоединения воспалительного процесса или воздействия амфетаминов, кокаина, антидепрессантов, холинолитиков и др.

Важнейшим моментом в диагностике острых отравлений является взятие материала для клинического, биохимического и токсико-химического исследования. Оно должно производиться до начала любых лечебных мероприятий. Забор крови и мочи легче произвести в условиях палаты интенсивной терапии, но нередко сопровождается определенными трудностями, требующими от персонала целенаправленных действий, для преодоления нежелания пациента или неадекватности его поведения в условиях интенсивного наблюдения или реабилитации.

При всех возможных объективных и субъективных трудностях, возможных при общении с пациентами с острыми отравлениями, в ходе обследования между сестрой и пациентом обязательно должен быть установлен психологический контакт. Опыт показывает, что при терпеливом доброжелательном отношении к больным, пациенты быстро начинают доверять медицинскому работнику, ощущать уверенность, что о них заботятся и все выполняемые мероприятия осуществляются должным образом, на уровне соответствующем достижениям современной медицины, и во благо больных.

На этапе установления нарушенных потребностей пациента (сестринского диагноза) медсестра выявляет реальные и потенциальные проблемы пациента, которые она должна выявить и устранить в силу своей профессиональной компетенции. Сестринский диагноз является производным от врачебного диагноза и направлен на своевременное выявление и устранение отрицательных изменений в состоянии

пациента появлении внезапных осложнений в течение заболевания. В знаменитом руководстве «Goldfrank's Toxicologic Emergencies» сестринскому процессу в клинической токсикологии посвящена целая глава, в которой многие медицинские вмешательства отнесены к независимым [5]. Во время стажировок в Госпитально-университетских центрах Пуаттье и Гренобля (Франция) одному из авторов этой статьи приходилось наблюдать в значительной степени независимый процесс создания сестринского диагноза и большей доли ответственности среднего медицинского персонала за организацию и проведения диагностики, лечения и оформления документации, чем это принято в России, поскольку в нашей стране диагностика и лечение является прерогативой врача.

Представляется, что содержанием установления нарушенных потребностей пациента является самостоятельная деятельность медицинской сестры по решению типовых практических задач, требующих самостоятельного анализа рабочей ситуации и ее предсказуемых изменений. Своевременное выявление возможного при острых отравлениях ухудшения состояния пациента, углубления нарушения сознания или появления психомоторного возбуждения, судорог (при отравлении изониазидом) появления аспирационно-обтурационных или центральных (при отравлении опиатами) нарушений дыхания, признаков снижения или повышения давления, появления рвоты, в том числе с патологическими примесями и других изменений, свидетельствующих об отрицательной динамике заболевания. Принятие необходимых доврачебных мер и немедленное информирование врача о возникших изменениях. Возможность внезапного ухудшения состояния существует у пациентов со многими нозологическими формами острых отравлений. Она особенно значима при отравлении у детей, для которых характерна быстрая смена относительно удовлетворительного состояния на тяжелое и крайне тяжелое, вследствие особенностей детского организма. У взрослых возможность резкого ухудшения состояния особенно велика при отравлении опиатами, метадонном, парацетамолом, кислотами и щелочами и другими ядами.

Чрезвычайно важна диагностика резкого изменения психологического состояния больного (снижение фона настроения, усиление суицидальных мыслей и намерений), появление императивного желания покинуть отделение, отказаться от лечения. Выявление этих изменений особенно вероятно в момент посещения родственников или знакомых, получения неблагоприятных известий по телефону или в записках. Обо всех подобных изменениях в поведении пациента должен быть немедленно информирован врач для принятия соответствующих решений.

На третьем этапе сестринского процесса осуществляется планирование сестринского ухода. Каждое действие в плане основывается на существующих принципах, а при наличии «Стандартов» или «Протоколов», «Рекомендаций» лечения конкретной нозологической формы острого отравления, строгом выполнении врачебных назначений, а также выполнении «Стандартов практической деятельности медицинской сестры» и других нормативных документов. Несмотря на то, что в отделении острых отравлений первоочередное внимание уделяется вновь поступающим пациентам, нередко возникает необходимость проведения определенной медицинской сортировки, для определения очередности в проведении тех или иных мероприятий при одновременном поступлении нескольких пациентов или при наличии в отделении более тяжелых пациентов, требующих по состоянию здоровья безотлагательных вмешательств. Учитывая существующие принципы оказания помощи больным с суицидальными острыми отравлениями, особое место в плане сестринского ухода отводится мерам по предотвращению продолжения суицидальных действий. Динамическое наблюдение за состоянием пациентов планируется при возможности ухудшения состояния пациента. Особенно важным является планирование мероприятий, направленных на купирование психомоторного возбуждения. Предусматривается повышенное внимание при кормлении пациентов, посещениях ими туалета, выходе в коридор отделения. Планируется объем проводимых санитарно-гигиенических мероприятий по уходу за волосами, кожей, полостью рта и др.

Если при создании отделения острых отравлений, администрацией лечебного учреждения выполнены все требова-

ния, предусмотренные соответствующими нормативными документами (оборудование как отделения закрытого типа), то труд среднего и младшего медицинского персонала значительно облегчается, а при несоблюдении этих требований – значительно возрастает нагрузка по предотвращению самовольного покидания отделения, а также других эксцессов, связанных с возможными психоневрологическими нарушениями у пациентов.

На этапе реализации плана сестринских вмешательств целью медицинской сестры и младшего медицинского персонала является обеспечение соответствующего ухода за пациентом, в необходимых случаях проведение обучения и консультирования по вопросам медицинской помощи. Наиболее сложной проблемой на этом этапе являются осуществление правильной фиксации больного, находящегося в состоянии психомоторного возбуждения, интоксикационного психоза. Фиксация больного требует соблюдения определенных правил, направленных на предотвращение повреждений, наносимых пациентом самому себе, другим пациентам или медицинскому персоналу. Способы фиксации должны исключать возможность возникновения механической асфиксии, ишемии конечностей, повреждения шейного отдела позвоночника, возникновения потерь и пролежней. Узлы, завязываемые при фиксации, должны быть легко развязываемы персоналом и труднодоступны для самоосвобождения пациента. Соблюдение оптимальных сроков фиксации, своевременное его освобождение от пут, способствуют более быстрому восстановлению сознания и выздоровлению пациента. Непростым действием медицинского персонала является постоянный уход за кожей пациента, обработка полости рта, глаз, подмывание, смена нательного и постельного белья, особенно у пациентов, находящихся в состоянии алкогольного опьянения. Чрезвычайно важно соблюдение медицинским персоналом техники безопасности, предотвращение производственных травм, в первую очередь позвоночника, при перекладывании и транспортировке больного на каталке, в кресле и даже при сопровождении пациента по коридору или в лифте. Кроме того, не следует забывать о необходимости соблюдения мер защиты при работе с биологическими выделениями пациентов, в том числе ВИЧ-инфицированных.

Эти мероприятия основаны на профессиональных знаниях медицинской сестры, на индивидуальном подходе к проблемам пациентов, уважении к их личности, обеспечении безопасности пациента и медицинского персонала,ощереии пациента к выздоровлению, самостоятельности и разрешению своих психологических проблем.

Этап оценки эффективности и коррекции сестринского ухода неразрывно связан с результатами лечения пациента в целом.

Горько видеть, когда в результате нелепой случайности, несчастного случая в быту, а зачастую, вследствие решения, избранного по собственной воле под влиянием жизненных трудностей или стечения обстоятельств, в состоянии тяжелого потрясения или от кажущейся безысходности долгих конфликтов дома или где-то еще, а гораздо чаще – вследствие собственной глупости или поистине преступной неосторожности, неистребимой и непреодолимой тяги к алкогольному или наркотическому опьянению, уходят из жизни наши пациенты, в том числе молодые. Даже современная клиническая токсикология не способна предотвратить смертельный исход в результате принятия большой дозы яда или вследствие позднего обращения за медицинской помощью, не способна предотвратить трагедию, обрушивающуюся на самого пациента, на его семью и его близких. В таких ситуациях основная роль в извещении родственников и близких умершего, в разъяснении причин смерти, порядка проведения судебно-медицинской экспертизы, получения необходимых документов и трупа ложится на дежурного врача или заведующего отделением. В то же время, огромная роль в поддержании родственников и близких покойного, в деонтологически выверенном выражении им сочувствия и соболезнования принадлежит и медицинским сестрам. Их профессиональный, человеческий и жизненный опыт позволяет им деликатно выполнить эту нелегкую обязанность.

В большинстве случаев, при острых отравлениях заболевание протекает с благоприятным исходом, оставляя минимальные изменения в психическом и физическом состоянии

пациента. Как правило, пациенты, поступавшие с резко негативным настроением, высказывавшие нежелание жить, категорически отказывавшиеся от лечения, после пребывания в отделении достигают удовлетворительного состояния, психологического спокойствия. Пациенты, имевшие суицидальные намерения, чаще всего, забывают на некоторое время о своих неблагоприятных жизненных ситуациях. Эти положительные изменения во многом являются результатом «спонтанной» психотерапии, вследствие доверительного общения пострадавших с врачами, медицинскими сестрами, санитар-

ками и раздатчицами, а также с другими пациентами, оказавшимися в подобных ситуациях. Такая «спонтанная» психотерапия зачастую компенсирует отсутствие, обязательного во многих токсикологических центрах, этапа психиатрической и психотерапевтической реабилитации. Большинство пациентов отделения острых отравлений Медсанчасти ИАПО г. Иркутска выписываются домой со словами благодарности ко всему коллективу отделения за хорошее качество лечения и особенно за теплое, душевное, сердобольное отношение к своим не всегда толковым подопечным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Даль В.И. Толковый словарь русского языка. Современная версия. – М.: Изд-во Эксмо, 2005. – 736 с.
2. Косоротов Д.П. Учебник токсикологии. – Изд. 3-е, дополненное. – СПб.: Издание К.Л. Риккера, Невский пр., 14, 1911. – С.1-68.
3. Медицинская токсикология: национальное руководство / Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
4. Трахтенберг И.М., Белоусов А.А. Яды. Популярная энциклопедия. – Киев: Издатель Л.Д. Россинский. 2011. – С.3.
5. Callaghan-Montella S., Soppet B.E. Nursing Principles //

- Goldfrank's Toxicologic Emergencies / Ed. L.R. Goldfrank. 7th ed. – NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002. – P.1731-1746.
6. Delaveau P. La Mémoire des Mots en Médecine, Pharmacie et Sciences. Nouvelle édition revue et augmentée avec seize dessins originaux d'Alvaro Garzon. – Paris VIII^e: éditions Louis Pariente 44, rue Colisée, 1995. – P.303.
7. Nightingale F. Notes on Nursing: What It Is and What It Is Not. – London: Harrison, 1860. – 88 p.
8. Orlando I.J. The dynamic nurse-patient relationship: Function, process and principles. – New York: G.P. Putman's Sons, 1961. – 97 p.

REFERENCES

1. Dal V.I. Dictionary of Russian language. The modern version. – Moscow: EKSMO, 2005. – 736 p. (in Russian)
2. Kosorotov D.P. Textbook toxicology. – Third edition, supplemented. – St. Petersburg: Publishing of K.L. Ricker, Nevsky pr., 14, 1911 – P.1-68. (in Russian)
3. Medical Toxicology: national leadership / Ed. E.A. Luzhnikov. – Moscow: GEOTAR Media, 2012. – 928 p. (in Russian)
4. Trachtenberg I.M., Belousov A.A. Poisons. Popular Encyclopedia. – Kiev: Publisher L.D. Rossinsky, 2011. – P.3. (in Russian)
5. Callaghan-Montella S., Soppet B.E. Nursing Principles //

- Goldfrank's Toxicologic Emergencies / Ed. L.R. Goldfrank. 7th ed. – NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002. – P.1731-1746.
6. Delaveau P. La Mémoire des Mots en Médecine, Pharmacie et Sciences. Nouvelle édition revue et augmentée avec seize dessins originaux d'Alvaro Garzon. – Paris VIII^e: éditions Louis Pariente 44, rue Colisée, 1995. – P.303.
7. Nightingale F. Notes on Nursing: What It Is and What It Is Not. – London: Harrison, 1860. – 88 p.
8. Orlando I.J. The dynamic nurse-patient relationship: Function, process and principles. – New York: G.P. Putman's Sons, 1961. – 97 p.

Информация об авторах:

Зобнин Юрий Васильевич – доцент кафедры внутренних болезней с курсами профпатологии и военно-полевой терапии Иркутского государственного медицинского университета, врач токсиколог, председатель правления Иркутского отделения Межрегиональной Благотворительной Общественной Организации «Ассоциация клинических токсикологов», член Société de la Toxicologie Clinique (Франция), к.м.н., тел. (3952) 328382, e-mail: zobnine@mail.ru; Погуляева Лариса Валентиновна – старшая медсестра отделения острых отравлений Медсанчасти ИАПО г. Иркутска; Степанова Валентина Трофимовна – медсестра отделения острых отравлений Медсанчасти ИАПО г. Иркутска.

Information About the Authors:

Zobnin Yuri V. – Associate Professor, Department of Internal Medicine and Pathology courses with military-field therapy of ISMU, physician toxicologist, chairman of the Irkutsk branch of the INGO “Association of Clinical Toxicologists” a member of the “Société de la Toxicologie Clinique” (France), PhD, MD, tel. (3952) 328382, e-mail: zobnine@mail.ru; Pogulyaeva Larisa V. – senior nurse of acute poisoning of MSP IAIA of the city Irkutsk; Stepanova Valentina T. – nurse of acute poisoning of MSP IAIA of the city Irkutsk.

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© АНКУДИНОВ А.С. – 2014
УДК: 373.6/9:34

2-⁰⁰ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА-2014» (РОССИЯ, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)

Андрей Сергеевич Анкудинов
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н. А.Н. Калягин)

Резюме. Представлена информация о проходившем 4-6 июня в Москве II-м Международном образовательном форуме «Российские дни сердца». Проведён аналитический обзор выступлений ведущих российских и зарубежных кардиологов на данном мероприятии – J. Samm, M. Böhm, E.B. Шляхно, А.О. Конради и др.

Ключевые слова: Российское кардиологическое общество, информация.

2ND INTERNATIONAL EDUCATIONAL FORUM "RUSSIAN HEART DAYS 2014" (RUSSIA, ST. PETERSBURG)

A.S. Ankudinov
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Provides the information on the held June 4-6 in Moscow II-th International Education Forum "Russian days of the heart." Conducted an analytical review of the reports of the leading Russian and foreign cardiologists at the event – J. Camm, M. Böhm, E.V. Shlyahno, A.O. Conradi et al.

Key words: Russian Society of Cardiology, information.

С 4 по 6 июня в г. Санкт-Петербурге состоялся Второй Международный форум «Российские дни сердца». Даты мероприятия были выбраны не случайно, так как в это время в городе на Неве начинается одно из уникальных природных явлений северной столицы – белые ночи. Не смотря на это, делегаты форума, среди которых посчастливилось побывать и мне, после длительных ночных пеших автобусных и водных прогулок нашли в себе силы посетить всю интерактивную программу, посвященную обсуждению практических вопросов современной кардиологии с учетом последних рекомендаций Европейского кардиологического общества. Приятно отметить, что с помощью Иркутского регионального отделения РКО мероприятие удалось посетить еще двум врачам кардиологам: А.В. Иноземцеву и О.Ю. Богословой.

Сопредседатели научного комитета выступили профессор М. Комайда (Франция) и академик РАН Е.В. Шляхто (Россия). В чтении лекций и представлению клинических случаев приняли участие большое количество как российских, так и зарубежных специалистов: А.О. Конради (Санкт-Петербург), А.О. Недошивин (Санкт-Петербург), Ф.Т. Агеев (Москва), J. Camm (GB), M. Böhm (Германия), L. Pierard (Бельгия), L. Pierard (Belgium), N. Danchin (Франция).

Первый день форума проходил одновременно в 5 залах и в целом был посвящен обзору реальных клинических случаев и обсуждению выбранной тактики лечения. Делегатам предоставлялась возможность самостоятельно выбрать интересующие их темы. Мне удалось прослушать выступление профессора А.О. Конради (Санкт-Петербург) с докладом на тему «Молодой и пожилой пациент с артериальной гипертензией. Различия в подходах к терапии». А так же серию сообщений посвященных проблемам лечения острого коронарного синдрома (ОКС), среди которых А.Н. Яковлев (Санкт-Петербург) «Преимственность лечения больных с ОКС: рекомендации и реальная клиническая практика», Е.П. Панченко (Москва) «Двух- и трехкомпонентная анти тромботическая терапия у пациента с ОКС». Что рекомендуют эксперты: Ю.В. Шубик (Санкт-Петербург) «Лечение наджелудочковых и желудочковых тахикардий при ОКС».

На втором дне мероприятия большая часть мероприятия была посвящена вопросам лечения инфаркта без подъема сегмента ST, с клиническим случаем выступил профессор N. Danchin (Франция), дискуссию по данному вопросу провел профессор О. Аверков (Россия). Во второй части дня обсуждались современные принципы диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа, а так же вопросы коморбидности с сердечно сосудистыми заболеваниями: профессор А. Аметов

(Россия) «Старые» препараты: метформин, сульфонилмочевина, инсулин», профессор М. Комайда (Франция) «Новые» препараты: тиазолидиндионы, ингибиторы DPP4 и агонисты GLP1».

На последнем дне форума были представлены последние рекомендации ESC по лечению артериальной гипертензии, хронической ишемической болезни сердца и новым возможностям лечения и трансляционной диагностики атеросклероза.

Важно отметить, что вектор форума был в большей степени направлен на интерактивное обсуждение аудиторией клинических аспектов применения новых медицинских технологий; обсуждения во время заседаний строились на основе случаев из реальной клинической практики, а слушатели имели возможность активно участвовать в обсуждениях посредством электронного голосования.

Российских дней сердца – это первое мероприятие Российского кардиологического общества (РКО), аккредитованное в пилотном проекте Министерства здравоохранения России по непрерывному медицинскому образованию (НМО). Каждый участник Форума, зарегистрированный в пилотном проекте, получил по 16 образовательных кредитов за активное участие в Российских днях сердца. Эти образовательные кредиты далее будут засчитаны как учебные часы при очередном повышении квалификации.

Как считают организаторы и ведущие специалисты форума: «Пилотный проект по непрерывному медицинскому образованию – это этап перехода нашей системы последипломного образования от устаревшей модели обучения 1 раз в 5 лет к современной модели непрерывного обучения». В пилотном проекте принимает участие 9 регионов РФ.

Еще одним моментом подчеркивающим «глобальность и международность» Российских дней сердца явилась on-line трансляция заседаний, в который приняло участие 600 участников со всей России, а так же 3 делегата из США.

РКО, в котором аккумулированы ведущие эксперты страны в области профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, обладает значительным образовательным потенциалом, который несомненной будет активно использоваться в ближайшем будущем в системе последипломного образования врачей по всей стране.

Академик РАН Е.В. Шляхто (Россия) отметил, что «Российские дни сердца» стремительно становятся традиционным мероприятием РКО и 3-ий международной форум в 2015 планируется так же провести в северной столице, ориентировочно в эти же сроки.

Информация об авторе:

Анкудинов Андрей Сергеевич – ассистент кафедры, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, дом 1, e-mail: andruhin-box@yandex.ru

Information about the author:

Ankudinov Andrew S. – Assistant of the Department, 664003, Russia, Irkutsk, Krasnogo Vosstania str., 1, e-mail: andruhin-box@yandex.ru