

№ 18 (189) 2014
Выпуск 27

НАУЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1995 г.

**Журнал входит
в Перечень ведущих рецензируемых
научных журналов и изданий,
выпускаемых в Российской
Федерации,
в которых рекомендуется публикация
основных результатов диссертаций
на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук**

Учредитель:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)

Издатель:

НИУ «БелГУ».
Издательский дом «Белгород»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-21121 от 19 мая 2005 г.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
ЖУРНАЛА**

Главный редактор

О.Н. Полухин,
ректор НИУ «БелГУ», доктор
политических наук, профессор

Зам. главного редактора

И.С. Константинов,
проректор по научной инновационной
деятельности НИУ «БелГУ»,
доктор технических наук,
профессор

Ответственные секретари:

В.М. Московкин,
профессор кафедры мировой экономики
НИУ «БелГУ», доктор географических наук

О.В. Шевченко
зам. начальника УНИД НИУ «БелГУ»,
кандидат исторических наук

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
СЕРИИ ЖУРНАЛА**

Главный редактор серии

В.Ф. Куликовский,
доктор медицинских наук, профессор,
директор медицинского института
(НИУ «БелГУ»)

Заместитель главного редактора

О.А. Ефремова,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)

Ответственный секретарь

Л.А. Камышикова,
кандидат медицинских наук, ассистент
(НИУ «БелГУ»)

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ
Белгородского государственного университета
Медицина Фармация

Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

СОДЕРЖАНИЕ

АКТУАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности. **Г.А. Лазарева, А.Б. Хурасева, О.И. Клычева 5**

Симптом «матового стекла»: клиничко-лучевая параллель.
Э.М. Ходош, О.А. Ефремова, Д.А. Хорошун 11

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Сравнительная оценка эндоскопических и традиционных вмешательств в лечении заболеланий органов панкреатодуоденальной зоны. **В.Ф. Куликовский, А.А. Карпачев, А.В. Солошенко, А.Л. Ярош, С.П. Францев, С.Б. Николаев, Ю.Ю. Власюк, М.А. Колесникова 24**

Алгоритм диагностики остеодеструктивных процессов при хронических формах микобактериальной инфекции. **У.А. Сазыкина, Е.Н. Лазарева 32**

Клинические особенности туберкулёза почек у больных пожилого и старческого возраста.

Ю.А. Хоценко, Т.И. Мальхина, О.А. Гончаренко, В.В. Фентисов 36

Совершенствование диспансерного наблюдения детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. **М.А. Гончарь 40**

Липотоксический стресс и провоспалительные цитокины как факторы развития неалкогольного стеатогепатита. **Т.Д. Звягинцева, С.В. Глуценко 46**

Компоненты ренин-ангиотензиновой системы и роль системного воспаления у пациентов с артериальной гипертензией, которая ассоциирована с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа. **М.В. Куликова, Т.В. Аццулова 50**

Течение беременности и родов у женщин с фетоплацентарной недостаточностью.

Э.М. Иутинский, С.А. Дворянский, М.Б. Дрожжина 54

Рекуррентная секс-индуцированная дизурия у молодых женщин — пути выхода из кризиса.

В.Н. Лесовой, С.В. Андреев, Д.В. Щукин, А.И. Гарагатый 58

Роль плацентарных белков в ранней диагностике и определении степени тяжести развития синдрома задержки роста плода. **М.В. Макаренко 64**

Взаимосвязь ростового фактора дифференцировки 15, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида с ремоделированием сердца у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса после перенесенного инфаркта миокарда с артериальной гипертензией. **В.Д. Сыволап, Я.В. Земляной 68**

Взаимосвязь миофасциального и болевого синдромов в развитии и прогрессировании дискогенной радикулопатии и некоторые аспекты её терапии. **В.В. Погорелов 74**

Репродуктивный анамнез и особенности течения беременности у женщин с врожденными пороками сердца. **А.Т. Егорова, Н.В. Стрижак, Д.А. Маисеенко 80**

Оценка эффективности лечения синдрома поликистозных яичников по данным эхографического исследования. **Н.М. Камилова, Э.А. Мастиева 87**

Динамика активности пепсина в трахеобронхиальном аспирате у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде. **Е.Ю. Брыксина 92**

Изменения состояния фагоцитарной активности крови у больных с рецидивом туберкулеза легких под влиянием противотуберкулезной химиотерапии. **Д.А. Бутов 97**

Диагностика дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных с помощью компьютерной программы. **Т.М. Клименко, Л.А. Левченко 100**

Дифференциальная клиническая характеристика больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых в сравнении с большими классическими вариантами течения сахарного диабета 1 и 2 типа. **Т.М. Тихонова 106**

Роль лептина в формировании гипертрофии миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью. **М.Р. Микитюк, О.О. Хижняк 111**

Особенности течения бронхолегочной дисплазии на фоне микроаспирации желудочного содержимого. **Е.Ю. Брыксина, А.В. Почивалов 119**

Легочное сердце как осложнение муковисцидоза у детей г. Белгорода.

Т.А. Романова, А.И. Голзякова, Н.В. Ковалева 124

Фармакоэкономическая эффективность антибактериального лечения акне средней степени тяжести. **Л.В. Силина, А.И. Овод, О.Е. Бендрик, К.В. Оганисян 129**

Особенности показателей состояния углеводного обмена

у девочек-подростков с вторичной аменореей. **Е.А. Будрейко, Т.А. Начетова 134**

Члены редколлегии

А.А. Должиков,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Ю.И. Журавлев,
кандидат медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
О.О. Новиков,
доктор фармацевтических наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
Н.В. Олейник,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
С.П. Пахомов,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
А.В. Цымбалистов,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
М.И. Чурнов,
доктор медицинских наук, профессор
(НИУ «БелГУ»)
А.Л. Ярош,
доктор медицинских наук, доцент
(НИУ «БелГУ»)

Оригинал-макет **О.В. Чернышева**,
Ю.А. Шевцова
E-mail: efremova.bgu@gmail.com

Подписано в печать 11.09.2014
Формат 60×84/8
Гарнитура Georgia, Imprint
Усл. п. л. 30,69
Тираж 1000 экз.
Заказ 245

Подписной индекс в каталоге агентства
«Роспечать» – 18078

Оригинал-макет подготовлен и тиражирован
в Издательском доме «Белгород»
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

СТОМАТОЛОГИЯ

Некоторые отличительные особенности реминерализующего комплекса «Фтор-Люкс».
Е.А. Кузьмина, А.А. Копытов, А.С. Ефимова, О.С. Сарайкина 139
Пути совершенствования первичной профилактики заболеваний пародонта.
Ю.А. Слинько, И.А. Тучкина, И.И. Соколова, Е.Н. Рябоконь 145

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Уровень ФНО-α и активность ММР-2 при хроническом каррагенан-индуцированном
гастроэнтероколите. **В.И. Жуков, А.С. Ткаченко 150**
Изучение влияния комбинации буферного комплекса с растительным экстрактом на обмен
кальция и фосфора у неполовозрелых крыс в эксперименте. **Т.И. Ермоленко 154**

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

Социологический анализ геронтологического эйджизма в учреждениях здравоохранения и
социальной защиты Белгородской области. **С.Г. Горелик, Л.В. Колпина,
Е.В. Реутов 159**
Популяционные закономерности развития онкологической заболеваемости. **Т.П. Голивец,
Б.С. Коваленко, Е.М. Паршков 166**
Перспективные направления развития первичной медико-санитарной помощи и результаты
их внедрения в регионе. **М.А. Степчук 170**
Медико-социальная модель управления качеством медицинской помощи на уровне
учреждения здравоохранения. **В.А. Смянов, С.В. Тарасенко, О.И. Смянова,
Н.В. Демихова 178**
Новое знание в медицинском образовании с позиций групповых и индивидуальных подходов
в инновационном обучающем процессе. **П.Г. Кравчун, О.И. Шушлягин,
О.А. Ефремова, О.В. Ломакина, М.А. Тучинская, Д.В. Ольховский,
А.Ю. Титова 183**
Современные проблемы перечней лекарственных средств (препаратов), действующих
в Российской Федерации. **Т.В. Рейхтман, Л.В. Мошкова 189**
Динамика заболеваемости и состояние здоровья детского населения Белгородской области в
2007-2013 годах. **В.И. Акиншин, Л.Е. Рубанова, Т.А. Романова, Т.В. Шальнева,
В.С. Попова 196**

ГЕНЕТИКА

Активность гена фактора роста BDNF в криоконсервированной амниотической оболочке
плаценты человека, используемой при антиглаукоматозных операциях.
В.В. Рязанцев, Ю.А. Дёмин, И.Л. Казьмирук 201

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Перспективы применения фитопрепаратов в лечении мочекаменной болезни.
Т.И. Ермоленко 205
Анализ ассортимента противовирусных препаратов для профилактики вирусной инфекции
на фармацевтическом рынке Свердловской области.
М.Ю. Кинев, О.А. Мельникова, А.Ю. Петров 212
Определение адсорбционных и микробиологических показателей медицинских глин.
Е.Т. Жилыкова, А.В. Бондарев, М.Ю. Новикова 222
Медицинское и фармацевтическое право: обзор подходов и методов оказания неотложной
помощи при острых отравлениях в рамках формулярной системы Украины и России.
**В.В. Шаповалов (мл.), А.Г. Мовсисян, О.А. Рыщенко, В.А. Шаповалова,
В.В. Шаповалов 227**
Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных
суппозиториях. **Г.К. Кучина, В.В. Гладышев, И.Л. Кечин, И.А. Пухальская 234**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Миокардиальный мостик, как случайная находка у больной с гипертрофической кардиомио-
патией. **О.А. Ефремова, С.К. Курбанов, А.А. Магомедов, И.Ю. Бобылева 238**
Клинический случай фиброзной дисплазии бедренной кости у ребенка. **Т.А. Крючкова,
Т.Ю. Петровская 244**
Комплексная реабилитация больного с хронической демиелинизирующей энцефалопатией.
А.В. Рогов, Т.Г. Дорошева, Е.Ф. Левицкий, Е.И. Нечаева, В.К. Пашков 251

Сведения об авторах 254
Информация для авторов 259

№ 18(189) 2014
Issue 27

SCIENTIFIC REVIEWING JOURNAL

Founded in 1995

The Journal is included into the list of the leading peer-reviewed journals and publications coming out in the Russian Federation that are recommended for publishing key results of the theses for Doktor and Kandidat degree-seekers

Founder:

Federal state autonomous educational establishment of higher professional education «Belgorod National Research University»

Publisher:

Belgorod National Research University.
Publishing house «Belgorod»

The journal is registered in Federal service of control over law compliance in the sphere of mass media and protection of cultural heritage

Certificate of registration of mass media
ПИ № ФС 77-21121 May 19, 2005.

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL

Editor-in-chief

O.N. Poluchin,

Acting Rector of Belgorod National Research University, doctor of political sciences, Professor

Deputy editor-in-chief

I.S. Konstantinov,

Vice-rector of Belgorod National Research University, doctor of technical sciences, Professor

Assistant Editors

V.M. Moskovkin,

Professor of world economy department Belgorod National Research University,
Doctor of geographical sciences

O.V. Shevchenko,

Deputy head of department of scientific and innovative activity of Belgorod National Research University,
Candidate of Historical Sciences

EDITORIAL BOARD OF JOURNAL SERIES

Editor-in-chief of the series

V.F. Kulikovskiy

Doctor of medicine sciences, Professor
Director Medical Institute
(Belgorod National Research University)

Deputy of chief editor

O.A. Efremova

Doctor of medicinessciences, Professor
(Belgorod National Research University)

Responsible secretary

L.A. Kamyshnikova

Candidate of medicine sciences
(Belgorod National Research University)

Members of editorial board

A.A. Dolzhikov

Doctor of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

Belgorod State University
Scientific bulletin
Medicine Pharmacy

НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ

Белгородского государственного университета

Медицина Фармация

CONTENTS

PROBLEM ARTICLES

Modern look to the problem of fetoplacental insufficiency.

G.A. Lazareva, A.B. Huraseva, O.I. Klichiova 5

Ground-glass opacity: clinical – X-Ray parallel. **E.M. Khodosh, O.A. Efremova, D.E. Khoroshyn 11**

CLINICAL MEDICINE

Comparative assessment of endoscopic and traditional interventions in treatment of diseases of the pancreatoduodenal zone. **V.F. Kulikovskiy, A.A. Karpachev, A.V. Soloshenko, A.L. Iarosh, S.P. Frantsev, S.B. Nikolaev, Yu.Yu. Vlasjuk, M.A. Kolesnikova 24**

Algorithms for diagnosis osteitis destructive processes in the cronic form of mycobacterial infection. **U.A. Sazykina, E.N. Lazareva 32**

Clinical features renal tuberculosis in elderly and senile. **Yu.A. Hoschenko, T.I. Malihina, O.A. Goncharenko, V.V. Fentisov 36**

Improving dispensary observation in children after surgical correction of congenital heart diseases. **M.A. Gonchar 40**

Lipotoxic stress and proinflammatory cytokines as factors in the development of nonalcoholic steatohepatitis. **T.D. Zvyagintseva, S.V. Glushchenko 46**

The components of renin-angiotensin system and role of the systemic inflammation at patients with arterial hypertension associated with prediabetes and type 2 diabetes mellitus.

M.V. Kulikova, T.V. Ashcheulova 50

Current of pregnancy and sorts at women with fetoplacental insufficiency.

E.M. Iutinskiy, S.A. Dvoryanskiy, M.B. Drozhkina 54

Recurrent sex-induced dysuria in young women – crisis solution. **V.N. Lesovoi, S.V. Andreyev, D.V. Schukin, A.I. Garagatij 58**

Development of syndroms of growth inhibition of fetus. **M.V. Makarenko 64**

Relationship between growth differentiation factor 15, N-terminal pro brain natriuretic peptide with cardiac remodeling in patients with heart failure and preserved ejection fraction after myocardial infarction with arterial hypertension. **V.D. Syvolap, Ya.V. Zemlyanoy 68**

Interaction of myofascial and painful syndrome development and progression of discogenic radicular ischemia and some aspects of its treatment. **V.V. Pogorelov 74**

Reproductive anamnesis and peculiarities of pregnancy in women with congenital heart diseases. **A.T. Egorova, N.V. Strizhak, D.A. Maiseenko 80**

Assessment of treatment efficiency of polycystic ovary syndrome according echographic study.

N.M. Kamilova, E.A. Mastieva 87

Dynamics of pepsin potency in tracheobronchial aspirate with children exposed to artificial pulmonary ventilation in neonatal period. **E.Y. Bryxina 92**

Changing the state of the phagocytic activity of the blood in patients with recurrent pulmonary tuberculosis under the influence of anti-tb chemotherapy. **D.A. Butov 97**

The diagnosis of respiratory disturbances in premature infants with the help of the computer program. **T.M. Klimenko, L.A. Levchenko 100**

Differential clinical characteristics of patients with slowly progressive autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with those with classic versions of type 1 and type 2 diabetes mellitus.

T.M. Tykhonova 106

Role of leptin in the formation of myocardial hypertrophy of the left ventricle in patients with acromegaly. **M. Mykytyuk, O. Khyzhnyk 111**

Dynamics of pepsin potency in tracheobronchial aspirate with children exposed to artificial pulmonary ventilation in neonatal period. **E.Yu. Bryxina, A.V. Pochivalov 119**

Pulmonary heart disease as a complication of cystic fibrosis children Belgorod.

T.A. Romanova, A.I. Gomzyakova, N.V. Kovaleva 124

Pharmacoeconomical efficiency of the treatment of moderate severity acne disease.

L.V. Silina, A.I. Ovod, O.E. Bendrick, K.V. Oganisyan 129

Features of hydrocarbon metabolism in adolescent

girls with secondary amenorrhea. **O.A. Budreiko, T.A. Nachotova 134**

STOMATOLOGY

Some distinctive features remineralizing complex «Fluorine-Lux». **E.A. Kuzmina, A.A. Kopytov, A.S. Efimova, O.S. Sarakina 139**

Ways to improve the primary prevention of periodontal diseases. **Yu.A. Slinko, I.A. Tuchkina, I.I. Sokolova, E.N. Riabokon 145**

Yu.I. Zhuravlev

Candidate of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

O.O. Novikov

Doctor of pharmacysciences, Professor
(Belgorod National Research University)

N.V. Oleynik

Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

S.P. Pachomov

Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod State University)

A.V. Cymbalistov

Doctor of of medicine sciences, Professor
(Belgorod National Research University)

M.I. Churnosov

Doctor of of Medical Science,
Professor (Belgorod National Research
University)

A.L. Yarosh

Candidate of medicine sciences
(Belgorod National Research
University)

EXPERIMENTAL MEDICINE

Level of TNF- α and activity of MMP-2 in chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis.

V. Zhukov, A.S. Tkachenko 150

The research of influence of the combination complex buffer with the plant extract to the calcium and phosphorus metabolism on immature rats in experiment. **T.I. Ermolenko 154**

PUBLIC HEALTH MANAGEMENT AND HEALTH PREVENTION

The sociological analysis of gerontological ageism in health institutions and social protection of the Belgorod region. **S.G. Gorelik, L.V. Kolpina, E.V. Reutov 159**

Population patterns of development of cancer incidence. **T.P. Golivets, B.S. Kovalenco, E.M. Parshkov 166**

Future directions of primary health care and results of their implementation in the region.

M.A. Stepchuk 170

Medical and social model of management of health care quality for health care institution.

V.A. Smeyanov, S.V. Tarasenko, O.I. Smeyanova, N.V. Demikhova 178

New knowledge in medical education from the point of group and individual approach in innovative teaching process. **P.G. Kravchun, O.I. Shushlyapin, O.A. Efremova, O.V. Lomakina**

M.A. Tuchinskaya, D.V. Olchovskiy, A.Yu. Titova 183

Modern problems of lists of medicines (preparations) operating in the Russian

Federation. **T.V. Reykhtman, L.V. Moshkova 189**

Dynamics of morbidity and health status of the child population of the Belgorod region in

2007-2013. **V.I. Akinshin, L.E. Rubanova, T.A. Romanova,**

T.V. Shalneva, V.S. Popova 196

GENETICS

Activity growth factor gene bdnf in cryopreserved amniotic membrane of human placenta use at antiglaucomatous operation. **V.V. Ryazantsev, Yu.A. Demin, I.L. Kazmiruk 201**

PHARMACY AND PHARMACOLOGY

The perspectives of use by phytodrugs in the treatment of urolithiasis. **T.I. Ermolenko 205**

The analysis of assortment of antivirals for prophylaxis of viral infection in the pharmaceutical market of the Sverdlovsk region. **M.Y. Kinev, O.A. Melnikova, A.Y. Petrov 212**

Determination of the adsorption and microbiological indices of medical clays.

E.T. Zhilyakova, A.V. Bondarev, M.Y. Novikova 222

Medical and pharmaceutical law: review approaches and methods for emergency assistance in acute poisoning within formulary system Ukraine and Russia. **V.V. Shapovalov (Jr.)**

A.G. Movsisyan, O.A. Ryschenko, V.A. Shapovalova, V.V. Shapovalov 227

Influence of excipients on releasing of diltiazem from rectal suppositories. **G.K. Kuchina,**

V.V. Gladyshev, I.L. Kechin, I.A. Puchalskaya 234

CLINICAL CASE

Medical case at the child with a fibrous displasia of a femur.

O.A. Efremova, S.K. Kurbanov, A.A. Magomedov, I.Yu. Bobyleva 238

Medical case at the child with a fibrous displasia of a femur.

T.A. Kryuchkova, T.Y. Petrovskaya 244

Complex rehabilitation of patient with chronic demilenizirueschey encephalopathy. **A.V. Rogov,**

T.G. Dorosheva, Ye.I. Nechayeva, E.F. Levickii, V.K. Pashkov 251

Information about Authors **254**

Information for Authors **259**

Dummy layout by *O.V. Chernysheva,*

Y.A. Shevtsova

e-mail: efremova.bgu@gmail.com

Passed for printing 11.09.2014

Format 60x84/8

Typeface Georgia, Impact

Printer's sheets 30,69

Circulation 1000 copies

Order 245

Subscription reference

in Rospechat' agency catalogue – 18078

Dummy layout is replicated at BNRU

Publishing-polygraphic complex

Address: 85, Pobedy str., Belgorod, Russia, 308015

АКТУАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 618.3-06

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Г.А. ЛАЗАРЕВА
А.Б. КУРАСЕВА
О.И. КЛЫЧЕВА**

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru

Обзор посвящен одному из актуальных вопросов современного акушерства – фетоплацентарной недостаточности. В статье обобщены данные последних лет об этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении фетоплацентарной недостаточности, которая имеет мультифакториальную этиологию и обусловлена морфофункциональными изменениями и адаптационно-гомеостатическими реакциями плаценты и плода, что приводит к нарушению темпов его роста и развития. Дети, родившиеся с синдромом задержки развития плода (СЗРП), предрасположены к аллергическим и инфекционным заболеваниям, чаще страдают соматической патологией. Впоследствии неуклонно увеличивается частота нарушений физического, умственного и полового развития ребенка.

Ключевые слова: беременность, фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода.

Актуальность. В настоящее время в Российской Федерации в целом и в Курской области, в частности, сложилась весьма неблагоприятная демографическая ситуация. При этом имеет место неуклонный рост материнской заболеваемости и снижение индекса здоровья женщин репродуктивного возраста. Только 32,04% беременных женщин соматически здоровы. Еще более удручающая ситуация складывается с репродуктивным здоровьем. Современные социально-экономические и экологические условия также негативно сказываются на фертильности и способности выносить и родить здоровое потомство. Отмечается неуклонный рост числа хронических гинекологических заболеваний – воспалительных заболеваний органов малого таза, эндометриоза, эндокринных заболеваний и бесплодия [1, 2].

В результате происходит не только снижение рождаемости, но и наблюдается рост перинатальной смертности, 20-45% которой обусловлены патологией плаценты. Вместе с тем увеличивается доля перинатальной заболеваемости которая достигает 80% [1].

Дети, родившиеся с синдромом задержки роста плода (СЗРП), предрасположены к аллергическим и инфекционным заболеваниям, чаще страдают соматической патологией, обусловленной дисплазией соединительной ткани [3]. Впоследствии неуклонно увеличиваются частота нарушений физического, умственного и полового развития ребенка.

Таким образом, очевидно, что оптимизация профилактики и лечения фетоплацентарной недостаточности (ФПН) и СЗРП является приоритетным вопросом современного акушерства.

Этиопатогенез фетоплацентарной недостаточности. ФПН имеет мультифакториальную этиологию и обусловлена морфофункциональными изменениями и адаптационно-гомеостатическими реакциями плаценты и плода, что приводит к нарушению темпов его роста и развития [4].

Принципиально важным вопросом является отношение к плацентарной недостаточности, как к самостоятельному клиническому синдрому или симптомокомплексу, сопровождающему основное патологическое состояние. Анализ современной литературы показывает, что чаще всего фетоплацентарная недостаточность рассматривается отдельно от той причины, которой она обусловлена [5]. Констатируется нарушение кровообращения в сосудах фетоплацентарного комплекса вследствие гиповолемии, тромбоза и повышения резистентности сосудов и делается вывод о недостаточном снабжении



плода кислородом, наличии трофической недостаточности. После чего следуют рекомендации по улучшению микроциркуляции и доставке кислорода. Однако в тени остаются причины, вызвавшие плацентарную недостаточность, и лечение основного заболевания не всегда связывают с профилактикой и лечением ФПН.

В связи с многообразием и неоднозначностью действия этиологических факторов выделяют факторы риска развития плацентарной недостаточности. Согласно А.Н. Стрижакову и соавторам (2005 г.) основные факторы риска могут быть подразделены на 4 группы: социально-бытовые факторы; особенности соматического анамнеза и статуса, связанные с хроническими специфическими и неспецифическими инфекциями, экстрагенитальными заболеваниями; акушерско-гинекологический анамнез; особенности течения данной беременности [6]. Факторы перинатального риска выявляются у 30% беременных. Однако только при определенной степени гипоксии и выраженности кислородного голодания происходит срыв компенсаторных механизмов и развитие перинатальной патологии [7, 8].

В патогенезе фетоплацентарной недостаточности главную роль играет снижение маточно-плацентарной перфузии, в результате чего происходит нарушение функций плаценты, в том числе транспортной, трофической, дыхательной и эндокринной.

Основные звенья патогенеза фетоплацентарной недостаточности можно представить следующим образом. Изначально развивается эндотелиальная болезнь, приводящая к нарушению процесса инвазии трофобласта, отсутствию или недостаточной гестационной перестройке спиральных артерий. Далее возникают гемодинамические нарушения в маточно-плацентарных сосудах и нарушения в системе гемостаза, морфологические изменения в плаценте (гипоплазия плаценты, дистрофические изменения, спазм и облитерация сосудов, микротромбоз, кальциноз и инфаркты). Наряду с артериальным значительно страдает и венозный кровоток [9, 10].

Фетоплацентарная недостаточность является универсальной при различных заболеваниях, инфекции, аутоиммунной патологии. Исследования последних десятилетий по инфекции, антифосфолипидному синдрому, привычному невынашиванию беременности свидетельствуют о различных компенсаторных возможностях при ФПН, свойственных различным патологическим состояниям. Известно, что у женщин даже с тяжелыми пороками сердца рождаются маловесные, но вполне жизнеспособные дети, в то время как при тяжелом гестозе внутриутробная гибель плода и синдром задержки развития плода характеризуют тяжесть самого гестоза. Особенно быстро СЗРП, его внутриутробная гибель, интранатальная и постнатальная смерть наступают при антифосфолипидном синдроме, для которого характерны не только гемодинамические, но и внутрисосудистые нарушения с генерализованными тромбозами в фетоплацентарном комплексе. Если сосудистая недостаточность компенсируется новообразованием ворсин плаценты, увеличивая площадь газообмена, то распространенный тромбоз препятствует компенсаторным реакциям в плаценте [5].

Развитие структур и функций плаценты происходит поэтапно, следовательно, и патологические изменения, происходящие в плаценте, определяются как характером, так и временем воздействия повреждающего фактора [11, 12].

Интенсивность маточно-плацентарного кровотока служит основным фактором, определяющим поступление кислорода к плоду. На стадии развития ворсинчатого дерева умеренная гипоксия способна стимулировать пролиферативную способность цитотрофобласта, транскрипцию сосудистого эндотелиального фактора, ангиогенез ветвистого типа с развитием избыточной капилляризации ворсин. При этом увеличивается масса сосудов плаценты, за счет чего компенсируется недостаточная маточно-плацентарная перфузия и длительно сохраняется нормальная сосудистая резистентность плаценты.

Независимо от характера гипоксии, в организме плода возникают универсальные адаптационно-компенсаторные реакции. Формирование защитных механизмов обеспечивается деятельностью центральной нервной системы (ЦНС) и эндокринной системы плода. Особо важная роль принадлежит гормонам коры надпочечников и симпатoadреналовой системе, а также «тканевым механизмам», определяющим перестройку тканевого дыхания в организме [8].

Поддержание постоянного плодово-плацентарного кровотока происходит за счет разности давления в пуповинной вене и в нижней полой вене. Наличие фетальных коммуникаций сердечно-сосудистой системы внутриутробного плода обеспечивает в условиях гипоксии более медленное снижение парциального напряжения кислорода, чем у взрослого. В энергетике плода большой удельный вес имеет анаэробный гликолиз, который обеспечивается значительными запасами гликогена, энергетических и пластических продуктов обмена в жизненно важных органах. Развивающийся при этом у плода метаболический ацидоз повышает его устойчивость к кислородному голоданию [13].

Патоморфология фетоплацентарной недостаточности. Морфологическая картина плаценты при ФПН характеризуется дегенеративно-дистрофическими изменениями, изменением проницаемости стромы ворсин, признаками нарушения созревания ворсин и рядом других нарушений. Среди патоморфологических проявлений чаще всего встречаются инфаркты, отложения фибриноида со стороны межворсинчатого пространства, фибриноидное перерождение эпителия ворсин, стромы и

стенок сосудов, коллагенизация стромы, уменьшение количества кровеносных сосудов в стволовых и терминальных ворсинах, увеличение симпластических почек с признаками дистрофии, морфологическая незрелость плаценты, диссоциированное развитие котиледонов. Уменьшается объем и количество терминальных ворсин, выявляется их гипоплазия, снижается площадь просвета капилляров ворсин. Имеет место тромбоз капилляров, кровоизлияния, отек стромы ворсин, инфаркты, межворсинчатые тромбы. Вследствие застоя крови, повышенного отложения фибриноида, образования петрификатов и инфарктов ворсин происходит уменьшение объема межворсинчатого пространства, что влечет за собой нарушение гемодинамики [14].

Клиника. В клинической практике наиболее часто выделяют первичную и вторичную фетоплацентарную недостаточность. При первичной плацентарной недостаточности структурные изменения обнаруживаются в строении, расположении и прикреплении плаценты и созревании ворсин хориона. Вторичная плацентарная недостаточность развивается во II-III триместрах беременности на фоне сформировавшейся плаценты и осложненного течения беременности и характеризуется инволюционно-дистрофическими и воспалительными ее изменениями.

Как первичная, так и вторичная плацентарная недостаточность могут иметь острое и хроническое течение. В развитии острой ФПН важную роль играют нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Острая ФПН чаще развивается на фоне обширных инфарктов и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, вследствие чего наступает гибель плода и прерывание беременности. Хроническая ФПН возникает в результате нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов в сочетании с циркуляторными расстройствами и инволюционно-дистрофическими процессами [6, 14].

Важно различать относительную и абсолютную ФПН. Срыв одного из звеньев физиологической адаптации материнского организма к беременности приводит к «дезадаптационной болезни», которая может проявляться гипертензивными нарушениями, острой (отслойка плаценты) или хронической плацентарной недостаточностью, внутриутробной задержкой роста плода (ВЗРП). При сохраненных компенсаторных реакциях в плаценте ее недостаточность не нуждается в лечении, а беременность в этих случаях может закончиться своевременными родами жизнеспособным и здоровым ребенком. Однако возможна и внутриутробная задержка развития плода. При неблагоприятной акушерской ситуации такая форма фетоплацентарной недостаточности способствует развитию гипоксии плода.

Наиболее тяжелой формой является абсолютная недостаточность плаценты, свидетельствующая об истощении компенсаторных механизмов плаценты. Эта форма патологии сопровождается СЗРП и гипоксией плода, вплоть до его внутриутробной гибели. Беременность у таких женщин протекает на фоне угрожающего аборта или преждевременных родов.

Выделяют два типа задержки развития плода – симметричный и асимметричный. Симметричная форма характеризуется пропорциональным (равномерным) отставанием длины и веса плода от нормы, соответствующей сроку беременности. Эта форма наблюдается в 10-30% случаев и чаще развивается в ранние сроки беременности (до 16 недель). Основными причинами симметричной формы задержки внутриутробного развития плода являются хромосомные и генетические аномалии (синдром Дауна, фенилкетонурия – врожденная болезнь с нарушением обмена аминокислоты фенилаланина и другие), врожденные пороки развития плода (пороки сердца, кровеносной и нервной системы). Нередко к симметричной форме приводит внутриутробная инфекция, чаще – вирусная (краснуха, герпес, цитомегаловирус). Другая причина равномерной задержки роста – голодание, авитаминоз, курение, алкоголизм или наркомания матери. Наконец, большое значение имеют заболевания будущей мамы, сопровождающиеся хронической гипоксией: пороки сердца, астма, эмфизема легких, бронхоэктатическая болезнь, дыхательная недостаточность.

Асимметричная форма СЗРП характеризуется неравномерным развитием плода, например: отставанием веса на фоне нормальной длины плода; отставанием в развитии органов грудной клетки и брюшной полости при нормальном развитии головки; сочетанием этих двух типов.

Ведущим патогенетическим фактором асимметричной задержки развития плода, которая составляет почти 90% от всех случаев, является плацентарная недостаточность на фоне нарушения маточно-плацентарного кровообращения с развитием хронической гипоксии плода и метаболических нарушений. Асимметричная форма задержки развития малыша чаще наблюдается во второй половине беременности (после 20-й недели), когда начинается интенсивный рост плода. Наиболее частые причины развития такой формы СЗРП – гестозы беременных, диабет и сердечно-сосудистые заболевания матери, анемии, патологии плаценты, частые кровотечения во время беременности, многоплодие.

При задержке внутриутробного развития плода независимо от её формы для определения компенсаторных возможностей плода необходимо оценить его функциональное состояние. Задержка роста плода (чаще асимметричная форма) нередко сочетается с гипоксией, которую выявляют при КТГ, доплерометрии плодово-плацентарного и плодового кровотока, изучении биофизического профиля плода.



Диагностика. Ведущим методом в диагностике плацентарной недостаточности и СЗРП является ультразвуковая диагностика и доплерометрия [1, 15, 16]. Для плацентарной недостаточности наиболее характерно опережение степени зрелости плаценты гестационного срока, развитие преждевременного старения плаценты, формирование маловодия, которое обусловлено, во-первых, нарушением функции плодных оболочек, во-вторых, – снижением продукции мочи почками плода. Диагностика задержки развития внутриутробного плода в большинстве случаев является следствием плацентарной недостаточности и лишь *post factum* подтверждает наличие далеко зашедшей гипоксии плода и плацентарной недостаточности.

Наибольшую диагностическую ценность при проведении ультразвукового исследования имеет доплерометрическое исследование кровотока в сосудах системы «мать – плацента – плод» [17-20]. Нарушение кровообращения в маточных артериях характеризуется снижением диастолического компонента на кривой скорости кровотока (КСК). Патология КСК в артерии пуповины заключается в снижении диастолического компонента, подобно таковому в маточной артерии [9]. Нулевые или отрицательные значения диастолического компонента кровотока в артерии пуповины и / или аорте плода расцениваются как критическое состояние плодово-плацентарного кровотока, что является выражением декомпенсированной плацентарной недостаточности [21, 22].

С внедрением в клиническую практику трехмерной эхографии не только появилась возможность получения информации о локализации, размерах и структуре плаценты, но и велась оценка диагностической и прогностической значимости объема плаценты, что имеет большое значение для изучения ее компенсаторных возможностей [4]. В ходе исследований было установлено, что чувствительность и специфичность данного метода для прогнозирования развития СЗРП почти в два раза превышает используемую для этого в клинической практике на данный момент доплеровскую оценку кривых скоростей кровотока [23].

В современной акушерской практике широкое применение получил метод кардиотокографии (КТГ). Кардиотокография представляет собой метод функциональной оценки состояния плода на основании регистрации частоты его сердцебиения и его изменений в зависимости от сократительной деятельности матки, действия внешних раздражителей или активности самого плода. Этот метод имеет большую диагностическую ценность как для антенатальной, так и для интранатальной диагностики оценки состояния внутриутробного плода и эффективности проводимой терапии [1, 3].

Кроме того, для диагностики фетоплацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода применяют инвазивные методы пренатальной диагностики: амниоскопию и амниоцентез. Амниоскопия – трансцервикальный осмотр нижнего полюса плодного пузыря. При амниоскопии обращают внимание на цвет и прозрачность околоплодных вод, наличие примеси мекония или крови, наличие и подвижность хлопьев казеозной смазки [3, 15]. Амниоцентез – забор околоплодных вод для биохимического, гормонального, иммунологического, цитологического и генетического исследований, позволяющих судить о состоянии плода. Диагностика внутриутробного страдания плода осуществляется путем трансабдоминального амниоцентеза после 20 недель беременности. Операцию выполняют под ультразвуковым контролем, выбирая наиболее удобное место пункции в зависимости от расположения плаценты и мелких частей плода. Наибольшее диагностическое значение имеет биохимический состав и рН околоплодных вод.

Поскольку данная методика сопряжена с целым рядом осложнений (преждевременное излитие околоплодных вод, ранение мочевого пузыря и кишечника матери, хориоамнионит, преждевременные роды, отслойка плаценты, ранение плода и повреждение пуповины), то в современном акушерстве с целью диагностики внутриутробной гипоксии плода применяется редко.

Лечение. В последние годы разработаны и продолжают совершенствоваться различные методы лечения плацентарной недостаточности, однако проблема далека от своего разрешения. Коррекция плацентарной недостаточности, особенно на ранних стадиях, позволяет значительно улучшить перинатальные показатели. Лечение ФПН наиболее целесообразно проводить в условиях стационара. Исключение могут составлять беременные с компенсированной формой ФПН, если начатое лечение дает положительный эффект и имеются необходимые условия для динамического клинического и инструментального контроля за характером течения беременности и эффективностью проводимой терапии. Достаточный положительный эффект наблюдается только на компенсированной и субкомпенсированной стадиях процесса. Лечение в третьем триместре существенно не влияет на развитие плода, но может улучшить его состояние, повысить устойчивость к гипоксии и подготовить плод к родоразрешению. При признаках декомпенсированной ФПН вопрос о лечении не рассматривается, и речь идет о досрочном родоразрешении. Ведущее место в проведении лечебных мероприятий занимает лечение основного заболевания или осложнения, при которой возникла ФПН.

Задачами лечения ФПН являются оптимизация гомеостаза, поддержание компенсаторно-приспособительных механизмов в системе мать-плацента-плод, обеспечивающих возможность протонирования беременности, а также подготовка к родоразрешению в оптимальные сроки.

Стандартной схемы лечения ФПН не существует вследствие индивидуального сочетания этиологических факторов и патогенетических механизмов развития данного осложнения. Следует учитывать, что первостепенное значение в лечении ФПН занимает прежде всего коррекция нарушений МПК и ФПК, патологических изменений реологических и коагуляционных свойств крови, а также улучшение микроциркуляции и сосудистого тонуса, оптимизация артериального кровообращения в системе мать-плацента-плод.

Терапия плацентарного барьера должна быть комплексной, то есть должна включать комплекс методов лечения. Это физические методы воздействия (электрорелаксация матки, тепловые процедуры на околопочечную область – диатермия, индуктотермия), рефлекторно расслабляющие миометрий и расширяющие сосуды; абдоминальная декомпрессия, улучшающая маточно-плацентарный кровоток; гипербарическая оксигенация, обеспечивающая сохранение активности дыхательных ферментов; эфферентные методы лечения; медикаментозные средства. Общими направлениями фармакотерапии ФПН являются коррекция нарушений маточно-плацентарного кровотока и микроциркуляции; нормализация газообмена в системе «мать-плацента-плод»; улучшение метаболизма в плаценте; восстановление нарушенной функции клеточных мембран. Терапия должна быть длительной, не менее трех недель, из них 10-12 дней в стационаре [24].

Профилактику ФПН у беременных группы риска целесообразно проводить в 14-16 и 28-34 недель. Длительность каждого из таких курсов должна составлять 3-4 недели. Медикаментозная профилактика направлена на усиление адаптационно-компенсаторных реакций матери и плода, предупреждение дисциркуляторных нарушений, а также морфологических нарушений в плаценте. Неотъемлемой частью профилактических мероприятий является определение их эффективности, оценка развития беременности, формирования плаценты, роста и развития плода на основании результатов ультразвукового и лабораторного скрининга [25].

Таким образом, подходы к лечению маточно-плацентарной недостаточности можно охарактеризовать как очень разнообразные. Действительно, трудно выделить патогенетические механизмы, принципиально влияющие на возможность нормального развития ребенка, и реально эффективные лекарственные средства. Подавляющее большинство традиционно используемых для лечения СЗРП препаратов назначают с целью коррекции перфузии в бассейне матки и плаценты. В то же время такие виды патологии плаценты, как инфаркты, отслойка, кистозная дегенерация, склероз ворсин хориона являются необратимыми.

В результате анализа современной литературы можно сделать вывод о том, что при СЗРП лечебные мероприятия начинают предприниматься главным образом уже после формирования стойкой ФПН. Широко применяемая традиционная терапия, направленная, главным образом, на компенсацию плацентарной недостаточности, является многокомпонентной.

Ранняя диагностика плацентарной недостаточности и профилактическое лечение беременных из групп риска по развитию синдрома задержки развития плода позволяет предупредить декомпенсированные формы маточно-плацентарной дисфункции и довести беременность до благополучного исхода.

Литература

1. Серов В.Н. Плацентарная недостаточность // Трудный пациент. – 2005. – Том 3. – № 2. – С. 17-20.
2. Проданова Е.В., Рогожина И.Е., Чехонацкая М.Л., Гришаева Л.А. Сравнительная доплерометрическая оценка эффективности терапии беременных с фетоплацентарной недостаточностью // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 2. – С. 15-20.
3. Хурасева, А.Б. Роль синдрома задержки внутриутробного развития плода в генезе клинических проявлений дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Том LVIII; № 6. – С. 65-69.
4. Рогожина И.Е., Махова Г.Е., Проданова Е.В. Перспективы применения нормобарической интервальной гипоксической тренировки в лечении фетоплацентарной недостаточности (обзор литературы) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 20-25.
5. Серов В.Н. Современные принципы диагностики и лечения плацентарной недостаточности // Акушерство. – 2006. – № 1. – С. 30-32.
6. Ранние сроки беременности. Под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадовой А.А. – М.: МИА, 2005. – С. 11-16.
7. Ильенко Л.И., Зубарева Е.А., Холодова И.Н. Современные подходы к диагностике и лечению гипоксически-ишемических поражений ЦНС у доношенных детей первого года жизни // Педиатрия. – 2003. – № 2. – С. 87-92.
8. Акинина З.Ф. Отдалённые последствия перинатального поражения центральной нервной системы у детей: Дис. канд. мед. наук. – Барнаул, 2004. – 125 с.
9. Аржанова О.Н., Кузнецова А.В. Лечение плацентарной недостаточности у беременных с антифосфолипидным синдромом и варикозной болезнью [Электронный ресурс]. Consilium medicum 2006.



10. Каткова Н.Ю., Панова Т.В., Ильина Л.Н. Опыт использования препарата «Флебодиа 600» в лечении фетоплацентарной недостаточности у пациенток группы риска по внутриутробному инфицированию плода [Электронный ресурс]. Гинекология 2006.
11. Олферт В.В. Особенности плацентарного ложа и плаценты при доношенной беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в первом триместре: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2004. – 24 с.
12. Павлова Н.Г., Аржанова О.Н., Зайнулина М.С. и др. Плацентарная недостаточность // Учебно-методическое пособие / Под ред. Э.К. Айламазяна. – Санкт-Петербург., Изд – во Н – Л.-2007. – 32 с.
13. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности // М.: МИА, 2005. – С. 15-19.
14. Сидорова И.С., Макаров И.О. Методы исследования при беременности и в родах // М.: Медпресс-информ, 2005. – 126 с.
15. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Ранняя профилактика и лечение плацентарной недостаточности у беременных высокого риска перинатальной патологии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Том 4. – № 3. – С. 1-13.
16. Юдина Е.В., Гурин Ю.Л., Васильева Е.Ю. Допплерография в акушерстве: итоги российского мультицентрового исследования // Пренатальная диагностика. – 2003. – Том 2. – № 3. – С. 206-214.
17. Practical aspects of Doppler sonography in obstetrics / J. Aranyosi, J. Zatik, A. Jr. Jakab et al. // Orv. Hetil.-2003. – Vol. 144. – № 34. – P. 1683-1686.
18. The value of Doppler sonography in the detection of fetal hypoxia / J. Aranyosi, J. Zatik, A.G. Juhasz et al. // Orv. Hetil. – 2002. – Vol. 143. – № 43. – P. 2427-2433.
19. Стрижаков А.Н., Тимохина Т.Ф., Баев О.Р. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 2. – С. 2-11.
20. Юдина Е.В. Допплерография: время подвести итоги // Пренатальная диагностика. – 2002. – № 1(3). – С. 171-179.
21. Медведев М.В. Трехмерная эхография в акушерстве // М.: Реал Тайм, 2007. – 168 с.
22. Пренатальная эхография / под ред. М.В. Медведева. – М.: Реальное время, 2005. – 560 с.
23. Салдусова О.А. Интранатальная гипоксия плода при фетоплацентарной недостаточности: Дис... канд. мед. наук – М., 2006. – 161 с.
24. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Рыбин М.В. Принципы патогенетической терапии при нарушениях состояния плода на фоне осложненного течения беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 5(3). – С. 5-14.
25. Игнатко И.В., Рыбин М.В., Дуболазов В.Д. Профилактика плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 5(1). – С. 11-20.

MODERN LOOK TO THE PROBLEM OF FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

G.A. LAZAREVA
A.B. HURASEVA
O.I. KLICHIOVA

*Kursk State
 Medical University*

*e-mail:
 lyolya.klichiova@yandex.ru*

A review is sanctified to one of pressing questions of modern obstetrics – fetoplacental insufficiency. Data of the last years about pathogeny, clinic, diagnostics and treatment of fetoplacental insufficiency that has multifactorial etiology and conditioned by morphological changes and adaptation-homoeostatic reactions of placenta and fruit are generalized in the article, that results in violation of rates of his height and development. The children born with the syndrome of delay of fetation are predispositioned to the allergic and infectious diseases, more often suffer somatic pathology. Afterwards frequency of violations of physical, mental and sexual development of child increases steadily.

Keywords: pregnancy, fetoplacental insufficiency, syndrome of delay of fetation.

СИМПТОМ «МАТОВОГО СТЕКЛА»: КЛИНИКО-ЛУЧЕВАЯ ПАРАЛЛЕЛЬ

Э.М. ХОДОШ^{1,4}
О.А. ЕФРЕМОВА²
Д.А. ХОРОШУН³

¹⁾ Харьковская медицинская академия последипломного образования

²⁾ Белгородский государственный медицинский университет

³⁾ Харьковский национальный медицинский университет

⁴⁾ Харьковская городская клиническая больница № 13

e-mail: doctor_ol@bk.ru

В предлагаемом клиничко-лучевом обзоре отражена параллель, подтверждающая то, что симптом «матового стекла» занимает одну из лидирующих диагностических позиций при разнообразных заболеваниях. Стратификация групп риска при всевозможной патологии и адекватное использование современных методов диагностики обеспечивает верификацию и дифференциальную диагностику протекающих с лучевым паттерном – «матовое стекло». Таким образом, анализ всеобщих лучевых положений в сфере клинического познания несомненно оптимизирует своевременную диагностику и раннее назначение адекватной терапии, что, безусловно, улучшает прогноз и, даже, полное выздоровление при заболеваниях, протекающих с симптомом «матового стекла».

Ключевые слова: симптом «матового стекла», параллель, паттерн, лёгочный интерстиций.

Задача данной работы – раскрыть суть лучевого симптома «матовое стекло» в клиническом аспекте, то есть придать ему более значимый дифференциально-диагностический смысл. Такой клиничко-лучевой анализ имеет практическое значение, так как позволяет врачу приобрести тот уровень знаний, который может быть использован с максимальной диагностической эффективностью. То есть, в ходе изложения мы считали нужным не столько напомнить читателю о симптоме «матовое стекло», сколько проанализировать его клиническую составляющую через знания и мышление врача. Дело в том, что с внедрением компьютерной томографии (КТ), особенно высокого разрешения (КТВР), врачи стали чаще сталкиваться с линейными, ретикулярными, очаговыми, узловыми и т.д. тенями в интерстиции или паренхиме лёгких, приобретших значение паттернов («образцов»), разнообразие которых зависит от патологоанатомических изменений в лёгких. В целом понимание лучевых паттернов способствует оптимизации диагностического процесса в клинике внутренних болезней, а одним из распространённых паттернов признан симптом «матового стекла», который отображает различные заболевания на уровне альвеол. Более того, КТВР, выявляющая «матовое стекло», наиболее полезна для определения места торакоскопии или открытой биопсии при диффузных заболеваниях лёгких. Это позволяет гарантировать, что биопсия будет выполнена в очаге активного процесса, а не во второстепенных очагах или в участках фиброза.

Паттерн «матового стекла» или матового затемнения (МЗ) ассоциируется с незначительным повышением плотности лёгочной ткани при сохранении видимости сосудов и стенок бронхов в зоне патологического процесса [2, 3, 4]. Если сосуды в зоне уплотнения не видны, используется термин «консолидация» или «безвоздушный участок лёгочной ткани». Не абсолютизируя эти два симптома можно сказать, что они отражают два различных типа патологических изменений в лёгких. «Матовое стекло» характеризует заболевания лёгочного интерстиция, анатомически локализованных преимущественно на уровне альвеолярных перегородок. В свою очередь, консолидация отражает процесс более полного заполнения, инфильтрации патологическим субстратом воздуходержащих пространств (рис. 1).

«Матовое стекло» возникает в результате усреднения плоскостных параметров воздуха в изменённых анатомических структурах лёгочной ткани, величина которых находится за пределами разрешающей способности КТ. Морфологической основой «матового стекла» является утолщение интерстиция межальвеолярных перегородок, частичное заполнение альвеол патологическим содержимым или оба процесса одновременно [6].

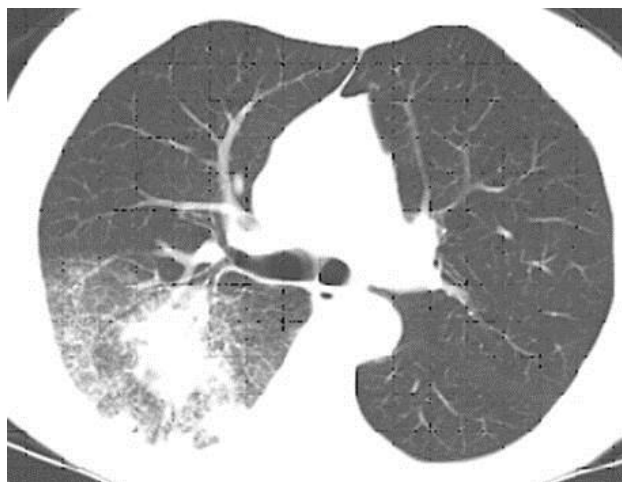


Рис. 1. Бактериальная пневмония.

На КТ ОГК определяется участок консолидации с окружающей зоной «матового стекла». На фоне «матового стекла» визуализируется «линейная исчерченность», что патогномично уплотнению внутридолькового интерстиция

Оценивать симптом «матового стекла» необходимо только по тонким томографическим срезам, выполненным на высоте глубокого и задержанного вдоха. На толстых срезах эффект полупрозрачности лёгочной ткани может возникать за счёт частичного объёмного эффекта, что не является отражением морфологических изменений вовлечённой ткани. При исследовании на выдохе, зоны, аналогичные матовому затемнению, возникают за счёт физиологического уменьшения воздушности лёгочной ткани (физиологическая гиповентиляция) и не являются признаком патологии. Для правильной интерпретации изменений необходимо использовать широкое электронное окно (не менее 1500 HU), так как излишняя контрастность изображения при выборе более узкого электронного окна может приводить к ошибкам интерпретации.

Вне всякого сомнения, симптом «матового стекла» имеет большое практическое значение, как в оценке активности воспалительного процесса, так и в дифференциальной диагностике поражений лёгких. Наличие «матового стекла» без признаков фиброза (тракционные бронхоэктазы, нарушения архитектоники лёгочной паренхимы) является отражением активного и потенциально обратимого воспалительного процесса. То есть, данный симптом должен «подтолкнуть» врача к более быстрому обследованию и лечению больного. Тут же следует напомнить о существовании зависимого от положения тела уплотнения, что является нормой. «Зависимое уплотнение» – это полоса МЗ вокруг плевры у больных в положении лёжа на спине, возникающая по причине частичного ателектаза лёгкого. Она исчезает в положении лёжа на животе. Фиброз же при изменении положения тела не исчезает.

Наиболее часто симптом «матового стекла» наблюдается при идиопатическом лёгочном фиброзе (ИЛФ) (рис. 2), пневмоцистной пневмонии, фиброзирующем альвеолите при системных заболеваниях соединительной ткани, десквамативной интерстициальной пневмонии, гиперчувствительном пневмоните, саркоидозе и, значительно реже, при альвеолярном протеинозе (рис. 3).

Однако в полной мере понять симптом «матового стекла» можно при условии раскрытия всеобщих законов патологии. В этой аргументации используется тот бесспорный факт, что данный симптом есть патологическая реакция, заключающаяся в частичном снижении воздушности альвеол (транссудативной, экссудативной или иной природы), их частичным спадением (гиповентиляцией) или утолщением их стенок. То есть, наполнение или экссудация в альвеолы возможна, иногда, с выраженными в разной степени интерстициальными изменениями. Однако последние обычно остаются за пределами разрешения КТ. В то же время, плотность лёгких увеличивается, но это увеличение недостаточно для нивелирования лёгочного рисунка. Поэтому, симптом «матового стекла» на КТ визуализируется как туманное, матовое снижение прозрачности лёгочной ткани с дифференцируемым рисунком сосудов и бронхов на этом фоне (рис. 4).



Рис. 2. Лучевые паттерны идиопатического лёгочного фиброза: ретикулярные тени, субплеврально расположенное «сотовое лёгкое», «матовое стекло», снижение лёгочных объёмов

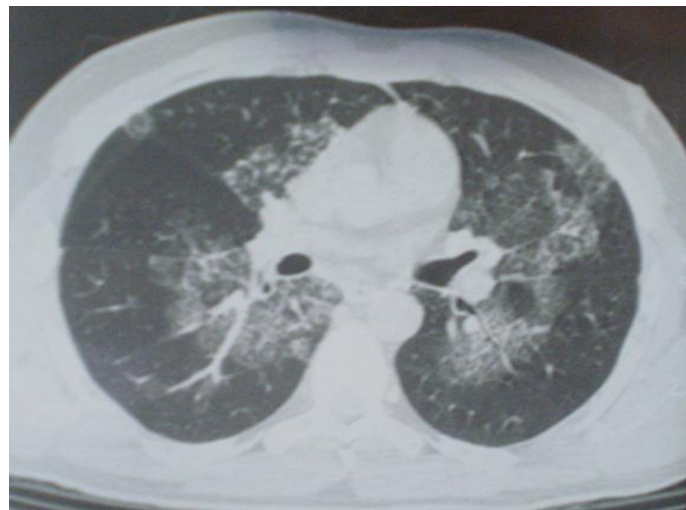


Рис. 3. Изменения лёгочного рисунка по типу «матового стекла»; множественные плевральные сращения (гистологически лёгочный альвеолярный протеиноз)

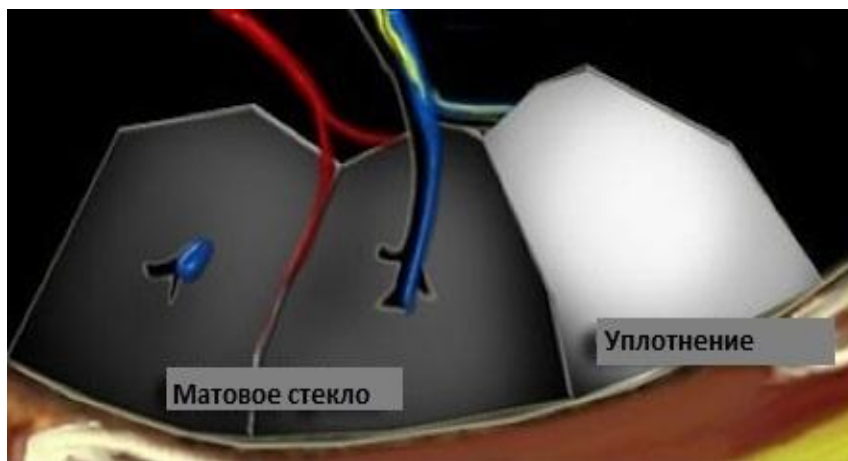


Рис. 4. Схематическое изображение плотности по типу «матового стекла» и альвеолярной консолидации

Другими словами, плотности по типу «матового стекла» встречаются при очень многих заболеваниях лёгких, и, таким образом, не являются специфичными. Субстрат данного паттерна – заполнение альвеол жидким содержимым с образованием пеноподобной субстанции. На КТ органов грудной клетки плотности по типу «матового стекла», определяются как нежные альвеолярные плотности, на фоне которых сохраняется бронхо-сосудистая визуализация лёгких, в отличие от консолидации, при которой сосудистая архитектура не визуализируется. При выполнении диагностической биопсии лёгкого, надо стараться брать биопсию как раз из зоны МЗ, так как этот признак, как правило, отражает активный процесс [2, 6].

То есть, в большинстве клинико-лучевых ситуаций симптом МЗ указывает на активную, острую стадию развития (диффузные интерстициальные заболевания лёгких, пневмоцистная пневмония и др.). Этот симптом соответствует альвеолиту, наличию в просвете альвеол клеточных инфильтратов (макрофагов, клеток крови, лимфоцитов и др.). МЗ проявляется снижением воздушности (прозрачности) альвеолярной ткани в виде низкой интенсивности «молочной пелены». Но, в отличие от инфильтрации, фиброза лёгочной ткани на фоне «матового стекла» отчётливо прослеживаются бронхо-васкулярные структуры лёгкого, зоны поражения чётко ограничены от непоражённой ткани. Изменения по распространённости могут быть диффузными и очаговыми или по смешанному типу (рис. 5).

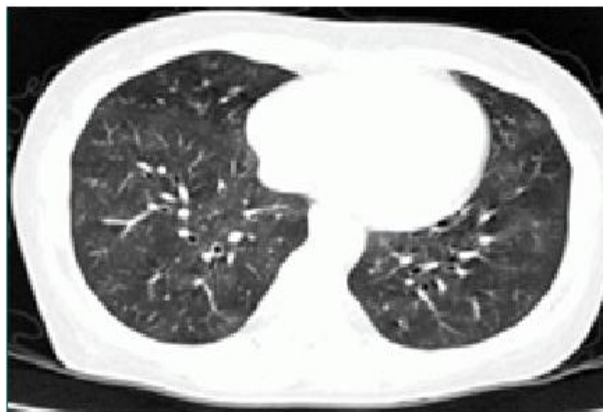


Рис. 5. Утолщение стенки и деформация просвета проксимальных бронхов, бронхоэктазы, центрилобулярные очаги с лучевым симптомом – "мозаичной перфузии"; больной 45 лет с констриктивным бронхиолитом на фоне РА

Однако МЗ характерно не только для альвеолита и воспалительной инфильтрации; аналогичный симптом возникает при застойных явлениях в микроциркуляторном русле или при увеличении объёма протекающей через капилляры крови (перфузия), что обозначается термином – «мозаичная перфузия» (региональные отличия перфузии лёгкого, в результате чего становится заметным различие плотности при КТВР; может отражать обструкцию сосудов или ненормальную вентиляцию, но чаще встречается при заболеваниях воздушных путей. Сосуды в прозрачных участках лёгкого типично меньше, чем в более плотных участках) [5, 8].

В основном термин «мозаичная перфузия» подразумевает сосудистую патологию лёгких, в то время как «мозаичное снижение плотности» более характерно для вентиляционных нарушений. То есть, мозаичные проявления на КТ ОГК неспецифичны и отражают наличие сосудистых заболеваний или заболеваний дыхательных путей, интерстициальных и лучевых поражений паренхимы лёгких, проявляющихся симптомом «матового стекла». При некоторых заболеваниях дыхательных путей и лёгких сосудистого генеза, сосуды более малы по сравнению с сосудами в менее прозрачных лёгких (консолидация). При инфильтративных заболеваниях сосуды более однородны по размеру на протяжении различных площадей поражения [1, 7, 8].

«Мозаичная перфузия» («мозаичная гиповолемия, олигемия») отличается от альвеолита природой возникновения «матового стекла». Пусковым механизмом является сосудистая обструкция дольковой артерии, гиповентиляции дольки или их сочетание. Возникает гиповолемия сосудистого русла дольки (обструктивного генеза при гиповентиляции), перераспределение крови, гиперволемия в неизмененной части лёгких. При КТВР зоны «матового стекла» отображают ткань лёгкого с сохранённой гемодинамикой (повышенная денсивность на КТВР). Зоны пониженной денсивности (плотности) лёгочной ткани отображают, в частности, нарушение микроциркуляции, гиповолемию. Для уточнения генеза «матового стекла» проводится сравнительный анализ КТВР, сделанный на одном и том же уровне при вдохе и выдохе. При изменениях, связанных с нарушением гемодинамики, МЗ исчезает или уменьшает свою плотность (денсивность) по отношению к окружающим тканям на сканах,

выполненных при выдохе, в то время как симптом, обусловленный альвеолитом, имеет одну и ту же плотность независимо от фаз дыхания (рис. 6).

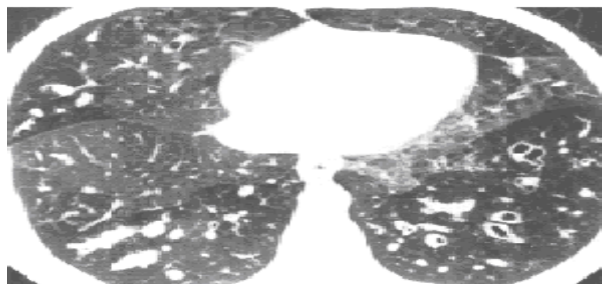


Рис. 6. КТ ОГК больного с острым бронхолитом, выполненная на вдохе: визуализированы бронхоэктазы и «мозаичная олигемия (перфузия)»

Изменение макроструктуры лёгкого в виде сочетания «матового стекла» с уплотнением междольковых перегородок определяется как симптом «бульжной мостовой» (рис. 7). Данный симптом отражает изменения, как в альвеолах, так и уплотнение междольковых перегородок, внутридолькового интерстиция, отдельных очагов фиброза. Также характерно чёткое отграничение зон поражения от неизменной ткани лёгкого. Наиболее характерен симптом «бульжной мостовой» для альвеолярного протеиноза, реже встречается при других интерстициальных заболеваниях лёгких. Как и при «матовом стекле» на фоне «бульжной мостовой» отчётливо прослеживается лёгочный рисунок (бронхо-сосудистые структуры). Главное отличие «бульжной мостовой» от «мозаичной перфузии» состоит в том, что при рисунке «бульжной мостовой» местные изменения ограничиваются толстыми стенками. При «мозаичной перфузии» этого утолщения междольковых перегородок не будет.

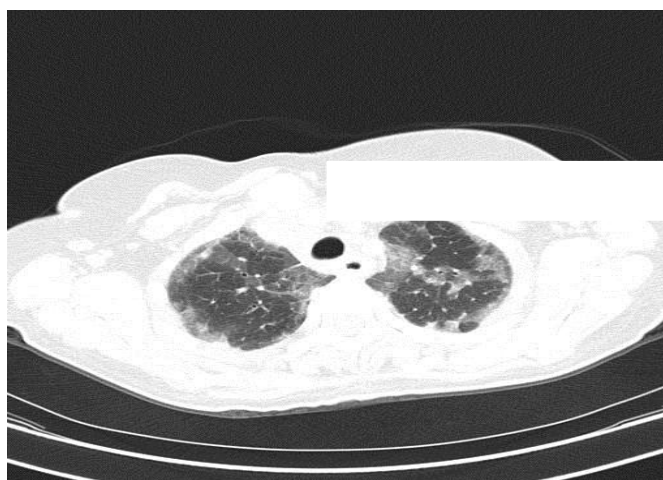


Рис. 7. КТ ОГК: симптом «бульжной мостовой»

Итак, МЗ не является патогномичным и считается неспецифическим радиологическим симптомом, отражающим различные клинические причины, вызвавшие патологические изменения в лёгочной ткани на уровне альвеол. Понять данный симптом в его клинико-лучевом аспекте сложно, и, даже, невозможно без знания микроанатомии дистальных отделов респираторного тракта в норме. Так, дистальные отделы респираторного тракта состоят из терминальных и респираторных бронхиол, ацинусов и долек лёгких. Мембранозные бронхиолы диаметром 1-3 мм, являются безхрящевыми с толщиной стенки 0,3 мм и переходят в терминальные бронхиолы с диаметром около 0,7 мм, от которых отходят респираторные бронхиолы (0,6 мм в диаметре). Респираторные бронхиолы через поры связаны с альвеолами. Терминальные бронхиолы являются воздухопроводящими, а респираторные принимают участие как в проведении воздуха, так и в газообмене. Важно и то, что общая площадь сечения терминального отдела респираторного тракта во много раз превышает площадь сечения трахеи и крупных бронхов (53-186 см² против 7-14 см²), однако на долю бронхиол приходится только 20%

сопротивления воздушному потоку. В связи с малым сопротивлением терминальных отделов респираторного тракта, на ранних этапах поражение бронхиол может протекать бессимптомно, то есть не сопровождается клинической симптоматикой и изменениями функциональных тестов, и, таким образом, явиться случайной находкой при КТВР лёгких. Дистальнее терминальной бронхиолы располагается ацинус, самая многочисленная структура лёгкого, в которой происходит газообмен, имеющий одну или несколько респираторных бронхиол. Величина ацинуса у взрослых составляет 7–8 мм в диаметре (схема 1).

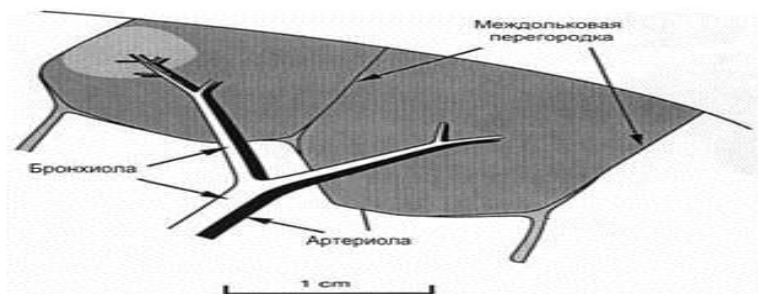


Схема 1. Продольное сечение лёгочной дольки: содержит бронхиолу и артерию, а также ограничена междольковой перегородкой, в которой проходят вены и лимфатические сосуды

Симптом «матового стекла» может быть обусловлен частичным снижением воздушности лёгочных альвеол вследствие трансудативной, экссудативной или иной природы, а также их частичным спадением (гиповентиляцией) или утолщением их стенок (рис. 8).



Рис. 8. ИЛФ: определяются тонкие ретикулярные изменения, обусловленные утолщением внутридолькового интерстиция и участки лёгочной ткани по типу «матового стекла»

Так как данный симптом неспецифичен, необходимо иметь в виду анамнестические данные, клиническую картину и сопутствующую патологию. В связи с известной субъективностью оценки наличия симптома «матового стекла», следует учитывать параметры сканирования и визуализации; так, слишком узкое лёгочное окно создаёт «пятнистость» изображения, искажающую истинную картину, а низкое разрешение и большая толщина срезов (более 4 мм) создают эффект усреднения, скрывающий и размывающий мелкие детали.

МЗ проявляется снижением воздушности (прозрачности) альвеолярной ткани в виде низкой интенсивности «молочной пелены». В отличие от инфильтрации, фиброза лёгочной ткани на фоне «матового стекла» отчетливо прослеживаются бронхо-васкулярные структуры лёгкого, зоны поражения четко отграничены от неповрежденной ткани. Изменения по распространенности могут быть диффузными, очаговыми и смешанного характера.

В то же время, «матовое стекло» отражает не только проявление альвеолита и воспалительной инфильтрации, аналогичный симптом возникает при застойных явлениях в микроциркуляторном русле или увеличении объема протекающей через капилляры крови (обозначается термином «мозаичная перфузия»).

Одним из общих признаков, например, диффузных интерстициальных заболеваний лёгких (ДИЗЛ) является наличие симптома «матового стекла» (уплотнения), отображающего различные патологические изменения на уровне альвеол. Дифференциальная диагностика МЗ в лёгких включает острые и хронические заболевания. Острые инфекции, включая пневмонии, вызванные *Pneumocystis jiroveci/carinii*, характерны для больных с ослаблением клеточного звена иммунитета (после длительной кортикостероидной и химиотерапии, у некоторых новорождённых). Их рассматривают как показательные для прогрессирования многолетней ВИЧ-инфекции в стадию СПИДа. По своим антигенным свойствам *Pneumocystis jiroveci/carinii* относится к грибам, но чувствителен к антибактериальным препаратам (бисептол, клиндамицин) (рис. 9).



Рис. 9. Плотности по типу «матового стекла» при пневмоцистной пневмонии на фоне иммунодефицита

Грибковые возбудители прикрепляются к стенкам альвеол и растут так быстро, что их скопления можно увидеть в промывных водах бронхов. У большинства больных вначале на рентгенограмме изменения не определяются или отмечается только приподнятость купола диафрагмы из-за снижения дыхательной экскурсии лёгкого. Позже появляется слабо выраженная двусторонняя прикорневая интерстициальная инфильтрация, не затрагивающая периферические отделы лёгкого. При КТ визуализируется симптом «матового стекла» в центральных зонах паренхимы лёгкого. Характерным признаком пневмоцистной пневмонии является отсутствие плеврального выпота и увеличение лимфоузлов в корнях лёгких. Если лечение не начать в ранние сроки, инфильтрация прогрессирует, появляются очаговые и пятнистые затенения, сопровождающиеся тяжёлой дыхательной недостаточностью, требующей ИВЛ.

Размер и количество образований при пневмоцистной и любой другой грибковой пневмонии лучше всего оценивается по КТ. Их обнаружение чрезвычайно важно у иммунодефицитных больных, так как наличие грибковой пневмонии требует немедленной коррекции лечения. Выявление при КТ-исследовании перифокального затенения по типу «матового стекла» позволяет отличить свежую инфильтрацию от застарелых рубцовых изменений. Более того, МЗ может распределяться равномерно или неравномерно, и оно способно прогрессировать до выраженного уплотнения [5, 6].

Пневмонии и пневмониты любой этиологии (бактериальной, вирусной, грибковой и т.д.) являются одной из наиболее распространённых причин фокального или диффузного симптома «матового стекла», который может отражать либо неполное заполнение просвета альвеол содержимым (при начальных или остаточных воспалительных проявлениях), либо инфильтрацию альвеолярных стенок внутридолькового интерстиция. Фокальные участки снижения воздушности альвеол по типу «матового стекла» при бактериальной пневмонии более типичны на фоне иммунодефицита, реже — у иммунокомпетентных пациентов. Паттерн диффузного или диффузно-мозаичного «матового стекла», не сопровождающийся какими-либо иными изменениями, может свидетельствовать о пневмоцистной пневмонии. Цитомегаловирусная пневмония также может проявляться лишь этим паттерном, но может дополняться расширением бронхов и утолщением их стенок, участками консолидации, часто присутствует плевральный выпот. Наряду с инфекционными пневмонитами, симптом диффузного «матового стекла» сопровождается и различными вариантами неинфекционного поражения внутридолькового интерстиция — идиопатические интерстициальные пневмонии, экзогенный аллергический альвеолит и др.

Помимо воспалительного процесса, диффузное снижение воздушности лёгочной ткани по типу «матового стекла» с утолщением междольковых перегородок может быть обусловлено отёком лёг-

ких, острой посттрансплантационной реакцией. Схожая КТ-картина может выявляться в острой фазе диффузного альвеолярного кровотечения; распространённость зон «матового стекла» варьирует в зависимости от распространённости геморрагического пропитывания.

То есть, одной из распространённых причин появления «матового стекла» может быть острое лёгочное кровотечение, которое возникает при всевозможных заболеваниях, включая гриппозную пневмонию, синдром Гудпасчера и гранулематоз Вегенера, которые являются разновидностью васкулита, преимущественно поражающего мелкие сосуды почек и лёгких, с вовлечением в процесс верхних дыхательных путей и развитием синусита, язвенного ринита, среднего отита и изредка подсвязочного стеноза трахеи (рис. 10). На рентгенограмме определяются множественные узловые инфильтративные затенения в лёгких и симптом «матового стекла» при КТ. Появление полостей с уровнями жидкости характерно для прогрессирования заболевания. Также кровотечение возможно при гематологических заболеваниях, особенно при остром лейкозе (недостаточность костного мозга, или осложнение в виде тромбоцитопении, возникшей в результате химиотерапии).

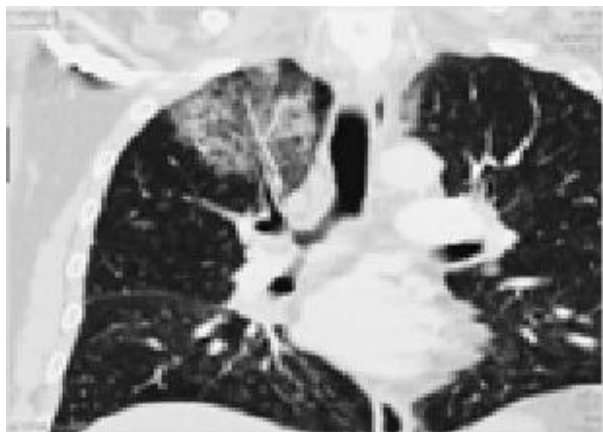


Рис. 10. Плотности по типу «матового стекла» при альвеолярном кровоизлиянии

Несмотря на большую распространённость и однообразность лучевых изменений при ДИЗЛ, возникновение респираторной бронхиолит-интерстициальной болезни лёгких и десквамативной интерстициальной пневмонии, лучевая симптоматика может характеризоваться появлением центрилобулярных узелков «матового стекла», захватывающего вторичную лёгочную дольку целиком [2, 4].

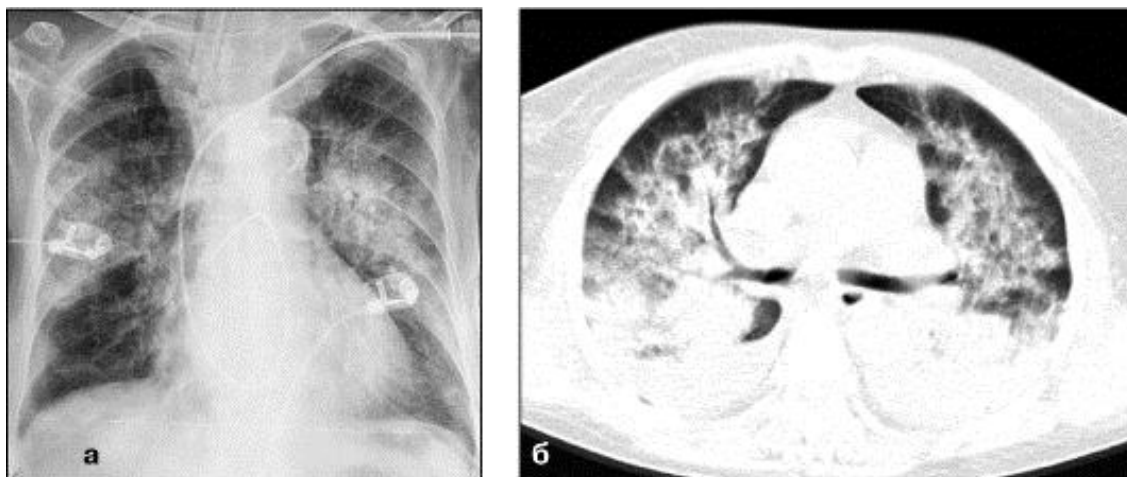


Рис. 11. Рентгенограмма в прямой проекции и КТ ОГК: альвеолярный отёк лёгких

Также «матовое затемнение», участки уплотнения и лёгочные кисты – частые КТ-находки у больных с синдромом Шегрена, у больных, страдающих лимфоцитарной интерстициальной пневмонией при ВИЧ-положительной реакции.

Ещё одна причина затемнения типа «матового стекла» – отёк лёгких, отражающий сочетание интерстициального и ранней стадии альвеолярного отёка. При этом МЗ имеет характерное зависимое

распределение и может вовлекать задние отделы верхних долей у лежащих больных. Также часто присутствует утолщение междольковых перегородок, что, вероятно, отражает связь с интерстициальным отёком (рис. 11).

Затемнение типа «матового стекла» с неоднородным или однородным распределением – частая находка при пневмоните, связанном с гиперчувствительностью (экзогенный пневмонит, экзогенный аллергический альвеолит – ЭАА), который относится к иммунопатологическим заболеваниям возникающим в результате аллергической реакции в ткани лёгкого при вдыхании органической пыли. Данное заболевание проявляется поражением интерстициальной ткани и альвеол лёгких с последующим развитием пневмофиброза (рис. 12).



Рис. 12. Острый ЭАА.

Множественные диффузные участки уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла»

Симптом «матового стекла» встречается и при таком редком заболевании как альвеолярный протеиноз, этиология которого неизвестна, но может быть связана с врождённым дефектом синтеза сурфактанта. Данный патологический процесс может усугубляться при дополнительном инфекционном или токсическом поражении (например, вдыхание табачного дыма, силиката алюминия, каолина или древесной пыли). Патологическая картина характеризуется заполнением альвеол содержимым, богатым белком и фосфолипидами. На КТ ОГК МЗ в сочетании с утолщением межальвеолярных перегородок приводит к характерной картине «брусчатки» («бульварная мостовая») (рис. 13).

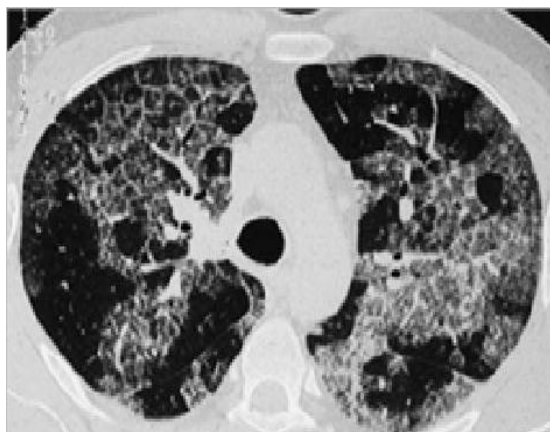


Рис. 13. Плотности по типу «матового стекла» при альвеолярном протеинозе: утолщённый междольковый интерстиций (симптом «бульварной мостовой»)

В этой связи следует ещё раз отметить, что характер познания существенным образом зависит от природы изучаемого патологического процесса, который в данном случае характеризуется изменением макроструктуры лёгкого в виде сочетания «матового стекла» с уплотнением междольковых перегородок, что и называют симптомом «бульварной мостовой» («сумасшедшей исчерченности»). Симптом отражает изменения, как в альвеолах, так и уплотнение междольковых перегородок, внутридолькового интерстиция, отдельных очагов фиброза. Характерно четкое отграничение зон поражений от неизменной ткани лёгкого и проявляется при альвеолярном протеинозе и реже при других ДИЗЛ. Как и при «матовом стекле» вообще на фоне изменений отчетливо пролеживаются бронхо-сосудистые структуры.

Перифокальный тип «матового стекла» может отмечаться вокруг очагов уплотнения лёгочной ткани («симптом ореола»). Такая картина впервые была описана и считается типичной для раннего инвазивного аспергиллёза лёгких, хотя и не является достаточно специфичной; так, описаны случаи симптома ореола вокруг инфекционных, злокачественных и геморрагических очагов поражения лёгких (рис. 14). Не путать с симптомом ореола Диюэла, что отражает признак внутриутробной гибели плода. Как таковая, аспергиллома – это мобильное мягкотканое образование, состоящее из грибов *Aspergillus*. Более распространённый термин – мицетома, или грибной шар. Симптом «воздушного полумесяца» или «серпа» означает наличие на снимке прослойки воздуха в виде серпа, который отделяет лежащую в полости аспергиллому от окружающей плотной ткани или капсулы. То есть, серповидный участок просветления (скопление газа) по периферии фокуса уплотнения лёгочной ткани и является классическим симптомом аспергиллёза лёгких на поздней стадии его развития, что отражает формирование некроза в очаге грибкового поражения. Иногда мицетома может полностью заполнить полость, при этом симптома «воздушного полумесяца» не будет [2, 3, 4].



Рис. 14. В обоих лёгких множественные инфильтративные изменения по типу «матового стекла»; несколько полостных образований в виде «ореола», («полумесяца, серпа, ободка»)

Подобная картина может наблюдаться вокруг «псевдоочагов» после биопсии лёгкого. Более того, уплотнение лёгочной ткани в виде «матового стекла» характерно и для периферической аденокарциномы. В этих случаях очаги устойчивого МЗ могут отражать медленный рост аденокарциномы стелющегося характера (рис. 15).

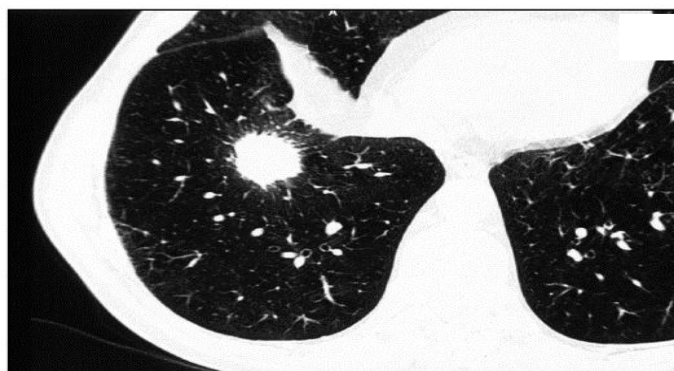


Рис. 15. Периферический рак правого лёгкого; вокруг очага отмечается МЗ

Классическая долевая пневмония, вызываемая такими микроорганизмами как стафилококк, клебсиелла и легионелла, с инфильтрацией всей доли, в эпоху современных антибиотиков встречается редко (2-5%). Чаще возникают очаговые или бронхопневмонии, а также интерстициальные формы, вызванные бактериями, вирусами и паразитами, попадающими в лёгкие при вдохе или гематогенным путём (рис. 16).



Рис. 16. Двусторонняя нижнедолевая пневмония; интерстициальный тип инфильтрации. КТ: двустороннее понижение прозрачности (воздушности) лёгочной ткани по типу «матового стекла» (стрелки)

Классический рентгенологический признак бактериальной пневмонии – симптом «положительной воздушной бронхограммы». Он возникает при увеличении плотности перибронхиальной ткани из-за воспалительного отёка. В норме бронхиальное дерево, включая главные бронхи, на рентгенограммах не визуализируется, но при пневмонии резкая контрастность между воздухом в бронхах и окружающей уплотнённой паренхимой делает его видимым.

Другими характерными признаками пневмонии являются отсутствие смещения средостения и симметричные межрёберные промежутки. Участки уплотнённой лёгочной ткани на рентгенограмме часто выглядят пятнистыми, что зависит от стадии воспаления. По мере разрешения инфекционного процесса затенение принимает линейный или ретикулярный характер. В начале заболевания рёберно-диафрагмальный синус часто сохраняет прозрачность, пока в плевральной полости не появится воспалительный выпот. У больных с эмфиземой лёгких на КТ определяется уменьшение васкуляризации лёгких, которое обычно имеет неомогенный характер, то есть выражено в различной степени в разных участках лёгких. И в этих случаях очаги инфекционного воспалительного процесса выглядят как «матовое стекло».

Плотности по типу «матового стекла» могут быть проявлением постлучевого (радиационного) пневмонита, который, обычно, ограничивается зоной рентгеновских портов и, как правило, верхними долями и прилежащим средостением; возникает «пневмонит» в течение примерно 3 недель после облучения. Острый пневмонит проявляется в виде уплотнения по типу «матового стекла» и прогрессирует в радиационный пневмофиброз и бронхоэктазы с последующей консолидацией в течение 6 месяцев – 1 года (рис. 17).



Рис. 17. Плотности по типу «матового стекла» при постлучевом пневмоните

Итак, для доказательства наличия МЗ необходимо выполнить КТВР. На сканах при обычной КТ (толщина среза 4 мм и более) из-за наложений данный симптом может симулировать процессы в интерстиции, перибронховаскулярной зоне. В большинстве случаев симптом «матового стекла» указывает на активную, острую стадию развития ДИЗЛ. Он соответствует альвеолиту, наличию в просвете альвеол клеточных инфильтратов (макрофагов, клеток крови, лимфоцитов и т.д.).

Природу возникновения «матового стекла» при альвеолите следует отличать от «мозаичной перфузии» («мозаичной гиповолемии»), при которой пусковым механизмом является сосудистая об-



струкция дольковой артерии, гиповентиляции дольки или их сочетание. Возникает гиповолемия сосудистого русла дольки (обструктивного или спастического при гиповентиляции, генеза), перераспределение крови, гиперволемия в неизменённой части легкого. При КТВР зоны «матового стекла» отображают ткань легкого с сохранной гемодинамикой (повышенная денсивность на КТВР). Зоны пониженной денсивности легочной ткани отображают нарушение микроциркуляции, гиповолемию. Для уточнения природы "матового стекла" проводится сравнительный анализ КТВР, проведенный на одном и том же уровне при вдохе и выдохе. При изменениях, связанных с нарушением гемодинамики, "матовое стекло" исчезает или уменьшает свою плотность по отношению к окружающим тканям на сканах, выполненных на выдохе, в то время как симптом, обусловленный альвеолитом, имеет одну и ту же плотность независимо от фаз дыхания.

Мозаичный паттерн распределения «матового стекла» может наблюдаться и при инфильтративных (воспалительных, геморрагических и др.) изменениях лёгочной ткани, при обструкции терминальных отделов бронхиального дерева (облитерирующий бронхолит, бронхиальная астма) или неравномерной перфузии лёгких из-за хронической патологии лёгочных артерий (например, хроническая тромбоэмболия). Диагностическая актуальность ТЭЛА подтверждается и тем, что степень эмболической обструкции, оцениваемая с помощью КТ, коррелирует с выживаемостью таких больных. Кроме того, напрямую свидетельством правожелудочковой недостаточности (главный критерий исхода острой ТЭЛА) являются КТ-признаки отклонения внутрисердечной перегородки и/или дилатация правого желудочка. Дифференцировать вышеуказанные состояния (помимо соответствующих анамнеза и клинической картины) помогает анализ лёгочного рисунка на фоне относительно более плотной, «матовой» ткани. При инфильтративных изменениях картина лёгочного рисунка в смежных областях существенно не отличается; при обструктивных или гипоперфузионных изменениях лёгочный рисунок относительно более обогащён на фоне участков «матового стекла» (то есть, в действительности, неизменённой лёгочной ткани). Дифференцировать наличие экспираторного вздутия лёгочной ткани помогает КТ-исследование в фазе выдоха, способствующее выявлению «воздушных ловушек».

Итак, приведенная клиничко-лучевая параллель демонстрирует, прежде всего, диагностическую неспецифичность симптома «матовое стекло», что создаёт неоднозначность и в его клинической интерпретации. Тем не менее, такие параллели прокладывают путь к более своевременному и правильному лечебно-диагностическому подходу в практической деятельности, что сопряжено с качеством жизни и выживаемостью больных. Важнейшей задачей врача является выяснение причины симптома «матового стекла», то есть заболевания, вызвавшего его. Обычно по рентгенологическому проявлению этиологического вывода сделать невозможно. Выход один: необходимо знать всю клинику внутренних болезней.

Литература

1. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Лещенко С.И., Меренкова Е.А., Строфун О.В. Моногарова Н.Е., Лискина И.В. Идиопатический лёгочный фиброз: клиника, диагностика, лечение. Здоров'я України, № 3 (23), вересень 2013 р. – С. 11-13.
2. Георгиади С.Г., Котляров П.М. Компьютерно-томографические признаки диффузных заболеваний лёгких. Вестник РНЦРР МЗ РФ №4, 2004. http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v4/papers/georg_v4.htm
3. Дягіль І.С., Мартина З.В., Товстогант А.О., Кравченко С.М., Афанасіаді Д.Р., Романенко Н.Г., Кузьменко В.Ф., Міценюк О.Ю. Інвазивний аспергілоз у хворих на гостру мієлоїдну лейкемії. Клиническая онкология. № 1 (9) 2013. – С. 23-25.
4. Ланге С., Уолш Дж. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки: руководство: атлас/Себастьян Ланге, Джеральдин Уолш; пер. с англ. Под ред. С.К. Тернового, А.И. Шехтера. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 432 с.:ил.
5. Линденбратен Л.Д. Дифференциальная клиничко-рентгенологическая диагностика диффузных интерстициальных фиброзов. Вестник рентгенологии и радиологии, 1984. – № 2. – С. 56-69.
6. Стрэнг Д.Г., Догра В. Секреты компьютерной томографии. Грудная клетка, живот, таз / пер. с англ. – М.; СПб.: «Издательство БИНОМ». – «Издательство «Диалект», 2009. – 448с.,ил.
7. Фещенко Ю.І. Національна угода: Ідіопатичні інтерстиціальні пневмонії: клініка, діагностика, лікування / Ю.І. Фещенко, В.К. Гаврисюк, Н.Е. Моногарова, С.І. Лещенко, А.І. Ячник, І.В. Ліскіна //Укр.пульмонол. журнал. – 2008. – № 3 (Додаток). – С. 38-46.
8. Ходош Э.М., Крутько В.С., Потейко П.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: терминология, классификация, течение, обострение, спорные вопросы. Здоров'я України, № 18 сентябрь 2007. – С. 40-41.



GROUND-GLASS OPASITY: CLINICAL– X-RAY PARALLEL

E.M. KHODOSH^{1,4}

O.A. EFREMOVA²

D.E. KHOROSHYN³

*¹⁾ Kharkov Medical Academy
of Postgraduate Education,
Ukraine*

*²⁾ Belgorod National
Research University*

*³⁾ Kharkiv National
Medical University*

*⁴⁾ Clinical Hospital № 13,
Kharkiv, Ukraine*

e-mail: doctor_ol@bk.ru

This clinical X-Ray confirms the symptom of ground-glass opacity to be one of the leading diagnostic tools in a variety of diseases. Stratification of pathology risk groups and adequate use of modern diagnostic techniques verify and differentially diagnose diseases associated with the ground-glass opacity X-Ray pattern. Thus, the general analysis of the X-Ray pattern in clinical knowledge undoubtedly optimizes timely diagnosis and early administration of appropriate therapy, which certainly improves the prognosis and even complete recovery in diseases that occur with the symptom of ground-glass opacity.

Keywords: symptom Ground-glass opacity, parallels, pattern, interstitial.



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-006.66+617.089

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ И ТРАДИЦИОННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

В.Ф. КУЛИКОВСКИЙ
А.А. КАРПАЧЕВ
А.В. СОЛОШЕНКО
А.Л. ЯРОШ
С.П. ФРАНЦЕВ
С.Б. НИКОЛАЕВ
Ю.Ю. ВЛАСЮК
М.А. КОЛЕСНИКОВА

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: kulikovsky@bsy.edu.ru

Проведен ретроспективный анализ результатов эндоскопических и традиционных методов оперативных вмешательств у 386 больных раком панкреатодуоденальной зоны, 165 больных хроническим панкреатитом и 1067 больных осложненной желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Показано, что эндоскопические (транслюминарные) вмешательства на современном этапе являются неотъемлемой частью лечения больных с доброкачественной и злокачественной патологией панкреатодуоденальной зоны. При периампулярном раке они являлись окончательным методом лечения у 52,1% больных, при хроническом панкреатите – у 45,5% больных, при осложненной ЖКБ в качестве первого декомпрессионного вмешательства – у 100% больных.

Эндоскопические трансмуральные и транспапиллярные вмешательства позволяют значительно уменьшить количество традиционных операций, выполняемых лапаротомным доступом, что, в конечном счете, приводит к уменьшению количества послеоперационных осложнений, летальности и улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: эндоскопия, панкреатодуоденальная зона.

Широкое внедрение в хирургическую практику малоинвазивных технологий при лечении больных с заболеваниями печени, поджелудочной железы, желчевыводящих протоков позволило значительно расширить возможности оказания хирургической помощи больным без больших оперативных вмешательств.

Однако, как традиционные, так и малоинвазивные вмешательства имеют свой диапазон возможностей, поэтому требуют дифференцированного подхода и определения показаний и противопоказаний [1]. Вопросы показаний и выбора наиболее совершенных способов "малоинвазивной хирургии", а также взаимоотношений между ними и методами традиционной хирургии, выполняемыми лапаротомным доступом, находятся в центре дискуссии хирургов, эндоскопистов, рентгенологов, специалистов по эндохирургии, которые часто высказывают полярные мнения и дают диаметрально противоположные рекомендации [2, 3, 4].

К сожалению, в настоящее время отсутствуют четкие объективные критерии, позволяющие выбрать оптимальную хирургическую тактику дифференцированного лечения в лечении доброкачественных и злокачественных заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны (ПДЗ), а данные литературы свидетельствуют о неуклонном росте числа пациентов с данной патологией [5].

Цель работы. Проведение сравнительной оценки традиционных и эндоскопических вмешательств в хирургическом лечении злокачественных и доброкачественных заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов эндоскопических и традиционных методов оперативных вмешательств у 386 больных раком панкреатодуоденальной зо-



ны (ПДЗ), 165 больных хроническим панкреатитом (ХП) и 1067 больных осложненной желчнокаменной болезнью (ЖКБ).

Диагноз рака панкреатодуоденальной зоны устанавливали на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Клинические и лабораторные признаки механической желтухи на момент госпитализации наблюдались у 98,5 % больных. Длительность желтушного периода колебалась от 3 до 45 суток. По нозологическим формам больные распределились следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по локализации опухоли

Локализация опухоли	Число пациентов
Головка поджелудочной железы	177
Большой дуоденальный сосочек	145
Терминальный отдел общего желчного протока	64
Всего	386

Наличие явлений холестаза (подтвержденного по данным биохимического анализа крови) и билиарной гипертензии (диагностированной при ультрасонографии) считали показанием к выполнению эндоскопических транспапиллярных вмешательств вне зависимости от того, определяется объемное образование в проекции большого дуоденального сосочка или нет.

Сроки течения хронического панкреатита на момент поступления у больных составлял от 1 месяца до 20 лет. Клинические и лабораторные признаки механической желтухи отмечены у 40 (24%) пациентов. Длительность желтушного периода от начала заболевания до госпитализации составила от 3 суток до 2 месяцев. У 130 пациентов выявляли отягощенный алкогольный анамнез. Признаки обострения панкреатита по клиническим, лабораторным и инструментальным данным на момент поступления выявлены у 52 (31,5%) пациентов. Все пациенты с длительным анамнезом неоднократно лечились стационарно с диагнозом острый и хронический панкреатит.

У больных с осложненными формами ЖКБ, окончательный диагноз устанавливали по результатам дуоденоскопии и эндоскопической ретроградной холангиографии (ЭРХГ). Практически у всех больных отмечалось сочетание нескольких осложнений желчнокаменной болезни, поэтому анализ результатов лечения и принятую в клинике тактику лечения мы анализировали с позиции преобладающей патологии с одной стороны и преимущественного способа лечения с другой.

Таблица 2

Распределение больных по характеру осложнений ЖКБ

Осложнение ЖКБ	Всего пациентов
Холедохолитиаз	916
Острый билиарный панкреатит	172
Постхолецистэктомический синдром	210
Стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки	40
Ущемленный камень большого сосочка двенадцатиперстной кишки	99
Гнойный холангит	134
Синдром Миризи	41
Парапиллярный дивертикул двенадцатиперстной кишки	75
Крупный холедохолитиаз	58

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003 SP-1 и Statistica 6.0. Для обработки полученных данных использовали методы дескриптивной статистики и критерии оценки достоверности межгрупповых различий. Результаты представлены в виде среднеарифметической и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Межгрупповое сопоставление показателей проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни, критерия Крускала-Уолиса, дисперсионного анализа, критерия хи-квадрат и



точного критерия Фишера. Межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки отдаленных результатов использовали метод множительных оценок Kaplan–Meier, на основании которых проведен анализ выживаемости при раке ПДЗ, исследование качества жизни у больных хроническим панкреатитом проводилось с помощью опросника общего здоровья SF-36.

Результаты и обсуждение.

Рак панкреатодуоденальной зоны. Проведен анализ ближайших и отдаленных результатов эндоскопических и хирургических способов лечения у больных с опухолевой билиарной обструкцией. Осложнения и летальность в группе больных, которым выполнялись традиционные хирургические и эндоскопические вмешательства, представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Осложнения и летальность в группе больных, которым выполнялись традиционные хирургические вмешательства

Характер вмешательства	Количество	Осложнения (n/%)	Летальность (n/%)
Гастропанкреатодуоденальная резекция	66	24 (36,3%)	4 (6%)
Билиодигестивные анастомозы	62	10 (16,1%)	1 (1,6%)
Трансдуоденальная папиллэктомия	14	2 (14,2%)	1 (7,1%)
Прочие	5	2 (40%)	0
Всего	147	38 (25,8%)	6 (4%)

Таблица 4

Осложнения и летальность в группе больных, которым выполнялись эндоскопические вмешательства

Характер вмешательства	Количество	Осложнения (n/%)	Летальность (n/%)
Стентирование	144	57 (38,8%)	0
Эндоскопическая папиллотомия	46	9 (17,7%)	1 (2,2%)
Эндоскопическая супрапапиллярная холедоходуоденостомия	11	1 (9%)	0
Всего	201	67 (33,5%)	1 (0,5%)

Анализ наших данных демонстрирует сравнимый уровень осложнений и летальности не связанных с выполнением оперативного вмешательства между группами эндоскопических транспапиллярных вмешательств (ЭТПВ) и традиционными вмешательствами, однако при анализе уровня осложнений и летальности не связанных с выполнением оперативного вмешательства между группами ЭТПВ и чрескожными холецисто-, холангиостомиями (ЧЧХС) выявляется статистически высокое значимое преимущество ЭТПВ над методами наружного желчеотведения. Анализ данных осложнений и летальности, связанных с выполнением оперативного вмешательства между группами ЭТПВ и традиционными вмешательствами, демонстрирует сравнимый их уровень по количеству осложнений, однако уровень летальности при традиционных вмешательствах неоспоримо выше. При анализе уровня осложнений связанных с выполнением оперативного вмешательства между группами ЭТПВ и ЧЧХС выявляется статистически высокое значимое преимущество ЧЧХС над методами ЭТПВ, однако, уровень летальности при ЧЧХС выше. После выполненных эндоскопических операций наиболее часто встречались следующие осложнения: гнойный холангит – 38 (56,7%), дистальная и проксимальная миграция стента – 8 (12%), кровотечение из рассеченного большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДПК) – 7 (10,3%), острый обтурационный холецистит – 5 (7,5%).

Нами были изучены отдаленные результаты лечения больных раком БСДПК и головки поджелудочной железы (ГПЖ). При раке БСДПК выполнены следующие операции: гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) у 35 (24,1%) больных, трансдуоденальная папиллэктомия (ТДПЭ) у 14 (9,6%), паллиативные оперативные вмешательства, направленные на создание обходных билиодигестивных анастомозов (БДА) – 19 (13,1%), эндоскопическое стентирование через опухоль (ЭС) – 20

(13,8%), эндоскопическая супрапапиллярная холедоходуodenостомия (ЭСХДС) – 11 (7,6%), эндоскопическая папиллотомия через опухоль (ЭПТ) – 46 (31,8%). Отдаленные результаты изучены у 96 больных (66,2%), что представлено на рисунке 1.

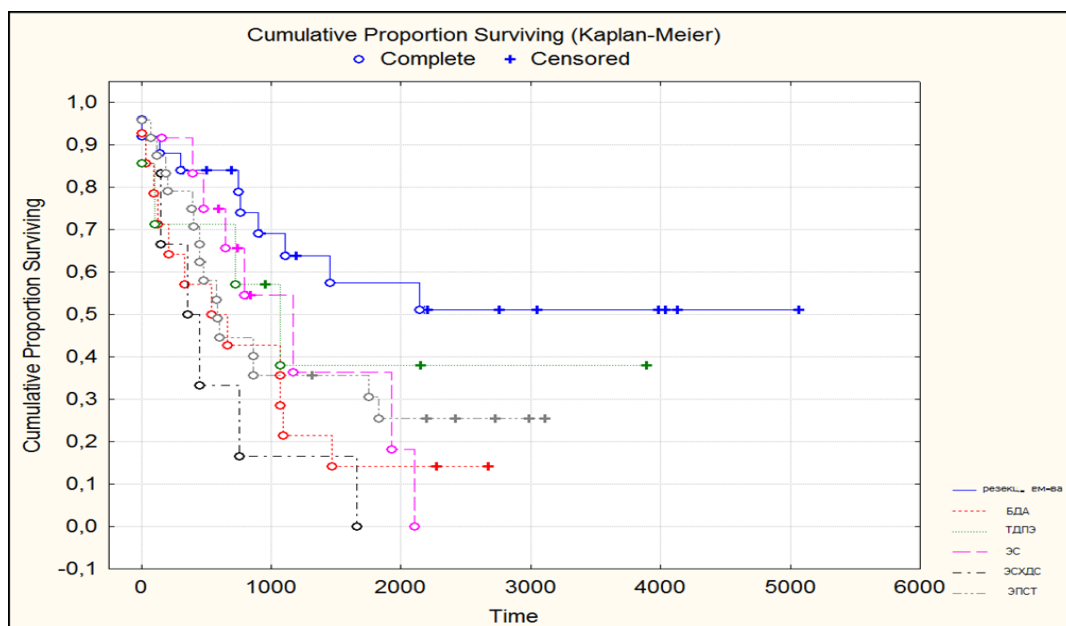


Рис. 1. Статистически значимые различия в функциях выживаемости установлены с использованием критерия Вилкоксона-Гехана для следующих групп: ГПДР и БДА ($p=0,02$), ГПДР и ЭСХДС ($p=0,02$), ГПДР и ЭПТ ($p=0,05$), ЭС и ЭСХДС ($p=0,05$)

При раке ГПЖ резекционные вмешательства выполнялась у 25 больных (14,2%), билиодигестивные анастомозы у 38 (21,5%) больных, стентирование в качестве окончательного метода лечения у 80 (45,3%) пациентов, чрескожные чреспеченочные вмешательства, направленные на билиарную декомпрессию у 29 (16,3%), операции при дуоденальном опухолевом стенозе и наружном дренировании холедоха у 5 (2,8%) больных. Сводный анализ выживаемости с использованием метода Каплана-Мейера при раке ГПЖ представлен на рисунке 2.

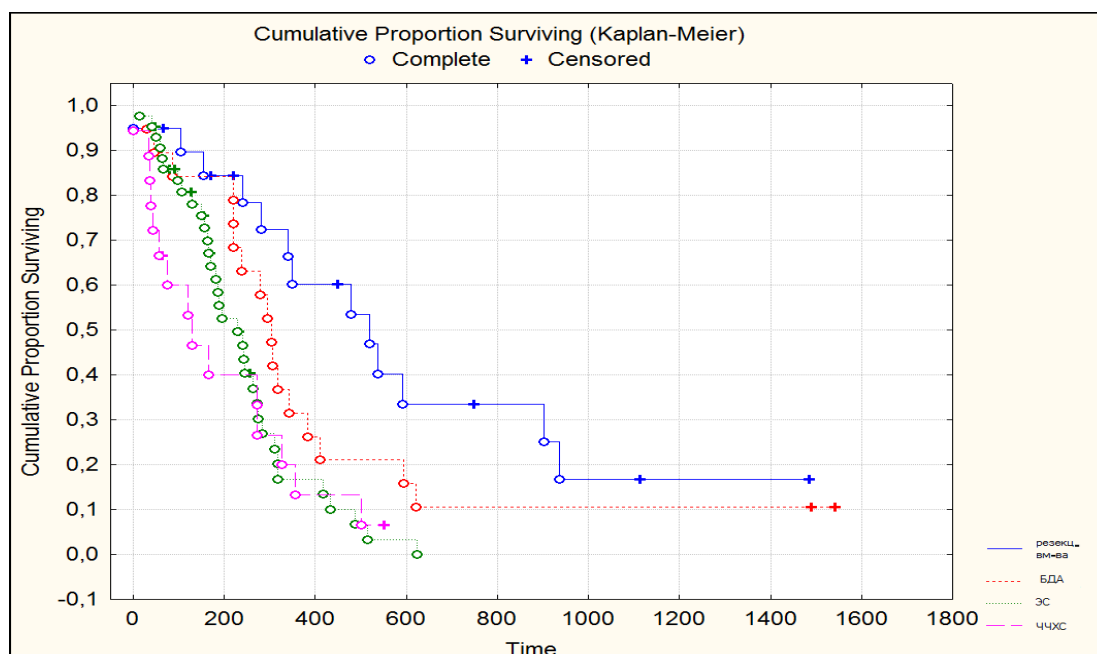


Рис. 2. Статистически значимые различия в функциях выживаемости установлены с использованием z-критерия для следующих групп больных: ГПДР и стентирование ($p=0,003$), ГПДР и ЧЧХС ($p=0,003$), БДА и ЧЧХС ($p=0,05$)

Хронический панкреатит. Анализируя собственный опыт хирургического лечения осложненных хронического панкреатита и на основании литературных данных, можно сделать заключение о том, что эндоскопические трансмуральные методы необходимо более широко использовать при наиболее частом осложнении панкреатита – псевдокистах поджелудочной железы, поскольку они уже давно стали альтернативой традиционному хирургическому лечению. Общая характеристика больных, которым выполнялись трансмуральные вмешательства представлены в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика эндоскопических трансмуральных вмешательств у больных псевдокистами поджелудочной железы

Показатели	Характер оперативного вмешательства			Статистическая значимость различий		
	ЭЦГА+ЭЦДА	ЭЦГА+ST+ЭЦДА+ST	Цистоназальное дренирование	1 и 2 гр.	1 и 3 гр.	2 и 3 гр.
Количество операций	15	25	9			
Средний возраст пациентов, лет	52,9±11,9	44,7±10,2	45,8±9,1	p=0,03*	p=0,19	p=0,80
Количество пациентов мужчин, чел.	10	21	7	p=0,26	p=0,67	p=0,64
Удельный вес пациентов мужчин, %	66,7	84,0	77,8			
Количество пациентов женщин, чел.	5	4	2			
Удельный вес пациентов женщин, %	33,3	16,0	22,2			
Число пациентов с осложнениями, чел	9	5	0	p=0,02*	p=0,01	p=0,29
Удельный вес пациентов с осложнениями, %	60,0	20,0	0,0			

Примечание: ЭЦГА – эндоскопический цистогастроанастомоз, ЭЦДА – эндоскопический цистодуоденанастомоз, ST – стент.

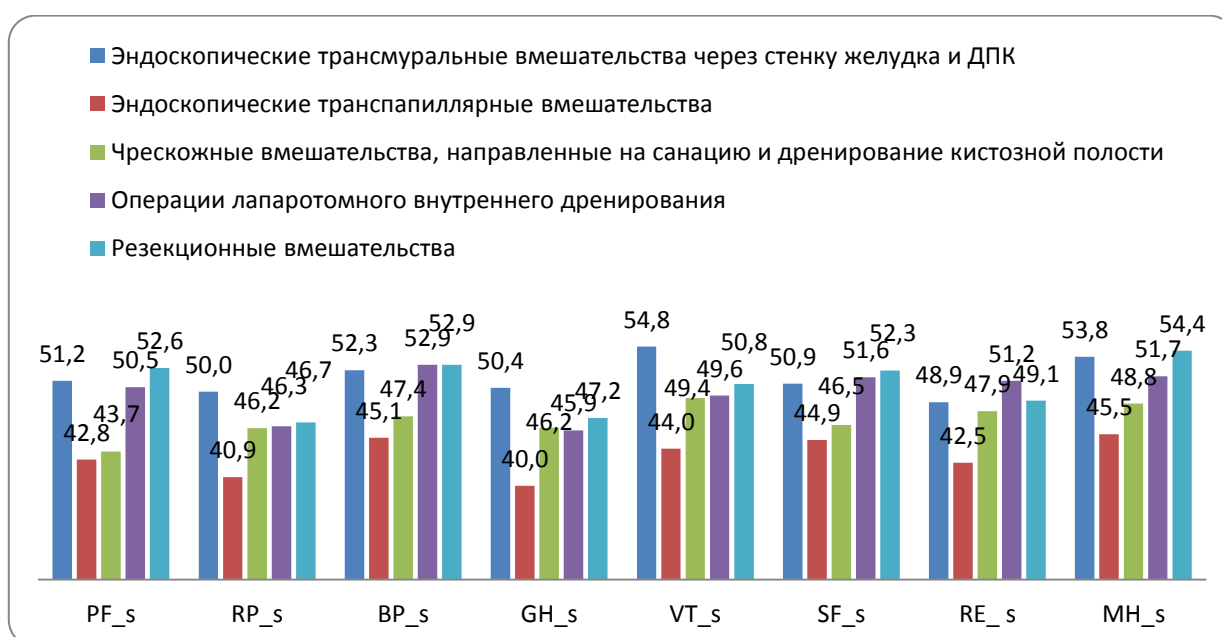


Рис. 3. Результаты расчета показателей качества жизни в разрезе видов оперативных вмешательств

Эндоскопические транспапиллярные вмешательства при хроническом панкреатите в 40,1% случаев были этапными, и их использование при хроническом панкреатите позволяет диагностировать изменения со стороны протоковой системы, ликвидировать явления протоковой гипертензии и механической желтухи, выполнить внутреннее дренирование псевдокисты, уменьшить болевой синдром.

Общая послеоперационная летальность составила 1,2 % (умерло 2 больных после ГПДР). Отдаленные результаты лечения изучены у 81 с хроническим панкреатитом (сроки от 1 до 5 лет). В ходе обработки результатов исследования по опроснику sf-36 с использованием популяционных данных были рассчитаны значения обобщающих показателей качества жизни: физический компонент здоровья (PHs) и психологический компонент здоровья (MHs). Результаты расчета показателей качества жизни в разрезе видов оперативных вмешательств представлены на рисунке 3.

Проведенный анализ качества жизни больных в зависимости от выполненного оперативного вмешательства и полученные данные продемонстрировали, что показатели физического здоровья превышают норму для группы пациентов с эндоскопическими трансмуральными вмешательствами через стенку желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), высокие значения показателя наблюдаются для групп лапаротомного внутреннего дренирования и резекционных вмешательств. В целом для всех групп пациентов разница между фактическим и нормальным показателем физического здоровья не превышает стандартного отклонения (10 баллов). Показатели психологического здоровья превышают норму для групп пациентов с эндоскопическими трансмуральными вмешательствами через стенку желудка и ДПК, лапаротомного внутреннего дренирования и резекционных вмешательств. Как и для показателей физического здоровья, наиболее низкий уровень качества жизни зафиксирован в группе с эндоскопическими транспапиллярными вмешательствами. Статистически значимые различия в уровнях физического и психологического здоровья ($p < 0,05$) зафиксированы при сравнении пациентов с проведенными эндоскопическими транспапиллярными вмешательствами с пациентами с эндоскопическими трансмуральными вмешательствами через стенку желудка и ДПК, только физического здоровья – с группой резекционных вмешательств.

Осложненная желчнокаменная болезнь. Общее количество оперативных вмешательств при осложненной ЖКБ составило 1463. Эндоскопические вмешательства выполнялись в различных вариантах – ЭРХГ, эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) в чистом виде – 425 (29%), ЭПСТ с одновременной литоэкстракцией и механической литотрипсией корзиной Dormia – 118 (8,1%). При рецидивном холедохолитиазе литоэкстракция выполнялась в 83 случаях (5,7%). При крупном холедохолитиазе, гнойном холангите приходилось выполнять этапные эндоскопические вмешательства, направленные на устранение явлений желтухи, холангита и подготовки больных к последующим вмешательствам. Это осуществлялось установкой назобилиарного дренажа (НБД) в 154 случаях (10,6%). Программные литоэкстракции выполнялись в 149 случаях (10,2%). Чрескожные чреспеченочные методы декомпрессии билиарного дерева выполнялись у 8 (0,5%) больных при неэффективности ЭТПВ. Видеолапароскопическая холецистэктомия при разрешенном холедохолитиазе выполнена в 294 случаях (20,1%). Показанием к выполнению срочного лапароскопического вмешательства с дренированием общего желчного протока (ОЖП) считали прогрессирование панкреатита при ущемленном конкременте БСДПК или развившемся постканюляционном панкреатите после ЭТПВ, что выполнялось в 38 случаях (2,6%). При трудном или «крупном» холедохолитиазе, дивертикулах и стенозах БСДПК с 2007 года широко стали использовать методику транспапиллярного стентирования пластиковыми стентами типа TANNENBAUM, когда нельзя было обеспечить адекватный желчеотток папиллотомией или провести литотрипсию и литоэкстракцию не представилось возможным из-за невозможности захвата конкрементов ввиду отсутствия свободного пространства для раскрытия корзинки. При этом первым этапом проводилась ЭПСТ максимальной протяженностью с учетом размеров конкрементов, при явлениях холангита устанавливался назобилиарный зонд, после купирования, которого вторым этапом выполнялось стентирование по стандартной методике. Проведение эндобилиарного стентирования, как показали наши исследования, является оправданным паллиативным методом лечения холедохолитиаза у пациентов преклонного возраста и высокого операционного риска (средний возраст стентированных больных составил $69,9 \pm 11,9$ лет). Данное вмешательство применялось нами в 23 (1,6%) случаях из общего количества оперативных вмешательств. Через 6 месяцев повторяли попытку экстракции конкрементов, при этом последние уменьшались в размерах или становились мягче и доступнее для захвата корзиной. С 2008 года при «крупном» холедохолитиазе после ЭТПВ использовали дистанционную ударноволновую литотрипсию (ДУВЛ) на аппарате МОДУЛИТ SLX – F2 STORZ MEDICAL. Условиями для выполнения дистанционной литотрипсии при холедохолитиазе считали наличие адекватного желчеотока, т.е. ранее выполненную ЭПСТ и возможность наведения пушки литотриптера на конкремент, т.е. наличие НБД, позволяющего выполнить фистулографию. К противопоказаниям к проведению данного вмешательства относили наличие острого холангита, панкреатита и печеночной недостаточности. Данное вмешательство вы-



полнено в 36 (2,5%) случаях (у 33 больных оно было эффективным). В наших наблюдениях постхолестэктомический синдром (ПХЭС) наблюдался у 210 пациентов (19,7%) в том числе у 177 женщин (22,6%) и 33 мужчин (11,6%). В структуре данного заболевания преобладал резидуальный и рецидивный холедохолитиаз (87,1%), в небольшом проценте встречались дивертикулы и стенозы БСДПК (9,5%), ятрогенные повреждения холедоха (2,9%). Сроки развития ПХЭС были от 2 месяцев до 20 лет. При синдроме Миризи только у 15 (36,6%) больных из 41 пациента с выполнены открытые традиционные вмешательства. Данные вмешательства выполнялись только при полной уверенности налаженного эндоскопически адекватного желчеотока, что контролировалось при ЭРХГ и интраоперационной холеграфии. В случаях, когда невозможно было обеспечить при эндоскопическом вмешательстве адекватность желчеотока прибегали к наложению холедоходуоденоанастомоза ($n=21; 1,5\%$). Среди осложнений ЭТПВ отмечалось повышение уровня амилазы у 141 пациента, причем у 137 (97,2%) из них отмечалось повышение уровня амилазы крови, что составило 52,7% от числа пациентов с повышенной амилазой после ЭТПВ. В остальных 47,3% случаях она носила транзиторный клинически незначимый характер. У 3 больных наблюдалась перфорация ДПК, у 2 больных данное осложнение купировано заведением НБД и комплексом антибактериальной терапии, у 1 пришлось прибегать к вскрытию брюшной флегмоны справа. Кровотечение после ЭПСТ наблюдалось у 11 пациентов. Открытых оперативных вмешательств для устранения этого осложнения не потребовалось. В послеоперационном периоде умерло 7 пациентов, что составило 0,66% от общего числа всех больных, смертность среди мужчин составила 0,7%, среди женщин 0,64%.

Выводы:

1. Анализ осложнений и летальности в группе пациентов после ЭТПВ и у больных с традиционными хирургическими вмешательствами, демонстрирует сравнимый их уровень ($p=0,096$), однако уровень летальности при традиционных вмешательствах выше ($p=0,013$), поэтому ЭТПВ позволяют уменьшить количество традиционных вмешательств при раке ПДЗ. При анализе уровня осложнений, связанных с выполнением оперативного вмешательства между группами ЭТПВ и ЧЧСХ выявляется статистически высокое значимое преимущество ЧЧСХ над методами ЭТПВ ($p=0,052$). Таким образом, проведенный статистический анализ демонстрирует безопасность эндоскопических транспапиллярных вмешательств по сравнению с традиционными хирургическими вмешательствами у пациентов с раком ПДЗ.

2. Среди способов наложения эндоскопического соустья при псевдокистозных поражениях поджелудочной железы необходимо использовать предлагаемую оригинальную методику, направленную на минимальное рассечение задней стенки желудка или двенадцатиперстной кишки для заведения зонда или стента, поскольку при ее использовании количество осложнений по сравнению с методикой создания широких анастомозов уменьшается в 3 раза ($p=0,02$). Проведенный анализ качества жизни больных в зависимости от выполненного оперативного вмешательства и полученные данные показали, что показатели физического здоровья лучше в группе пациентов с эндоскопическими трансмуральными вмешательствами через стенку желудка и ДПК, по сравнению с группой лапаротомного внутреннего дренирования и поэтому они являются методом выбора в лечении данной категории больных.

3. Статистически значимые различия в уровнях физического и психологического здоровья ($p<0,05$) зафиксированы при сравнении пациентов с проведенными эндоскопическими транспапиллярными вмешательствами с пациентами с эндоскопическими трансмуральными вмешательствами через стенку желудка и ДПК, только физического здоровья – с группой резекционных вмешательств.

4. На современном этапе в лечении больных хроническим панкреатитом транспапиллярные вмешательства должны рассматриваться в качестве первого диагностического и лечебного пособия, поскольку позволяют уменьшить количество традиционных «лапаротомных» вмешательств, но их эффективность, как показали наши исследования составила 59,1 %, а в остальных случаях они носили этапный, диагностический характер.

5. Эндоскопические (транслюминарные) вмешательства на современном этапе являются неотъемлемой частью лечения больных с доброкачественной и злокачественной патологией панкреатодуоденальной зоны, поскольку при раке ПДЗ они являлись окончательным методом лечения у 52,1% больных, у больных ХП у 45,5% больных, при осложненной ЖКБ в качестве первого декомпрессионного вмешательства выполнялись у 100% больных.

6. Эндоскопические методы диагностики и лечения больных с осложненной ЖКБ в сочетании с методиками эндобилиарного стентирования, ДУВЛ и позволяют в 90% случаев добиться адекватной декомпрессии и санации желчных протоков, а при наличии синдрома Миризи только у 36,6% выполнять открытые лапаротомные вмешательства.

Литература

1. Данилов, М. В. Повторные и реконструктивные операции при заболеваниях поджелудочной железы / М. В. Данилов, В. Д. Федоров. – М. : Медицина, 2003. – 423 с. : ил. – (Руководство для врачей).
2. Новое направление малоинвазивных вмешательств в онкологии – гибридные рентгенохирургические и эндоскопические технологии / Б.И. Долгушин, А.М. Нечипай, М.В. Авалиани [и др.] // Чрескожные и эндоскопические внутрипросветные вмешательства в хирургии : науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 12 нояб. 2010 г. : сб. тез. / Моск. гос. мед.-стомат. ун-т. – М., 2010. – С. 82-84.
3. Оценка эффективности способов декомпрессии желчных путей при обтурационной желтухе опухолевого генеза / А. В. Тарабукин, Д. В. Мизгирев, А. М. Эпштейн [и др.] // Чрескожные и эндоскопические внутрипросветные вмешательства в хирургии : науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 12 нояб. 2010 г. : сб. тез. / Моск. гос. мед.-стомат. ун-т. – М., 2010. – С. 41-43.
4. Погребняков, В.Ю. Пункционное стентирование рубцовых стриктур протока поджелудочной железы при хроническом панкреатите / В.Ю. Погребняков, П.А. Иванов, А.А. Бердицкий // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 84-88.
5. Полянский, В.Д. Сравнительная оценка шунтирующих операций при механической желтухе, вызванной раком панкреатодуоденальной зоны / В.Д. Полянский, А.Н. Самойлова // Альманах Ин-та хирургии им. А.В. Вишневского. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 182-183. – (Материалы XIV Съезда Общества эндоскопических хирургов России, Москва, 16-18 февр. 2011 г.).

COMPARATIVE ASSESSMENT OF ENDOSCOPIC AND TRADITIONAL INTERVENTIONS IN TREATMENT OF DISEASES OF THE PANKREATODUODENAL ZONE

V.F. KULIKOVSKY
A.A. KARPACHEV
A.V. SOLOSHENKO
A.L. IAROSH
S.P. FRANTSEV
S.B. NIKOLAEV
YU.YU. VLASYUK
M.A. KOLESNIKOVA

*Belgorod National
Research University*

e-mail: kulikovsky@bsy.edu.ru

The retrospective analysis of results of endoscopic and traditional methods of surgery at 386 patients with of a periampullary carcinoma, 165 patients with chronic pancreatitis and 1067 patients with the complicated cholelithic illness is carried out. It is shown that endoscopic (transluminary) interventions at the present stage are an integral part of treatment of patients with pathology of a pancreatoduodenal zone.

At a periampullary carcinoma they were a final method of treatment at 52,1% of patients, at chronic pancreatitis – at 45,5% of patients, at complicated cholelithic illness as the first decompressive intervention – at 100% of patients.

Endoscopic transmural and transpapillary interventions at the present stage allow to reduce considerably number of the traditional operation, eventually, leads to reduction of number of postoperative complications, a lethality and improves quality of life of patients.

Keywords: endoscopy, pancreatoduodenal zone.



АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

У.А. САЗЫКИНА¹
Е.Н. ЛАЗАРЕВА²

¹⁾ Астраханский научно-исследовательский институт по изучению лепры Минздрава РФ

²⁾ Астраханская государственная медицинская академия

e-mail: elniklazareva@yandex.ru

Изучение динамики белков, отвечающих за процессы ремоделирования костной ткани, позволит своевременно диагностировать деструктивные нарушения опорно-двигательного аппарата при инфекционных заболеваниях хронического течения микобактериальной этиологии. Повышение уровней лактоферрина более 2000 нг/мл и остеокальцина более 55 нг/л при снижении активности остазы более чем 30 У/л и альфа 2-макроглобулина более чем 500 мг/мл в сыворотке крови у пациентов с симптоматикой патологии опорно-двигательного аппарата дает основание констатировать наличие остеодеструктивных нарушений.

Ключевые слова: остеодеструкция, лепра, ревматоидный артрит, туберкулез, лактоферрин, остеокальцин, остазы, альфа – 2 макроглобулин.

В настоящее время среди систем гуморального иммунитета, участвующих в формировании неспецифической реактивности большое значение придается состоянию различных белковых систем крови. Изучение динамики некоторых белков, отвечающих за процессы ремоделирования костной ткани, позволит своевременно диагностировать нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Особенно это актуально при хроническом течении ряда инфекционных заболеваний, в исходе которых формируются инвалидизирующие осложнения костной ткани, значительно ограничивающие двигательную активность пациентов.

Цель исследования. Изучение динамики показателей активности лактоферрина (ЛФ), остеокальцина (ОК), щелочной фосфатазы (ЩФ), остазы (ОС) и альфа 2 макроглобулина (α_2 -МГ) у больных с остеодеструктивными нарушениями при заболеваниях с хроническим течением различной этиологии.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач было проведено динамическое наблюдения за 34 больными в возрасте $75,2 \pm 1,24$ лет с лепроматозным (76,9%), недифференцированным (15,4%) и туберкулоидным (7,7%) типом лепры. Из них 15 больных с клинико-рентгенологическими признаками остеодеструкции костной ткани были объединены в I группу, а остальные – во II. В III группу входили 23 пациента с диагнозом туберкулез костей, средний возраст которых составил $62,4 \pm 3,21$ года, а в IV группу – 23 человек с ревматоидным артритом (РА) в возрасте $65,5 \pm 4,31$ лет. Исследуемые маркеры (ЛФ, ОК, ЩФ, ОС, α_2 -МГ) определяли ИФА стандартными тест-системами в сыворотке крови у наблюдаемых пациентов при обострении специфического процесса и в период ремиссии этих заболеваний. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), BIOPSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. с использованием параметрического метода с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони и Ньюмена-Кейлса для множественных сравнений, однофакторный дисперсионный анализ с определением критерия Тьюки-Крамера, критерия Шеффе.

Результаты и их обсуждение. Одним из представителей острофазных белков является ЛФ. В данном исследовании у больных лепрой с остеодеструктивными изменениями было выявлено статистически достоверное по всем критериям повышение концентрации ЛФ. При этом уровень его колебался достаточно в широком диапазоне от 100 до 5500 нг/мл. Однако, в I группе наибольший процент (48,9%) составляли больные, у которых максимальные значения ЛФ увеличивались в 4 раза от контроля. Тогда как во II группе только у 14,8 % пациентов регистрировали повышение концентрации этого белка, а средние значения не превышали $3240,4 \pm 16,9$ нг/мл. И только у троих было зарегистрировано увеличение до 5000 нг/мл. Высокий уровень ЛФ у больных лепрой так же наблюдали D. Muruganand, D. Ebenezer (2004) и связали эту тенденцию с наличием деформаций верхних и нижних конечностей [1]. Мнение о том, что высокий подъем ЛФ характерен для остеодеструкций подтверждается и анализом динамики его концентрации в зависимости от периода заболевания данного исследования. Так в период обострения у больных лепроматозным типом лепры с остеодеструктивными осложнениями отмечали достоверное увеличение уровня ЛФ в сравнении с периодом регресса

($P < 0,001$) и значениями II группы ($P < 0,001$) при $4279,7 \pm 228,8$ нг/мл и $2527,1 \pm 196,9$ нг/мл; $1125 \pm 58,7$ нг/мл соответственно.

Снижение активности воспалительного процесса в костях сопровождалось уменьшением концентрации ЛФ, но при этом его значения не достигали контрольных показателей. В группе больных с первичным туберкулезом опорно-двигательного аппарата уровень ЛФ был выше в 1,4 раза контрольной группы и в 1,5 раз — II группы, но в 1,7 раза ниже, чем у больных лепрой с остеодеструктивными процессами. При этом граница максимальных значений не превышала 2500 нг/мл у 52% пациентов. Учитывая мнение ряда исследователей, что этот гликопротеин является показателем адгезивной активности нейтрофилов и регулятором процессов воспаления [2, 3], полученные результаты были расценены как маркеры остеодеструктивных процессов в опорно-двигательном аппарате.

Средние значения концентрации ЛФ у пациентов с РА колебались в пределах контроля, и только в 36,4% случаев они повышались до 2000 нг/мл. Как известно, поражение костей при данной патологии связано с процессами остеопороза участков костной ткани, прилежащей к воспаленным суставам, при этом процесс затрагивает как губчатое, так и компактное вещество кости [4]. Поэтому в данном случае более показательным маркером выступает ОК, так как повышение его концентрации в крови свидетельствует об активности остеобластов в процессах резорбции ионов кальция [5]. У больных РА отмечался подъем уровня ОК в 12 раз от контрольных значений ($76,2 \pm 5,01$ нг/л и $6,25 \pm 0,43$ нг/л соответственно). Подобная динамика этого показателя наблюдалась и у больных лепрой в I группы в 76,9% случаев ($75 \pm 2,6$ нг/л), тогда как во II отмечалось повышение концентрации этого маркера в 2 раза от контрольных значений ($11,1 \pm 1,14$ нг/л, при $P < 0,05$) и только у 17,5% больных в 4 раза. Хотелось бы отметить, что у 15% больных лепрой с клинико-рентгенологическими проявлениями остеомиелита кистей и стопы в момент забора крови наблюдалось повышение активности ОК более чем в 20 раз от контрольных значений.

Известно, что острое воспаление костей при туберкулезной инфекции, представленное их деструкцией и деструкцией прилежащих тканей, сопровождается интенсивным ремоделированием костей, которое диагностируется значительным повышением уровня ОК [6, 7]. В проводимом исследовании у больных III группы было зарегистрировано достоверное превышение уровня ОК от контрольных значений в 14 раз ($P < 0,001$), а относительно группы больных лепрой при наличии остеодеструктивных осложнений — на 10,4 нг/мл с достоверностью ($P < 0,05$).

До настоящего времени считается, что костное ремоделирование контролируется активностью ЩФ, которая при различных нозологических формах заболеваний может быть различной. Так, например, по данным ряда исследователей сориатический артрит с явлениями остеопороза, поддерживаемый воздействием провоспалительных цитокинов (TNF_α и $IL-1\beta$), сопровождался увеличением уровня ЩФ в сыворотке крови [8, 9]. Однако, Ю.В. Семиряд и В.Г. Родионов (2005) при данной патологии наблюдали значительное увеличение ЛФ при активности ЩФ в пределах контрольных значений и расценили это как преобладание катаболических процессов в результате потери костной ткани кальция и фосфора.

В данном наблюдении у больных лепрой с остеодеструктивными осложнениями и туберкулезом активность ЩФ не изменялась относительно контрольных значений ($67,4 \pm 2,6$ У/л, $68,4 \pm 5,02$ У/л и $68,4 \pm 8,6$ У/л соответственно). Тогда как у больных с ревматоидным артритом она повышалась в среднем на 14 У/л с достоверностью по Стьюденту $P < 0,05$.

Учитывая, недостаточную информативность динамики этого показателя у наблюдаемых больных и мнение некоторых онкологов в пользу низкой его специфичности и чувствительности в диагностике метастазов костей у онкологических больных, оценку о процессах ремоделирования осуществляли на основании определения активности костной фракции щелочной фосфатазы — остазы (ОС) [11].

У больных лепрой без остеодеструкции средний статистический уровень ОС ($30,5 \pm 1,17$ У/л) колебался в пределах контрольных значений ($39,6 \pm 8,6$ У/л). Однако в 22% случаев в этой группе регистрировали минимальные показатели (11 У/л). У всех больных с остеодеструктивными осложнениями отмечали снижение активности ОС, при этом для лепроматозного типа лепры характерно было более чем в 2 раза ($18,1 \pm 0,91$ У/л), а для туберкулоидного — в 1,6 раза ($22,7 \pm 1,13$ У/л). По частоте регистрации значений в I группе основной процент приходился на минимальный уровень этого маркера (78%), тогда как во II преобладали показатели, приближенные к контрольным (63%). Данная динамика ОС свидетельствует о торможении метаболических процессов в остеобластах, возможно за счет длительности специфического воспаления и хронического течения лепрозного процесса. Подобное мнение высказывал Балыбин Е.С. (2013) в отношении нейротрофических нарушений мягких тканей и кожи при данной патологии, связывая их со снижением репаративных процессов, возникающих в результате парадоксальной ситуации, которая обусловлена повышением уровня трийодтиронина (Т3) в крови при его дефиците в клетках дермы [12]. А так же 1998 г. S. Epstein была доказана корреляционная зависимость между уровнем концентрации остазы и скоростью формирования костей [13].



У больных РА, несмотря на повышение уровня ЩФ активность ОС не изменялась по отношению к контролю ($34,5 \pm 2,71$ U/л), тогда как при туберкулезном процессе в опорно-двигательной системе она увеличивалась ($46,4 \pm 1,41$ U/л) с малой достоверностью по Стьюденту ($P < 0,05$).

Одним из информативных маркеров развития остеодеструктивных осложнений является альфа 2 макроглобулин (α_2 –МГ), участвующего в регуляции активности протеолитических систем крови и тканей организма [14, 15]. У больных с РА отмечали статистически достоверное по всем проводимым критериям увеличение уровня α_2 –МГ в 1,6 раза от контрольных значений ($4000 \pm 38,91$ мг/мл и $2410,01 \pm 23,51$ мг/мл соответственно, при $P < 0,001$), при этом минимальные значения не превышали показателей группы здоровых лиц. Для туберкулезного процесса так же было характерно повышение активности α_2 –МГ в 1,2 раза ($2950 \pm 46,40$ мг/мл, при $P < 0,001$), однако в 18,5% случаев регистрировались значения, которые в 1,6 раза были меньше (984 мг/мл), чем минимальные показатели контроля, свидетельствующие о депрессии протеолитических систем.

Подобная динамика активности α_2 –МГ наблюдалась и у больных лепрой, поэтому II группа была разделена на две подгруппы: Па – пациенты со специфическим полиневритом без инвалидизирующих осложнений; Пб – пациенты со специфическим полиневритом, осложненным трофическими язвами. Анализ результатов данного исследования показал, острофазный ответ α_2 –МГ у больных Па повышался в 1,5 раза от контрольных значений ($3124 \pm 19,13$ мг/мл и $2410,01 \pm 23,51$ мг/мл), а во Пб снижался в 2,8 раз ($833,3 \pm 17,54$ мг/мл). У больных с остеодеструктивными явлениями максимальные значения концентрации этого гликопротеина снижались более чем в 10 раз от группы контроля ($204,6 \pm 22,66$ мг/мл). При этом по частоте колебаний уровня α_2 –МГ в I группе превалировали (62,9%) минимальные значения (90 мг/мл) над максимальными (320 мг/мл), а во II – диапазон был в равных соотношениях – 42,9% и 57,1% (940 мг/мл и 3840 мг/мл).

Хотелось бы отметить, что О.В. Дегтярев (2007) в процессе проведения мониторинга титра антител к микобактерии лепры как при обострении так и в период регресса лепрозного процесса отмечал снижением уровня этого белка в сыворотке крови до 90 мг/л у больных с тяжелыми остеодеструктивными осложнениями на фоне высоких титр антител [16].

Выводы. Таким образом, повышение уровней ЛФ ≥ 2000 нг/мл и ОК ≥ 55 при снижении активности ОС более чем 30 U/л и α_2 –МГ более чем 500 мг/мл в сыворотке крови у пациентов симптоматикой патологии опорно-двигательного аппарата дает основание констатировать наличие остеодеструктивных нарушений. Данный биохимический тест можно рекомендовать в практическое здравоохранение с целью раннего выявления нарушений со стороны костной ткани.

Литература

1. Muruganand D. Mycobacterium leprae infection and serum lactoferrin levels. [Text] / Muruganand D., Ebenezer D. // Lepr. Rev. – 2004. – Vol. 75. – P. 282-288.
2. Гусева, В.Н. Способ определения активности туберкулезного спондилита /Гусева В.Н., Керко О.В., Новикова Н.С. и соавт.// патент РФ № 2308723. 25.06.2004, опубликован 20.10.2007, Бюл. № 29.
3. Hayashida K. Oral administration of lactoferrin inhibits inflammation and nociception in rat adjuvant-induced arthritis. [Text] / Hayashida K., Kaneko T., Takeuchi T., Shimizu H., Ando K., Harada E. // J. Vet. Med. Sci. – 2004. – Vol. 66. – P. 149-154.
4. Баженов, А. Н. Ревматоидный артрит и остеопороз / Баженов, А. Н, Трусов В. В. // Клин. мед. – 1998. – № 7. – С. 15-20.
5. Celiker R. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: effect of disease activity. [Text] / Celiker R., Gokce-Kutsal Y., Cindas A., et al // Clin. Rheum. – 1995. – Vol. 14(4). – P. 429-433.
6. Ning R.D. The effect of Staphylococcus aureus on apoptosis of cultured human osteoblasts. [Text] / Ning R.D., Zhang X.L., Li Q.T., Guo X.K. // Orthop Surg. – 2011. – Vol. 14. – P. 199-204.
7. Rani S. Role of TNF alpha and PLF in bone remodeling in a rat model of repetitive reaching and grasping. [Text] / Rani S., Barbe M.F., Barr A.E., Litvin J. // J Cell Physiol. – 2010. – Vol. 225.(1). – P. 152-167.
8. Лукина Г.В. Двойное слепое исследование эффективности антител к интерферону- γ и фактору некроза опухоли- α при ревматоидном артрите (промежуточные результаты) /Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Скуркович С.В., и соавт. // Тер. арх. – 2001. – № 5. – С. 12-15
9. Чернышов П.В. Полипептидный цитокин – фактор некроза пухлин α TNF тайого розчинни рецептори (TNF-R55; TNF-R75 при псоріфізі/ Чернышов П.В., Водянин М.А., Колязенько К.В.// Укр. журн. дерматол.венерол. и косметол. – 2002– № 2(5). – С. 19-21.
10. Семиряд Ю.В. Диагностика и терапия остеодеструктивных изменений у больных артропатическим псориазом / Семиряд Ю.В., Родионов В.Г. // Укр. журн. дерматол.венерол. и косметол. – 2005. – № 1(3). – С. 11-15.
11. Насонов Е.Л., Ревматоидный артрит терапевтические перспективы / Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. // Врач. – 1999. – № 5. – С. 7-10.
12. Балыбин Е.С. Продукция некоторых гормонов системы гипофиз – кора надпочечников больных лепрой в зависимости от возраста / Балыбин Е.С. //Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию института и 90-летию противолепрозной службы страны. – Астрахань, 2013. – С. 39-58



13. Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodeling: assessment of bone turnover [Text] / Epstein S. // *Endocrine Reviews*. – 1998. – Vol. 9 – P. 437-448.

14. Зорина В.Н. Альфа-2-макроглобулин, его комплексы с IgG и некоторые факторы гуморального иммунитета при ревматоидном артрите / Зорина В.Н., Трофименко Н.А., Архипова С.В. и др. // *Научно-практ. ревматология*. – 2006. – № 1. – С. 22-27.

15. Tchetverikov I. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis.[Text] / Tchetverikov I., L. R. Lard, J. DeGroot et al. // *Ann Rheum Dis*. – 2003. – Vol. 62. – P. 1094-1099

16. Дегтярев О.В. Связанный с беременностью альфа-2-макроглобулин как показатель хронизации специфического лепрозного процесса // *Вестн. дерматол.* – 2007. – № 1. – С. 28-32.

ALGORITHMS FOR DIAGNOSIS OSTEITIS DESTRUCTIVE PROCESSES IN THE CRONIC FORM OF MYCOBACTERIAL INFECTION

U.A. SAZYKINA¹
E.N. LAZAREVA²

¹⁾ *Research Institute for the study of leprosy, Astrakhan*

²⁾ *Astrakhan State Medical Academy*

e-mal: elniklazareva@yandex.ru

Studying the dynamics of proteins involved in the processes of bone remodeling will help to diagnose destructive disorders of the musculoskeletal system in infectious diseases chronic course of mycobacterial etiology. Increased levels of lactoferrin over 2000 ng/mL, and osteocalcin over 55 ng/L with a decrease in activity of ostaza more than 30 U/l and alpha 2-macroglobulin more than 500mg/ml in the serum of patients symptomatic pathology of the musculoskeletal system provides a basis to ascertain the presence of osteitis destructive processes.

Keywords: osteitis destructive processes, leprosy, rheumatoid arthritis, tuberculosis, lactoferrin, osteocalcin, ostaza, alpha 2 – macroglobulin.



КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗА ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Ю.А. ХОЩЕНКО^{1,3}
Т.И. МАЛЫХИНА²
О.А. ГОНЧАРЕНКО²
В.В. ФЕНТИСОВ^{1,2}

¹⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет

²⁾ Противотуберкулёзный диспансер, г. Белгород

³⁾ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа

e-mail: lihuss@yandex.ru

В работе представлены клинические особенности течения туберкулёза почек у больных пожилого и старческого возраста (61 больной) в сравнении с туберкулезом почек у больных молодого и среднего возраста на территории Белгородской области с 1995 по 2013 годы. По данным исследования установлено преобладание местных симптомов над общими, высокий процент двустороннего поражения почек (46,4%) и преобладание дефицита веса (68,8%) в группе пожилых больных. Также отмечено, что у пациентов пожилого и старческого возраста в 2,5 раза реже обнаруживают микобактерии туберкулёза в моче.

Ключевые слова: туберкулёз почек, клинические особенности, пожилой и старческий возраст.

Введение. Увеличение продолжительности жизни и доли пожилых людей в обществе неуклонно ведет к увеличению числа хронических заболеваний [3, 7]. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России остаётся напряженной, несмотря на достигнутую в последние годы стабилизацию основных эпидемиологических показателей [5, 6]. Туберкулёз почек (ТП) занимает первое место в структуре внелёгочного туберкулёза в странах с высоким уровнем заболеваемости и на третьем месте – в странах благополучных по туберкулёзу [1, 9]. В свете этого туберкулез как хроническое социально-значимое заболевание приобретает особую важность у лиц пожилого и старческого возраста. Проблема выявления туберкулёза, в том числе внелёгочной локализации, у пожилых больных обусловлена особенностями физиологических и патофизиологических процессов [4, 7, 11]. По данным различных авторов туберкулез почек у пациентов данной возрастной группы выявляется в виде деструктивных форм, что не может не настораживать [2, 6, 8, 10].

Цель исследования. Изучить особенности клинического течения туберкулёза почек у больных пожилого и старческого возраста в Белгородской области.

Материалы и методы. В исследование участвовали 220 больных туберкулезом мочевой системы, проходивших лечение в Белгородском областном противотуберкулёзном диспансере в период 1995-2013 гг. Среди них больные ТП пожилого и старческого возраста (основная группа) и больные ТП молодого и среднего возраста (группа сравнения). Такое деление позволило провести сравнительную оценку клинических особенностей среди указанных категорий больных.

При обследовании больных был изучен анамнез, использовались клинические, рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические, лабораторные методы диагностики, включающие определение микобактерий туберкулёза (МБТ) в моче методами простой бактериоскопии, люминесцентной микроскопии и посева. Клинический диагноз, стадия инфекционного процесса, осложнения утверждались центральной врачебной контрольной комиссией в соответствии с приказом №109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации» от 21.03.2003.

Статистическая обработка данных проводилась методом описательной и вариационной статистики при помощи пакета прикладных программ Excel и Statistica 6.0. Данные представлены как среднее $M \pm m$, где M – среднее значение, m средняя ошибка среднего.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди исследуемых в основной группе достоверных гендерных различий не получено, мужчин было 29, женщин – 32. Средний возраст в данной группе – $66,28 \pm 5,36$ лет. В группе сравнения преобладали мужчины. Их было 99 человек, тогда как женщин 60 человек. Средний возраст составил $44,37 \pm 11,25$ года (табл. 1).

Больных страдающих ТП молодого и среднего возраста было в 2,6 раза больше, чем больных ТП пожилого и старческого возраста.

Полученные результаты оценки основных клинических синдромов/симптомов, имели характерные особенности для данной патологии: боли в поясничной области (тупая, ноющая), дизурия, интоксикация, лихорадка и дефицит веса. Данные исследования представлены на диаграмме (рис. 1).



Таблица 1

Половая и возрастная структура больных

	Группы больных	Всего больных	Пол				Возраст в годах, М±m
			Мужчины		Женщины		
			Абс.	%	Абс.	%	
1	ТП у больных пожилого и старческого возраста (основная группа)	61	29	13,2	32	14,5	66,28±5,36
2	ТП у больных молодого и среднего возраста (группа сравнения)	159	99	45,0	60	27,3	44,37±11,25
3	ВСЕГО	220	128	58,2	92	41,8	

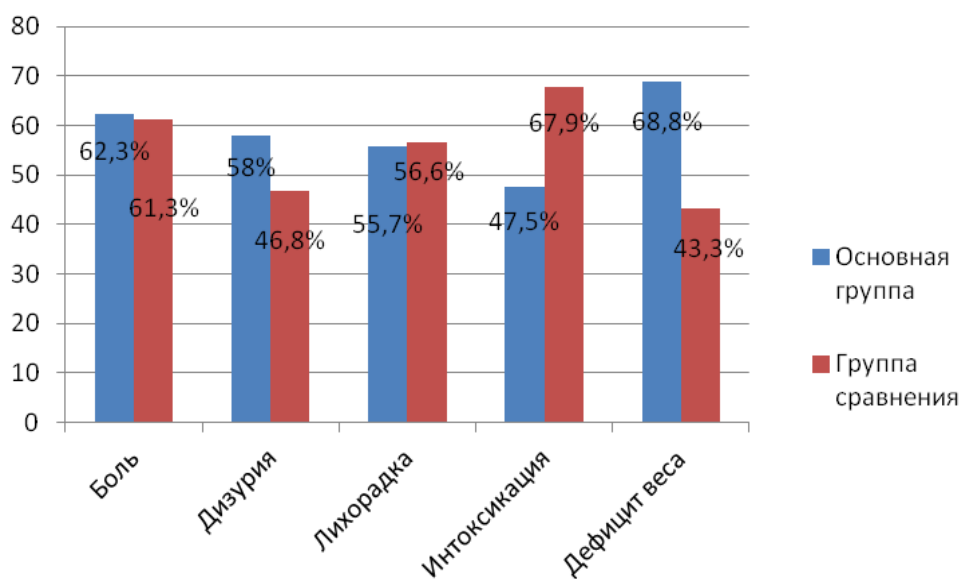


Рис. 1. Частота проявления ведущих клинических симптомов и синдромов при туберкулезе почек у больных разных возрастных групп

Клиническая картина ТП у больных пожилого и старческого возраста во многом характеризовалась преобладанием местных симптомов над общими. Самочувствие больных, как правило, не страдало даже при двустороннем поражении почек. При сравнении обеих групп по критерию боли в поясничной области, а также дизурия и лихорадка достоверных различий не выявлено. Тогда как при сравнении симптомов интоксикации и дефицита веса выявлены статистически значимые различия. Симптомы интоксикации преобладали у больных ТП молодого и среднего возраста (67,9%), в сравнении с больными ТП пожилого и старческого возраста (47,5%). Дефицит веса больше выражен в основной группе (68,8%), чем в группе сравнения (43,3%). Выявленная в 58,0% случаев частота дизурии у пациентов основной группы, кроме туберкулеза органов мочевой системы, сочетается с симптомами нижних мочевых путей, требующих фармакологической коррекции. Высокая частота дизурии в группе сравнения (91,8%) во многом следствие неспецифического пиелонефрита и цистита, который сопровождает нефротуберкулёз до 67,7% случаев [9].

Обнаружение в моче МБТ является неопровержимым доказательством нефротуберкулёза. Современные антибактериальные препараты и так называемое, периодическое бактериовыделение при нефротуберкулёзе усложняют сбор доказательной базы для утверждения диагноза.

В проведенном исследовании большая часть 124 (56,4%) больных из 220 человек (табл. 2), выделяли микобактерии туберкулёза (МБТ+).

Больных из группы сравнения с МБТ+ насчитывалось в 2,5 раза больше, чем пациентов основной группы. При анализе бактериовыделения в зависимости от гендерных различий наблюдалась следующие особенности: в основной группе 17 (48,6%) мужчин бактериовыделителей было в 3 раза меньше, по сравнению с мужчинами группы сравнения – 55 человек (61,8%). Женщин из основной группы было 18 человек (51,4%), что почти в 2 раза меньше, чем женщин группы сравнения 34 (38,2%). В основной группе бактериовыделителей мужчин и женщин было примерно поровну, тогда как в группе сравнения достоверно преобладали мужчины (61,8%) над женщинами (38,2%).



Таблица 2

Распределение больных по группам с выделением МБТ

	Группы больных	Кол-во больных с МБТ + (n=124)	Пол			
			Мужчины		Женщины	
			Абс.	%	Абс.	%
1	ТП у больных пожилого и старческого возраста (основная группа)	35 (28,2%)	17	48,6	18	51,4
2	ТП у больных молодого и среднего возраста (группа сравнения)	89 (71,8%)	55	61,8	34	38,2

Кроме того, нами проанализировано 26 (11,8%) случаев ТП у больных в сочетании с туберкулёзом лёгких. Среди наблюдаемых больных очаговый туберкулёз легких выявлен у 10 (4,5%) человек, диссеминированный у 3 (1,4%), в том числе в фазе распада с бактериовыделением у 1 больного, инфильтративный туберкулёз у 12 (5,5%) больных и у 1 (0,5%) больного ТП – туберкулома верхней доли правого лёгкого.

Все пациенты с односторонним туберкулёзом паренхимы почки выявлены при обследовании групп туберкулёзных контактов. Поэтому следует уделять особое внимание при обследовании групп туберкулёзных контактов, на предмет раннего выявления среди них туберкулеза паренхимы почек.

Анализируя частоту туберкулёзного поражения почек, выяснено что, в структуре преобладает туберкулёзный папиллит у больных молодого и среднего возраста (группа сравнения), как при одностороннем (45%), так и при двустороннем поражении (60%).

Основная группа пациентов в 46,4% случаев представлена двусторонним туберкулёзным папиллитом, тогда как при одностороннем поражении на папиллит приходится в 2,5 раза меньше больных. Частота выявления деструктивных форм туберкулёза почек в основной группе остается не высокой. Кавернозный туберкулёз почки у больных пожилого и старческого возраста при одностороннем поражении составляет 8%, это почти в 4 раза больше чем двусторонний туберкулёз почек, у больных этой же группы и в 3 раза меньше, чем односторонний кавернозный туберкулёз почек в группе сравнения.

Заключение. Установлено, что в Белгородской области за период 1995-2013 гг. в структуре заболеваемости туберкулёзом почек доля представителей пожилого и старческого возраста составила 38,4%. Большинство больных туберкулёзом почек в пожилом и старческом возрасте (46,4%) имели двусторонний туберкулёзный папиллит. При этом отмечалась скрытое, замаскированное клиническое течение болезни скрытое и замаскированное, что затрудняло раннюю диагностику. У лиц пожилого и старческого возраста при туберкулёзе почек чаще (68,8%) развивался дефицит веса, чем в группе сравнения (43,3%). Микобактерии туберкулёза в моче пациентов пожилого и старческого возраста выявлялись в 2,5 раза реже, чем у лиц молодого и среднего возраста.

Литература

1. Кульчавеня Е.В. Избранные вопросы фтизиоурологии / Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов. – Новосибирск: Наука, 2010. – 142 с., [0,25] л.
2. Нерсесян А.А. Особенности клинического течения, диагностики и лечения мочевого туберкулеза: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2007.
3. Прощаев К.И. Медико-социальные проблемы геронтологии и гериатрии: осведомленность населения и медицинских работников./К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий и др. // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, № 1. – С. 160-164.
4. Ткачук В.Н., Ягафарова Р.К., Аль-Шукри С.Х. Туберкулез мочеполовой системы. – СПб, 2004.
5. Шилова М. В. «Туберкулез в России в 2009 году» / М.В. Шилова. – М., 2010. – 192 с.
6. Шилова М.В. Распространенность туберкулеза в Российской Федерации и в мире / М.В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 1. – № 3. – С. 5-10.
7. Шиповалова М.А., Туберкуле легких у лиц пожилого и старческого возраста на этапе стационарного ведения больных / М.А. Шиповалова, В.П. Свистунова, М.В. Малкова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 19-22.
8. Туберкулез почек, мочеточников и мочевого пузыря // Внепочечный туберкулез / под ред. проф. Васильева А.В. – СПб, 2000. – 276-289.
9. Kulchavenya E. Some aspects of Urogenital Tuberculosis / E. Kulchavenya // Int. J. Nephrol. Urol. – 2010. – Vol. 2 (2). – P. 351-360.



10. McAleer S.J., Johnson C.W., Johnson W.D. Genitourinary Tuberculosis. // Campbell-Walsh urology. -9th ed./editor-in-chief Wein A.J.; editors. Kavoussi L.R., Novick A.C., Partin A.W., Peters C.A. Philadelphia: Saunders W.B. 2007: 436-447.

11. Muttarak M. Tuberculosis of the genitourinary tract: imaging features with pathological correlation/M. Muttarak, W.N. ChiangMai, B. Lojanapiwat // Singapore Med. J. – 2005. – Vol. 46 (10). – P. 568-574.

CLINICAL FEATURES RENAL TUBERCULOSIS IN ELDERLY AND SENILE

U.A. HOSCHENKO^{1,3}

T.I. MALIHINA²

O.A. GONCHARENCO²

V.V. FENTISOV²

*1) Belgorod National
Research University*

2) Belgorod Tuberculosis Dispensary

*3) Regional clinical hospital
of Prelate Ioasafa*

e-mail: lihuss@yandex.ru

This paper presents the clinical characteristics of the course of renal tuberculosis in elderly and senile age (61 patients) in comparison with renal tuberculosis in patients young and middle-aged in the Belgorod region from 1995 to 2013. According to the study found the prevalence of local symptoms on common, a high percentage of bilateral renal disease (46.4%) and the prevalence of underweight (68.8%) in the group of elderly patients. Just noted that patients elderly is 2.5 times less likely to detect Mycobacterium tuberculosis in urine.

Keywords: tuberculosis, kidney, clinical features, elderly age.



УДК 616.12-007.2-053.1-053.2-089-07

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

М.А. ГОНЧАРЬ*Харьковский национальный
медицинский университет**e-mail: mag_111@rambler.ru*

Проанализированы данные клинико-инструментального и биохимического исследования 168 детей школьного возраста в отдаленные сроки после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Предложено выделение функциональных классов сердечно-сосудистой системы пациентов в качестве дополнительного критерия оценки состояния здоровья. Доказано, что последовательный анализ важнейших показателей функционирования сердца после кардиохирургической коррекции, проведенный с использованием специально разработанной Шкалы, позволит усовершенствовать и объективизировать длительное динамическое наблюдение и реабилитацию данной категории пациентов.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, оперативная коррекция, функциональный класс.

Достижения мировой кардиохирургии в лечении врожденных пороков сердца (ВПС) обуславливают устойчивую тенденцию к увеличению численности пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство в детском возрасте. Прооперированные дети и подростки по мере взросления формируют «grown-up congenital heart disease», или GUCH, особый контингент пациентов, который на протяжении многих лет, а иногда всей жизни нуждается в наблюдении и квалифицированной помощи специалистов с целью как можно более полного восстановления и сохранения здоровья [1, 2, 3, 4, 5].

Актуальность создания современной концепции реабилитационной помощи пациентам с ВПС подчеркивают эксперты American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Heart Association (AHA), British Cardiovascular Society, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, National Audit for Cardiac Rehabilitation, известные специалисты России, Белорусии, Украины [1, 4, 6, 7]. Необходимость разработки медицинских аспектов лечения, физической, психологической и социальной реабилитации GUCH-пациентов подтверждают данные АНА о развитии у 25–40% из них тяжелых кардиальных нарушений в отдаленном послеоперационном периоде, что требует мультидисциплинарного подхода к мониторингу состояния здоровья, реабилитации или повторных хирургических вмешательств [1, 3, 8, 9]. С учетом того, что социально-экономический эффект восстанавливающих программ у таких пациентов является отсроченным и может проявиться только через годы, когда прооперированные дети станут взрослыми членами общества, обсуждается целесообразность выработки стратегического подхода и создания специализированных национальных и международных GUCH-центров [1, 5, 10].

Совершенствование диспансерного наблюдения и реабилитации GUCH-пациентов возможно при условии объективной и всесторонней оценки состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), что предопределяет возможность своевременной коррекции выявленных нарушений и профилактики развития или прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН).

С целью усовершенствования динамического наблюдения взрослых больных с ХСН общепризнано определение функциональных классов NYHA, характеризующих способность пациентов к выполнению физической нагрузки. В «Национальных клинических рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов» выделяют 4 функциональных класса состояния ССС, позволяющих прогнозировать способность сердца и сосудов к функционированию на нормальном или сниженном уровне [7, 11]. Известная классификация ХСН Стражеско-Василенко и классификация NYHA с определением функциональных классов дополняют друг друга, ибо стадия болезни и функциональный класс могут не быть идентичными [2, 6].

Исследования и поиск в данном направлении продолжаются; для совершенствования оценки состояния больных с патологией сердца разработана «Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН» В.Ю.Мареева, предложен способ установления корреляций между основными клиническими характеристиками диастолической и систолической СН и функциональным классом NYHA [7, 11]. Для более точной оценки клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы в национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) предложена Российская шкала оценки клинического состояния [7].

Общепринятой классификации ХСН в педиатрии нет. В детской кардиологии используют классификации, предложенные Н.А. Белоконов, 1987; Ross R.D., 1987; А.С. Шарыкиным, 2005; для детей старшего возраста применяют классификацию В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско, 1935 [7, 12, 13].

Аналог классификации NYHA с определением функциональных классов для пациентов детского возраста еще не разработан. Этот вопрос требует своего решения, поскольку объективная оценка морфологического и функционального состояния сердца, выявление доклинических проявлений ХСН чрезвычайно актуальны, в том числе для прооперированных в раннем детстве пациентов с врожденными пороками сердца.

Осуществляя наблюдение за данной группой детей на протяжении ряда лет, мы сделали вывод о высокой вероятности развития у части из них миокардиальной дисфункции, ремоделирования сердца, ХСН, что в конечном итоге может привести к неудовлетворительному состоянию здоровья, инвалидизации, ухудшению качества жизни [8]. Отсутствие качественного и продолжительного профессионального мониторинга за состоянием здоровья детей и подростков ухудшает прогноз относительно его полного восстановления и удовлетворительного качества жизни во взрослом возрасте, то есть является значимой медико-социальной проблемой [1, 8, 14, 15].

Общепринятые ныне методы диспансерного наблюдения и реабилитации пациентов после хирургической коррекции ВПС могут быть существенно улучшены и индивидуализированы при условии создания подхода или системы, обобщающей все характеристики прооперированного сердца, воссоздающей его объективный и полный морфофункциональный портрет. Врач должен иметь возможность качественно и последовательно анализировать не отдельные клиническо-инструментальные симптомы, но всю совокупность специфических изменений, обусловленных анатомией и патофизиологией конкретного ВПС, характером и обширностью кардиохирургической коррекции. Крайне важно учитывать наличие резидуальных или остаточных послеоперационных изменений, осложнений, состояние сократительного миокарда, проводящей системы сердца, уровень маркеров бессимптомной сердечной недостаточности, деструкции кардиомиоцитов и т.д. [3, 16, 17]. Вопросы внедрения эффективной практической программы диспансерного наблюдения и реабилитации для детей с ВПС актуальны и требуют своего решения.

Целью нашего исследования явилось совершенствование эффективности диспансерного наблюдения и индивидуальной реабилитации детей в отдаленном периоде после оперативной коррекции врожденных пороков сердца на основании определения функциональных классов состояния сердечно-сосудистой системы как дополнительного критерия объективной интегральной оценки здоровья пациента.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач обследовано 168 детей, находившихся под наблюдением в Областном детском кардиологическом центре г.Харькова в отдаленные сроки после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. Проведено клиническо-инструментальное исследование (ЭКГ на аппарате «Bioset 6000» (Германия)); доплерэхокардиография (ДЭХОКГ) на ультразвуковом аппарате «AU 3 Partner» фирмы « Esaote Biomedika » (Италия); велоэргометрия (ВЭМ) с использованием диагностической системы «CardioLab 2000» (ХАИ-МЕДИКА, Украина); иммуноферментным методом определялась плазменная концентрация уровня мозгового натрийуретического пропептида (проМНУП) как маркера бессимптомной сердечной недостаточности «Biomedika» (Германия) и тропонина I («DAI», США).

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием статистического пакета «STATISTICA 6,0». Учитывались непараметрические критерии Манна-Уитни (U) и Пирсона (χ^2) с учетом особенностей распределения, отличавшегося от нормального для подавляющего большинства параметров. Результаты были представлены как Me (LQ; UQ), где Me – медиана признака, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль. В основу распределения на функциональные классы были заложены данные дискриминантного анализа и многомерного регрессионного анализа, позволившие определить наиболее информативные показатели с последующей оценкой каждого из них в баллах. Кластерный анализ как метод многомерной статистики использовался для естественного распределения показателей на непересекающиеся классы.

Результаты и их обсуждение. Исследовано и проанализировано состояние сердечно-сосудистой системы у 168 детей в возрасте $8,98 \pm 2,05$ лет, находившихся под наблюдением в Областном детском кардиологическом центре г.Харькова в отдаленные сроки после хирургической коррекции врожденных пороков сердца (послеоперационный катамнез $6,92 \pm 0,76$ лет). Оперативное лечение было проведено по поводу ВПС с гиперволемией малого круга кровообращения (МКК) у 61,2% обследованных, ВПС с обеднением МКК у 27,5%, ВПС с неизменным кровотоком в сосудах легких у 11,2%.

В результате проведенного кластерного анализа установлено достоверное естественное распределение плазменной концентрации проМНУП у обследованных на 4 группы (кластера): Me₁=0,349 (LQ=0,33; UQ=0,42); Me₂=0,559 (LQ=0,51; UQ=0,62); Me₃=0,785 (LQ=0,76; UQ=0,83); Me₄=1,39 (LQ=1,27; UQ=1,51) пмоль/мл. Существенно, что при таком распределении показатели не пересека-



лись не только на уровне интерквартильного размаха, но и минимального и максимального значений как показателей размаха выборки.

В дальнейшем для выяснения морфологических и функциональных особенностей ССС пациентов, отнесенных к различным кластерам по показателям плазменной концентрации проМНУП, был проведен анализ клиничко-лабораторных данных с использованием статистического аппарата множественной регрессии. Последнее позволило установить взаимосвязи между несколькими независимыми переменными, характеризующими состояние сердечно-сосудистой системы, и значением проМНУП. Результаты проведенных расчетов свидетельствовали о наличии достоверной ($p < 0,00043$), высокой силы ($R = +0,90474393$, где R -коэффициент множественной корреляции) взаимосвязи между отобранными показателями и уровнем проМНУП.

Полученные результаты стали основанием для распределения пациентов на функциональные классы состояния сердечно-сосудистой системы с учетом гемодинамической группы ВПС, наличия резидуальной послеоперационной патологии, выраженности ремоделирования миокарда, функционального состояния сердца, клинических проявлений сердечной недостаточности, а также результатов исследования уровня тропонина I как маркера деструкции кардиомиоцитов и проМНУП в качестве диагностического критерия доклинической сердечной недостаточности и эффективности проводимой терапии.

Отобранные информативные показатели были сгруппированы в «Шкалу оценки состояния ССС пациента, прооперированного по поводу врожденного порока сердца» с последующей оценкой каждого из них в баллах. Использовали принцип увеличения количества баллов от «нормы» – 0, до «минимальных» – 1, «умеренных» – 2, «выраженных» – 3 балла изменений); все полученные баллы в последующем суммировали.

Общая сумма баллов для пациентов различных функциональных классов ССС составила: 1 ФК=0-5 баллов, 2 ФК= 6-10 баллов, 3 ФК=11-15 баллов, 4 ФК=16-25 баллов.

При дальнейшем анализе состояния ССС пациентов, отнесенных к разным функциональным классам в результате оценки при помощи приведенной выше Шкалы, выявлено достоверное увеличение частоты систолической миокардиальной дисфункции от 28,1% у прооперированных 2 ФК до 62,5% у обследованных 4ФК; частота выявления диастолической дисфункции миокарда ЛЖ увеличилась от 10,3% в 1 ФК до 56,3% в 4 ФК соответственно ($p < 0,05$).

Установлены достоверные различия между показателями, характеризующими насосную функцию ЛЖ ($p < 0,05$), конечно-диастолическим объемом (КДО) ЛЖ ($p < 0,05$), а также относительной толщиной стенок ЛЖ ($p < 0,05$), индексом массы миокарда ($p < 0,05$), индексом сферичности левого предсердия ($p < 0,05$) и индексом Te_1 ($p < 0,05$) у прооперированных пациентов, отнесенным к разным функциональным классам состояния сердечно-сосудистой системы.

Разработанная «Шкала оценки состояния ССС пациента, прооперированного по поводу врожденного порока сердца» представлена в таблице.

Таблица

Шкала оценки функционального состояния сердечно – сосудистой системы пациента, прооперированного по поводу врожденного порока сердца

Показатели	Количество баллов			
	0	1	2	3
Одышка	нет	при физ. нагрузке	в покое	выражена в покое
Тахикардия	нет	при физ. нагрузке	в покое	выражена в покое
Аритмия сердечной деятельности	нет; неполная БПНПГ	БПНПГ, АВ-бл. I ст., единичные на- джелуд. ЭС	БЛНПГ, АВ-блокада II ст., групповые на- джелуд. ЭС	АВ-блокада III ст.; желудочк. ЭС, эпи- зоды ПТ, СССУ
1	2	3	4	5
Решунтирование септальных дефектов, реканализация ОАП, мм	нет	1 мм	2 мм	> 2 мм
Клапанная регургитация *	нет	1 ст.	2 ст.	3 ст.
Среднее давление в ЛА, мм рт.ст.	≤ 25	25 – 35	36 – 50	> 50
Градиент давления ЛА / ПЖ, мм рт.ст.	≤ 10	11 – 30	31 – 50	> 50
Градиент давления ЛЖ / Ао, мм рт.ст.	≤ 10	11 – 30	31 – 50	> 50



Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Градиент давления в нисходящей Ао, мм рт.ст.	≤ 20	21 – 30	31 – 50	> 50
Ассинергия сокращений миокарда ЛЖ	нет	есть	умеренная	выраженная
Нарушения движения МЖП (тип)	нет	есть	неопределенный	парадоксальный
Ремоделирование миокарда желудочков (тип)	нет	гипертрофия миокарда без ремоделирования	концентрический тип	эксцентрический тип
ФВ ЛЖ, %	61 – 74	≥ 75	51 – 60	≤ 50
Диастолическая дисфункция ЛЖ (тип)	нет	замедленной релаксации	псевдо- нормализации	рестриктивный
Диастолическая дисфункция ПЖ (тип)	нет	замедленной релаксации	псевдо- нормализации	рестриктивный
Толерантность к ДФН	норма	выполняет 3 ст **	выполняет 2 ст	выполняет 1 ст
Тропонин I, нг / мл	0 – 0,5	0,51 – 0,99	1,0 – 2,0	>2,0
ПроМНУП, пмоль/мл	0,365±0,058	0,573±0,061	0,828±0,104	1,395±0,169

Примечание: * – при наличии регургитации на нескольких клапанах каждый оценивается отдельно, затем баллы суммируются; ** – время восстановления ЧСС после дозированной физической нагрузки превышает 3 мин; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЛА – легочная артерия; Ао – аорта; ПЖ – правый желудочек; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ЭС – экстрасистолия; ПТ – пароксизмальная тахикардия; СССУ – синдром слабости синусового узла; ДФН – дозированная физическая нагрузка.

При анализе корреляционных связей между основными клиническими характеристиками пациентов, показателями, характеризующими диастолическую и систолическую функции ЛЖ, и функциональными классами установлены значимые связи между ФК и частотой дыхания ($r=+0,65$), ФК и ЧСС ($r=+0,39$), ФК и КДО ЛЖ ($r=+0,33$), ФК и средним давлением в легочной артерии ($r=+0,68$), ФК и размером резидуальных сегментальных дефектов ($r=+0,41$), а также обратная корреляционная связь между ФК и фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,32$). Установлены значимые связи между ФК и концентрацией проМНУП ($r=+0,39$); ФК и концентрацией тропонина I ($r=+0,46$).

Вышеизложенное обосновывает возможность и целесообразность определения функциональных классов состояния сердечно-сосудистой системы у детей после кардиохирургической коррекции ВПС в качестве дополнительного информативного критерия состояния ССС с целью объективизации ее состояния.

Далее приводим пример использования предлагаемого метода в процессе длительного диспансерного наблюдения и индивидуальной реабилитации прооперированного пациента.

Пациентка Юлия Б., 6 лет, поступила на обследование в Областной детский кардиологический центр (ОДКЦ) г.Харькова через 10 месяцев после кардиохирургической коррекции ВПС: двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка (ДОМС от ПЖ), дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), клапанного стеноза легочной артерии. Была проведена радикальная коррекция комбинированного порока сердца с искусственным кровообращением, результат операции удовлетворительный. Через 3 месяца после операции был диагностирован инфекционный эндокардит, по поводу чего пациентка лечилась в специализированном отделении кардиохирургической клиники. Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога и педиатра по месту жительства с рекомендациями по дальнейшему лечению. В течение 1 месяца курс лечения был завершен, девочка чувствовала себя удовлетворительно.

При поступлении в ОДКЦ через 10 мес после оперативной коррекции состояние средней тяжести, жалобы на повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке. Кожные покровы бледные, телосложение астеническое, физическое развитие дисгармоничное по показателям веса (рост 117 см, вес 20 кг). ЧД 24 в 1 мин, ЧСС 76 в 1 мин, АД 108/65 мм рт ст. Дыхание в легких везикулярное. При осмотре предсердечной области верхушечный толчок усилен, границы относительной сердечной тупости расширены влево до 2,0 см от среднеключичной линии. Тоны сердца ритмичны, грубый систолический шум в 3-4 межреберье слева от грудины, нежный диастолический и короткий систолический шум в проекции клапана легочной артерии. Живот мягкий, безболезненный, печень до 1,0 см ниже края реберной дуги. Физиологические отправления в норме. Клинические анализы крови, мочи в норме.



ЭКГ: Ритм синусовый, вольтаж сохранен, полная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии ПЖ, нарушение процессов реполяризации миокарда. Холтеровское мониторирование ЭКГ: редкие суправентрикулярные экстрасистолы.

Заключение ДЭХОКГ: состояние после коррекции комбинированного ВПС; лоцируется высококозогенный участок в верхней трети межжелудочковой перегородки (МЖП), решунтирование дефекта межжелудочковой перегородки (диаметр 1,0 мм, сброс лево-правый, градиент давления ЛЖ/ПЖ=72 мм рт ст). Полость левого желудочка незначительно расширена (конечно-диастолический размер ЛЖ=41мм), толщина задней стенки ЛЖ=7,6 мм, толщина МЖП=7,2 мм, асинергия сокращений стенок ЛЖ, парадоксальное движение МЖП. ФВ ЛЖ=58%. Нарушение диастолической функции ЛЖ по типу замедленного расслабления. Расширение полости правого желудочка (ПЖ=24,3 мм) с гипертрофией стенки (ЗСпж=6,2 мм). Градиент давления ПЖ/ЛА= 12 мм рт ст. Недостаточность клапана легочной артерии 1 ст. Среднее давление в ЛА=19 мм рт ст. Трикуспидальная недостаточность 1 ст. Нарушение диастолической функции ПЖ по типу замедленного расслабления.

Толерантность к физической нагрузке снижена, жалобы на одышку и усталость появляются после прохождения 200-300 м по горизонтальной поверхности или подъема по лестнице на 2-ой этаж. Биохимическое исследование крови (СРБ, сиаловые кислоты, гаптоглобин, протеинограмма, печеночные пробы, коагулограмма) в пределах нормы. Плазменная концентрация тропонина I в норме, проМНУП=0,828 пмоль/мл.

Диагноз: Комбинированный врожденный порок сердца (ДОМС от ПЖ, ДМЖП, клапанный стеноз ЛА), состояние после радикальной кардиохирургической коррекции. Решунтирование ДМЖП. Недостаточность клапана легочной артерии 1 ст. СН 1.

Сумма баллов по «Шкале оценки состояния ССС пациента, прооперированного по поводу врожденного порока сердца» (с учетом одышки и тахикардии при физической нагрузке, нарушений проведения импульса по данным ЭКГ, наличия решунтирования септального дефекта, величины резидуального градиента давления и регургитации на клапане ЛА, трикуспидальной регургитации, явлений ремоделирования миокарда, асинергии сокращений, парадоксального движения межжелудочковой перегородки, тенденции к снижению фракции выброса ЛЖ, наличия диастолической дисфункции желудочков по типу замедленного расслабления, уровня плазменной концентрации проМНУП) составила 23 балла, что соответствовало 4 функциональному классу.

После обследования пациентка была выписана под наблюдение педиатра по месту жительства с рекомендациями ограничения физических нагрузок, ЛФК, была назначена соответствующая медикаментозная терапия, рекомендовано повторное обследование в кардиоцентре каждые 3 мес.

При последующих поступлениях на фоне курсов проводимой индивидуальной реабилитации отмечено улучшение самочувствия и общего состояния ребенка. Восстановилась адекватная возрасту прибавка в весе, улучшилась физическая работоспособность. У пациентки сохранялись морфологические изменения в сердце в виде решунтирования дефекта МЖП и регургитации на клапане легочной артерии и трикуспидальном клапане, однако в динамике наблюдения уменьшилась дилатация правого желудочка, нормализовалась диастолическая функция миокарда, не выявлялась асинергия сокращений, отсутствовали нарушения реполяризации миокарда по данным ЭКГ.

Все время наблюдения у пациентки сохранялись проявления ХСН 1 ст, однако в сочетании с данными оценки состояния сердечно-сосудистой системы по Шкале, суммарное количество баллов которой соответствовало вначале 4, затем 3, а через 24 месяца после операции – 2 функциональному классу, мы имели более полное представление о процессах, происходящих в прооперированном сердце, и могли судить об эффективности и достаточности проводимых реабилитационных мероприятий.

В настоящее время девочке 13 лет, послеоперационный катамнез 7 лет. Активна, самочувствие не нарушено, жалоб не предъявляет. Физикальные данные со стороны сердца прежние. Выполняет 2 ступени пробы с дозированной физической нагрузкой. Посещает занятия физкультурой в школе в подготовительной группе. Занимается танцами в детском коллективе на любительском уровне, посещает студию изобразительного искусства.

Диагноз прежний, СН1 (одышка при продолжительной быстрой ходьбе или подъеме по лестнице на 4-5 этаж). Оценка по Шкале состояния ССС составляет 10 баллов, что соответствует 2 функциональному классу. Наблюдается в Областном детском кардиологическом центре 1-2 раза в год.

Вышеизложенное подтверждает возможность и целесообразность объективизации оценки состояния пациентов и проводимой реабилитации путем определения функциональных классов состояния ССС в дополнение к существующим классификациям хронической сердечной недостаточности.

Выводы. Определение функциональных классов состояния сердечно-сосудистой системы в качестве дополнительного критерия интегральной оценки здоровья пациентов в отдаленном периоде после оперативной коррекции врожденных пороков сердца целесообразно использовать в процессе диспансерного наблюдения и проведения индивидуальной реабилитации.

Считаем перспективным дальнейшее изучение и разработку современных моделей объективной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с хронической кардиальной патологией.

Литература

1. SC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) / European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq249.
2. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Джона Кэма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса; пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с.
3. Miltner B./ Follow up of adults with congenital heart disease/ Miltner B, Piérard L, Seghaye MC./Rev Med Liege. 2012 Jul-Aug;67(7-8):407-12.
4. Суджаева С.Г. / Национальные рекомендации «Реабилитация больных кардиологического и кардиохирургического профиля» РНПЦ «Кардиология» МЗ Респ. Беларусь / С.Г. Суджаева, О.А. Суджаева, Т.С. Губич, Н.А. Казаев. – Минск., 2010. – 28 с.
5. Сухарева Г.Е. Алгоритмы ведения детей со сложными врожденными пороками сердца на различных этапах диспансеризации. Уч.-мед. пособие. – Г.Е. Сухарева Г., Н.В. Лагунова, Н.Н. Каладзе, И.Г. Лебедь И.Г. – Симферополь, 2010. – 40 с.
6. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение ХСН / Под ред. Мареева В.Ю., Агеева Т.Ф., Арутюнова Г.П., Коротева А.В., Ревиншвили А.Ш. – Москва, 2009. – С. 108-109.
7. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии / под ред. М.А. Школьниковой, И.Е. Алексеевой. – М., 2011. – 503 с.
8. Гончарь М.А. Клинико-инструментальные и биохимические сопоставления состояния сердечно-сосудистой системы у детей с врожденными пороками сердца.: автореферат дис. на соиск. научн. степени докт. мед. наук : 14.01.10 / М.А. Гончарь. – Харьков, 2011. – 40 с.
9. Янулевич О.С. Использование ингибитора фосфодиэстеразы в диагностике и лечении легочной гипертензии у детей с врожденными пороками сердца: автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : за фахом 14.01.08 / О.С. Янулевич. – Томск, 2010. – 27 с.
10. Марцинкевич Г.И. Послеоперационное ремоделирование сердца у детей при коррекции межжелудочковых дефектов/ Г.И. Марцинкевич, Е.В. Кривошеков, А.А. Соколов.//Сибирский медицинский журнал (Томск). – том 27. – № 1. – 2012. – С. 26-33.
11. Мареев В.Ю. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности / В.Ю. Мареев, Т.Ф. Агеев, Г.П. Арутюнов.// Сердечная недостаточность. – № 2. – 2007. – С. 16-23
12. Школьниковой М.А. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца / М.А.Школьниковой, Е.Л. Бокерия, Е.А. Дегтярева, В.Н. Ильин, А.С. Шарыкин. – М., 2012. – 36 с.
13. Шарыкин А.С. Изменение систолической функции левого желудочка у детей-спортсменов в ответ на физическую нагрузку / [Шарыкин А.С., Шилыковская, Е.В., Колесникова М.А., Павлов В.И., Иванова Ю.М., Попова Н.Е.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 5. – С. 83-89.
14. Емец И.Н. Транспозиция магистральных сосудов / И.Н. Емец, Н.Н. Руденко, Г.М. Воробьева // – Тернополь ТДМУ. – «Укрмедкнига», 2012. – 152 с.
15. Доронина Т.Н. Оптимизация диагностики, прогнозирования и лечения нарушений сердечной деятельности у детей с врожденными пороками сердца: автореф. дис. на соиск. научн. степени доктора мед. наук : спец. 14.01.08 – педиатрия / Т.Н.Доронина. – Астрахань, 2012. – С. 48
16. Пат.40574 Україна, МПК G01N 33/00. Спосіб оцінки ефективності терапії серцевої недостаточності у дітей з природженими вадами серця / Гончарь М.О., Сенаторова Г.С., Страшок О.І. (UA); заявник і патентовласник ХДМУ (UA). – З. № u200900333; заявл. 19.01.2009; опубл. 10.04.2009, Бюл. № 7.
17. Басаргина Е.Н. Хроническая сердечная недостаточность: Пособие для врачей / Е.Н. Басаргина – Москва, 2008. – 32 с.
18. Рекомендации по допуску к занятиям спортом лиц с врожденными пороками сердца / под ред. Шарыкина А.С. – М., 2006. – 19 с.

IMPROVING DISPENSARY OBSERVATION IN CHILDREN AFTER SURGICAL CORRECTION OF CONGENITAL HEART DISEASES

Data from clinical, instrumental and biochemical study of 168 school-age children in the remote period after surgical correction of congenital heart defects has been analyzed. Estimating functional classes of cardiovascular system as an additional criterion for the patients' state of health has been proposed. It is shown that the integrated assessment of the most important indicators of the heart functioning after surgical correction with the use of the original scale of functional state improves and objectifies a long-term dynamic monitoring and rehabilitation of these patients.

M.A. GONCHAR

*Kharkiv National
Medical University*

e-mail: mag_111@rambler.ru

Keywords: congenital heart disease, surgical correction, functional class.



УДК 616.36-003.826:616.379-008.64

ЛИПОТОКСИЧЕСКИЙ СТРЕСС И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ КАК ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Т.Д. ЗВЯГИНЦЕВА
С.В. ГЛУЩЕНКО

*Харьковская медицинская академия
последипломного образования,
Украина*

e-mail:stadias@mail.ru

В статье изложены данные о нарушениях цитокинового профиля и процессов перекисного окисления липидов при неалкогольном стеатогепатите и сочетании неалкогольного стеатогепатита с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, перекисное окисление липидов, цитокины, сахарный диабет.

Актуальность проблемы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в настоящее время обусловлена широким распространением, прогрессивным течением, недостаточной эффективностью применяемых методов диагностики, лечения, профилактики и нередко трансформацией в гепатоцеллюлярную карциному [1, 2].

Распространенность НАЖБП во взрослой популяции составляет 20-30% в странах Западной Европы, 15% – в странах Азии и 34% в США [6, 12, 14].

Распространенность НАЖБП выше у лиц с инсулинорезистентностью (ИР), развитие которой наблюдается при сахарном диабете (СД) 2 типа, ожирении, дислипидемии, метаболическом синдроме. Эти заболевания имеют общие патогенетические факторы, предопределяющие их развитие и прогрессирование [2]. Среди больных СД 2 типа НАЖБП диагностируется у 50-75% пациентов, а при сочетании с ожирением, по данным разных авторов, достигает от 90% до 100% [9, 12]. Сочетание СД 2 типа с НАЖБП в 2-2,5 раза увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и занимает 4-е место среди причин летальности больных СД. НАСГ является причиной 5-8% трансплантаций печени, выполненных в США и в странах Европейского союза [8].

НАЖБП, будучи мультифакторным и многостадийным заболеванием, тесно взаимосвязана с метаболическим синдромом. Основная роль в патогенезе неалкогольного стеатоза печени и стеатогепатита отводится инсулинорезистентности, инициирующей липолиз висцерального жира, высвобождение свободных жирных кислот, что, в свою очередь, приводит к глюконеогенезу, жировой инфильтрации печени, а в последующем к развитию воспалительной реакции в печени [4].

В развитии и прогрессировании НАЖБП важную роль играют провоспалительные цитокины – фактор некроза опухолей α (ФНО- α) и интерлейкин 6 (ИЛ-6). Согласно данным зарубежных исследований ФНО- α повышает синтез белка Bcl-2, вызывающего апоптоз гепатоцитов, активирует ядерный транскрипционный фактор каппа В в гепатоцитах, что приводит не только к развитию ИР, но и запуску каскада оксидативного стресса [14]. ИЛ-6 является индуктором синтеза провоспалительных белков. У здоровых людей уровень ИЛ-6 в плазме крови ниже 10 пг/мл. У пациентов с НАСГ имеется повышение уровней интерлейкинов в плазме крови, а при СД 2 типа эти показатели еще больше повышаются и могут достигать 100 пг/мл [13]. При этом степень повышения уровня ИЛ-6 коррелирует с выраженностью ИР [9].

Центральную роль в механизмах развития стеатогепатита играет индукция липотоксического стресса. Наличие в печени повышенного количества окисляемого жира запускает каскад ПОЛ [5]. В результате активации процессов ПОЛ вырабатывается большое количество свободных радикалов, которые индуцируют повышенный синтез провоспалительных цитокинов [4, 7]. Усиление процессов ПОЛ отражает нарастание в плазме крови ТБК-активных метаболитов, что приводит к повышению продукции макрофагами трансформирующего фактора роста β и продукции коллагена, активируя звездчатые клетки, являющиеся основными продуцентами коллагена. Продукты ПОЛ индуцируют перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулируют хемотаксис нейтрофилов, что также способствует повреждению гепатоцитов и развитию стеатогепатита [3, 10]. Многочисленные исследования подтверждают важность липотоксического стресса как критиче-ского патофизиологического механизма НАЖБП [11, 16].

Реактивные формы кислорода, в частности оксид азота, обладают прямой цитотоксичностью и могут провоцировать гибель гепатоцитов и способствовать секреции цитокинов мононуклеарными фагоцитами, которые потенцируют патологические процессы, приводящие к прогрессированию заболевания. На фоне нарастающей секреции провоспалительных цитокинов реактивные формы кислорода способствуют разобщению процесса окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ и, в конечном итоге, повреждению гепатоцитов и их некрозу [4, 5]. Образование



потенциально токсичных промежуточных продуктов обмена свободных жирных кислот запускает и поддерживает каскад воспалительных реакций в печени, обуславливает формирование митохондриальной дисфункции, активации липоцитов печени, что является предиктором развития фиброза печени [11].

Цель работы – изучение показателей цитокинового профиля (ФНО-α и ИЛ-6) и ПОЛ (ТБК-активные метаболиты и оксид азота) у больных НАСГ и в сочетании с СД 2 типа.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 40 больных в возрасте от 25 до 66 лет. Первая группа включала 21 (52,5%) больного с изолированным течением НАСГ. Во второй группе – НАСГ сочеталась с СД 2 типа 19 (47,5%) пациентов. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев.

У всех больных диагноз верифицирован с помощью инструментальных – ультразвуковое исследование (УЗИ) и клиничко-лабораторных методов исследования. Для исключения вирусной этиологии поражения печени определяли маркеры гепатитов В и С методом ПЦР. Критериями исключения служили употребление алкоголя или гепатотропных ядов в анамнезе. Функциональное состояние печени оценивали по уровню общего билирубина и его фракций (метод Ендрашика – Клетгорна – Гроффа), активности щелочной фосфатазы (с помощью фотоэлектрического колориметра КФК-2 по гидролизу п-нитрофенилфосфата), АСТ и АЛТ (унифицированный динитрофенилгидразиновый метод Райтмана-Френкеля), тимоловой пробы (унифицированный метод). Образование метаболитов активных форм кислорода оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов в плазме крови. NO-метаболиты определяли в плазме крови с помощью реактива Грисса. ФНО-α и ИЛ-6 определяли методом ИФА (с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест»).

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с вычислением средних величин ($M \pm m$) с использованием критерия достоверности по Стьюденту (статистически достоверными считались результаты при значении $p < 0,05$, а высоко достоверными при $p < 0,01$). Результаты исследования обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и PAST.

Результаты исследований и их обсуждение. Увеличение размеров печени было диагностировано у 90% пациентов: у 20 больных (50%) в первой группе и у 16 (40%) – во второй. При УЗИ определялось повышение эхогенности печени – диффузное увеличение «яркости» печёночной паренхимы, нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигнала.

У больных НАСГ и НАСГ в сочетании с СД 2 типа имело место достоверное повышение уровня АЛТ и АСТ относительно контрольной группы ($p < 0,001$). У больных первой группы показатели АЛТ составили $106,056 \pm 10,227$ Ед/л, АСТ – $94,943 \pm 9,207$ Ед/л. У пациентов второй группы уровень АЛТ был повышен до $93,583 \pm 7,850$ Ед/л, АСТ до $86,250 \pm 6,469$ Ед/л. Между первой и второй группами достоверных различий не было, хотя уровень АЛТ был выше у больных НАЖБП (первая группа) в 1,13 раза, а АСТ – в 1,1 раза.

Средние значения показателей, отражающих функциональное состояние печени – белковые фракции сыворотки крови, уровень билирубина и его фракций, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, у пациентов ни одной из групп не выходили за рамки физиологических показателей нормы и достоверно не отличались от аналогичных значений контрольной группы.

Изучая показатели цитокинового профиля (табл. 1), было выявлено достоверное увеличение уровня ФНО-α в обеих группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). В обеих группах больных ИЛ-6 был достоверно ($p < 0,001$) повышен по сравнению с контролем. Уровень ИЛ-6 был выше во второй группе пациентов по сравнению с первой ($p < 0,001$).

Таблица 1

Показатели цитокинового профиля у больных НАСГ и НАСГ в сочетании с СД 2 типа

Показатель, единицы измерения	НАСГ (n=21)	НАСГ+СД 2 тип (n=19)	Контрольная группа (n=20)
ФНО-α, пг/мл	$8,605 \pm 0,838^*$	$8,145 \pm 0,761^*$	$1,845 \pm 0,245$
ИЛ-6, пг/мл	$19,649 \pm 2,491^*$	$24,353 \pm 4,39^{\#}$	$1,813 \pm 0,59$

Примечание: * – $p < 0,001$ достоверность различий в сравнении с группой контроля;

– $p < 0,001$ достоверность различий между пациентами первой и второй групп

Выявлена положительная корреляционная связь в первой группе больных между ФНО-α и АЛТ ($r = 0,92$), ФНО-α и АСТ ($r = 0,54$), ФНО-α и ИЛ-6 ($r = 0,5$). Во второй группе определялась высокая корреляционная зависимость между ФНО-α и ИЛ-6 ($r = 0,83$), тогда как между ФНО-α и АСТ ($r = 0,47$), ФНО-α и АЛТ ($r = 0,36$) корреляция была выражена меньше. Повышение уровня ИЛ-6 коррелировало с изменением уровня АСТ в обеих группах: в первой группе $r = 0,54$, во второй – $r = 0,59$. Наличие корреляционных связей между провоспалительными цитокинами и цитолитическими ферментами пе-



чени свидетельствует об участии ФНО- α и ИЛ-6 в индукции гибели гепатоцитов. Это подтверждается литературными данными о роли ФНО- α в развитии митохондриальной дисфункции и как следствие инициации апоптоза печеночных клеток. ИЛ-6 индуцирует синтез белков острой фазы, таких как фибриноген и С-реактивный белок, что также приводит к воспалению и гибели гепатоцитов [17].

При изучении показателей ПОЛ (табл. 2), установлено достоверное повышение уровня NO в обеих группах ($p < 0,001$). Наибольшее увеличение уровня NO в 1,1 раза наблюдалось при сочетании НАСГ и СД 2 типа. В обеих группах показатели ТБК-активных метаболитов превышали контрольные значения с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$), и при сравнении между группами различия были достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 2

Показатели ПОЛ у больных НАСГ и НАСГ в сочетании с СД 2 типа

Показатель, единицы измерения	НАСГ (n=21)	НАСГ+СД 2 тип (n=19)	Контрольная группа (n=20)
ТБК, мкмоль/л	8,977±1,691*	13,384±2,488*#	2,817±0,368
NO, мкмоль/л	154,192±32,833*	169,054±33,688*	47,46±7,183

Примечание: # – $p < 0,001$ достоверность различий между пациентами первой и второй групп;

* – $p < 0,001$ достоверность различий в сравнении с группой контроля

Изучая корреляцию между показателями ПОЛ и некоторыми показателями цитокинового профиля была выявлена положительная корреляция между NO и ИЛ-6 ($r=0,94$) и ФНО- α и NO ($r=0,64$) в первой группе больных. Наличие положительной корреляционной связи между ФНО- α и NO свидетельствует об участии ФНО- α в индукции окислительного стресса. Полученные результаты согласуются с данными литературы о соответствии повышенного уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и высоких показателей NO и его метаболитов [7,11]. Во второй группе определялась сильная корреляционная зависимость между уровнем ТБК-активных метаболитов и ФНО- α ($r=0,89$), что подчеркивает системность метаболических нарушений при сочетанном течении заболеваний.

Выводы:

1. У больных НАСГ и в сочетании с СД 2 типа выявлено достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6) и продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-активные метаболиты и оксид азота).
2. Установлено влияние ФНО- α на цитолитические ферменты печени, уровни показателей системы ПОЛ.
3. Полученные результаты свидетельствуют о значительной активации окислительных процессов, связанных с образованием продуктов перекисного окисления липидов, накоплением метаболитов оксида азота, что является одной из основных причин развития и прогрессирования заболевания.

Литература

1. Драпкина О.М. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // Российский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19. – № 28. – С. 1717-1721.
2. Звягинцева Т.Д. Лечение хронических диффузных заболеваний печени: какие возможности открывает перед нами применение гепатопротекторов? / «Здоров'я України». – 2009. – № 12/1. – С. 32-33.
3. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. – М.: ГЭОДАР-Медиа, 2011. – 168 с.
4. Комшилова К.А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении / К.А. Комшилова, Е.А. Трошина, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 3-11.
5. Скрышник И.Н. Роль гипоксии в развитии заболеваний органов пищеварения и обоснование применения антигипоксантов в гастроэнтерологии / И.Н. Скрышник, А.В. Вахненко // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 90-100.
6. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени // Здоровье Украины. – 2009. – № 1-2. – С. 63-65.
7. Шварц В.Я. Регуляция метаболических процессов интерлейкином 6 // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8. – № 3. – С. 3-10.
8. Chalasani N. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. – P. 1592-1609.
9. De Alwis N. M. W. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears / N.M.W. de Alwis, C.P. Day // J Hepatol. – 2008. – Vol. 48, Suppl. 1. – P. 104 – 112.
10. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease / V.W. Wong, J. Vergnion, G.L. Wong [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 51 (2). – P. 454-462.
11. Long-Term Follow-up of Patients With NAFLD and Elevated Liver Enzymes / M. Ekstedt, L.E. Franzen, U. L. Mathiesen [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 865-873.



12. Musso G., Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader // *Obesity Reviews*. – 2010. – № 11(6). – P. 430-450.
13. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue / G. Targher, L. Bertolini, L. Scala [et al.] // *Diabet Med*. – 2005. – № 22 (10). – P. 1354-1358.
14. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – № 42 (1). – P. 44-52.
15. Stefan N., Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver / N. Stefan, K. Kantartzis, H. Häring // *Endocrine Reviews*. – 2008. – № 29(7). – P. 939-60.
16. Torer N. Importance of cytokines, oxidative stress and expression of BCL-2 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / N. Torer, S. Ozenirler, A. Yucel [et al.]. // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2007. – № 42 (9). – P. 1095-101.
17. Younossi Z.M. Review article: current management of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / Z.M. Younossi // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 2008. – Vol. 28 (1). – P. 2-12.

LIPOTOXIC STRESS AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES AS FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

**T.D. ZVYAGINTSEVA
S.V. GLUSHCHENKO**

*Kharkov Medical Academy
of Postgraduate Education,
Ukraine*

e-mail: stadias@mail.ru

The article presents evidence of human cytokine profile and lipid peroxidation in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic steatohepatitis combined with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, lipid peroxidation, cytokines, diabetes mellitus.



УДК: 616.12-008.331.1+616.379-008.641-002:577.17

КОМПОНЕНТЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, КОТОРАЯ АССОЦИИРОВАНА С ПРЕДИАБЕТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

М.В. КУЛИКОВА
Т.В. АЩЕУЛОВА

*Харьковский национальный
медицинский университет*

e-mail:
on_kovalyova@mail.ru

В статье изложены данные о плазматической активности провоспалительного ИЛ-18, противовоспалительного ИЛ-10, распределение генотипов полиморфизмов I/D гена АПФ, T174M и M235T гена ангиотензиногена у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с предиабетом и СД 2 типа.

У пациентов с АГ и предиабетом отмечается значительный рост уровня ИЛ-10 на фоне повышения уровня ИЛ-18, что может свидетельствовать о защитном действии ИЛ-10, в то время как при развитии СД 2 типа уровень ИЛ-10 резко снижается при стабильно высоком уровне ИЛ-18. При анализе распределения генотипов полиморфизма M235T гена ангиотензиногена установлено, что вариант генотипа TT ассоциирован с развитием нарушений углеводного обмена у пациентов с АГ.

Ключевые слова: ренин – ангиотензиновая система, цитокины, полиморфизм генов ренин – ангиотензиновой системы, предиабет, сахарный диабет 2 типа.

Введение. Ренин – ангиотензиновая система (РАС) является важнейшей регуляторной системой организма. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что повышенная активность РАС и ее компонентов занимают важное место среди факторов сердечно – сосудистой патологии и прежде всего артериальной гипертензии (АГ). В ряде исследований было установлено, что важным фактором, посредством которого РАС участвует в патогенезе АГ, является способность ангиотензина II (АТ II) вызывать развитие иммунного ответа [1]. Некоторые авторы отмечают, что АТ II обладает выраженным провоспалительным эффектом в сосудистой стенке, способствуя продукции провоспалительных цитокинов, развитию эндотелиальной дисфункции, увеличивая, таким образом, атерогенный процесс [2]. Вазоактивные и провоспалительные эффекты АТ II опосредуются через рецептор к АТ II типа 1 (АТ1 – рецептор) [2, 3, 4].

Кроме того, воспаление занимает важное место среди предполагаемых факторов развития не только атеросклероза, но и сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) [5]. Существует гипотеза, что активность ряда интерлейкинов (ИЛ), таких как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-15, ИЛ-17 и ИЛ-18 играют неблагоприятную роль в развитии СД 2 типа в то время как ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-13 оказывают защитное действие [6, 7]. Следует также отметить, что гиперактивность РАС, проявляется резистентностью тканей к действию инсулина, что в свою очередь способствует развитию нарушения толерантности к глюкозе, а затем и СД 2 типа [8].

В последнее время особое внимание уделяется значимости полиморфизма генов компонентов РАС в развитии сердечно-сосудистой патологии, наиболее значимыми из которых являются ген ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и ген ангиотензиногена [9]. Многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь определенных аллелей гена ангиотензиногена с развитием АГ [2, 13]. Рассматривая данные по изучению полиморфизма гена АПФ, обращает на себя внимание тот факт, что D-аллель гена АПФ является независимым фактором риска коронарной патологии у пациентов как с отсутствием [10], так и с наличием СД 2 типа [11]. Также было установлено, что наличие D-аллеля гена АПФ характеризуется высоким риском развития диабетической нефропатии в сравнении с носительством I-аллеля [12].

Однако, не смотря на значительное количество работ в данной области, полученные результаты очень противоречивы. Механизмы взаимосвязи нарушений углеводного обмена, цитокиновой активности и активности компонентов РАС у пациентов с АГ, ассоциированной с предиабетом, СД 2 типа до конца не изучены. Поэтому важным и актуальным является дальнейшее изучение иммуновоспаления, компонентов РАС, метаболизма инсулина и глюкозы, которое позволит усовершенствовать диагностику кардиометаболических нарушений у пациентов с АГ на фоне нарушений углеводного обмена.

Цель и задачи работы: изучение и анализ плазматической активности факторов иммуновоспаления: провоспалительного ИЛ-18, противовоспалительного ИЛ-10 и определение полиморфизмов I/D гена АПФ, T174M и M235T гена ангиотензиногена у пациентов с АГ в сочетании с предиабетом, СД 2 типа.

Материалы и методы исследования. Нами было обследовано 129 пациентов с АГ в ассоциации с предиабетом и СД 2 типа. Всем пациентам было проведено комплексное общее клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Установление диагноза, определение стадии и степени АГ проводилось согласно критериям рекомендаций Европейского общества гипертензии (ESH)



по лечению АГ [14]. Диагноз СД 2 типа установлен по критериям ВОЗ [15], предиабет – по критериям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению СД [16].

Для оценки углеводного обмена определяли уровни глюкозы натощак глюкозооксидантным методом и инсулина иммуноферментным методом с использованием набора «DRG Instruments GmbH» (Германия).

В зависимости от наличия нарушений углеводного обмена все больные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 60 пациентов с АГ без признаков нарушения углеводного обмена, вторую – 39 человек с АГ и предиабетом, третью – 30 больных с АГ и СД 2 типа. В контрольную группу вошли 10 практически здоровых лиц. Критериями исключения из исследования были: пациенты с вторичной АГ, наличие сопутствующих онкологических, аутоиммунных заболеваний, острые и хронические заболевания внутренних органов, психические расстройства, наркомания, алкоголизм. В качестве информативного маркера гликемического профиля определяли уровень гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) биохимическим методом при помощи реакции с тиобарбитуровой кислотой. Для оценки наличия инсулинорезистентности (ИР) использовался индекс НОМА:

$$НОМА = \frac{\text{концентрация инсулина} \left(\frac{\text{мкЕД}}{\text{мл}} \right) \times \text{глюкоза натощак} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{22.5}$$

Характер полиморфизма I/D гена АПФ и T174M, M235T гена ангиотензиногена изучался путем выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови с проведением полимеразной цепной реакции с последующим электрофорезом при помощи наборов ACE+AGTR1 ООО «Центр Молекулярной Генетики» и AGT ООО «Центр Молекулярной Генетики» (Россия) соответственно.

Для определения плазматического уровня ИЛ-18 использовали набор реагентов «Human interleukin 18, IL – 18 ELISA Kit catalog number: E0064h» (Япония), ИЛ-10 – «Вектор Бест» (Россия).

Обработка полученных результатов проводилась методами непараметрической статистики с использованием пакета анализа статистической программы «STATISTICA 8.0». Результаты представлены в виде Me (Q₂₅-Q₇₅), где Me – медиана (50-й перцентиль), Q₂₅ и Q₇₅ – 25-й и 75-й перцентили соответственно (верхний и нижний квартили). Для сравнения результатов использовали критерий Краскела – Уоллиса. Во всех статистических расчетах пороговой величиной уровня значимости p выбрано 0,05.

Результаты и их обсуждение. При сравнительной оценке показателей углеводного обмена отмечается достоверное повышение значений HbA_{1c} и индекса НОМА у пациентов второй группы, что является значимым для прогноза дальнейшего развития СД 2 типа. Кроме того, у пациентов с АГ и предиабетом обращает на себя внимание значительный рост уровня противовоспалительного ИЛ-10 на фоне повышения уровня провоспалительного ИЛ-18, в то время как при развитии СД 2 типа уровень ИЛ-10 резко снижается при стабильно высоком уровне ИЛ-18 (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная оценка изучаемых показателей, Me (Q₂₅-Q₇₅), достоверность расхождений (p) между показателями у обследованных больных (критерий Краскела – Уоллиса)

Показатели	1 группа АГ, n=60	2 группа АГ и предиабет, n=39	3 группа АГ и СД 2 типа, n=30	Контрольная группа, n=10	P (критерий Краскела – Уоллиса)
ИМТ, кг/м ²	28,70 (26,00-32,90)	32,90 (28,00-36,70)	29,80 (24,90-34,10)	23,8 (21,00-24,30)	0,0000
САД, мм. рт. ст.	150,30 (140,40-160,90)	150,90 (140,70-70,80)	150,50 (140,40-70,20)	132,00 (130,00-39,00)	0,0000
ДАД, мм. рт. ст.	98,00 (94,00-107,00)	108,00 (96,00-110,00)	98,00 (92,00-108,00)	80,00 (70,8-90,00)	0,0000
ЧСС	76,00 (72,00-80,00)	78,00 (72,00-78,00)	78,00 (76,00-82,00)	70,60 (70,20-80,00)	0,0077
HbA _{1c} , %	6,19 (4,60-7,71)	7,00 (6,30-8,00)	6,32 (4,90-7,30)	5,35 (4,90-6,93)	0,0039
НОМА	1,90 (1,54-2,94)	2,16 (1,87-6,10)	2,08 (1,62-2,98)	2,40 (1,59-6,26)	0,0174
ИЛ-10, пг/мл	90,25 (88,30-90,70)	90,80 (90,60-91,10)	77,40 (75,50-79,30)	60,30 (60,20-60,50)	0,000
ИЛ-18, пг/мл	176,50 (167,50-184,00)	177,00 (172,00-185,00)	170,00 (149,00-203,00)	139,00 (130,00-140,00)	0,0000

Сравнительный анализ распределения частот генотипов гена АПФ показал преобладание гетерозигот среди пациентов с АГ и наличием предиабета и СД 2 типа. Кроме того, установлено, что во



всех группах доля носителей D аллеля встречается чаще, однако эти различия недостоверны. Анализируя частоту распределения генотипов гена ангиотензиногена, выявлено достоверное преобладание генотипа TT полиморфизма M235T гена ангиотензиногена у пациентов 2-й и 3-й групп (табл. 2).

Таблица 2

Распределение частот различных генотипов гена АПФ и гена ангиотензиногена

Генотипы		1 группа, n=60	2 группа, n=39	3 группа, n=30	Контрольная группа n=10	Р (Пирсона Хи – квадрат)
I/D	DD	n=25 (41,67 %)	n=12 (30,77 %)	n=10 (33,33 %)	n=4 (40,00 %)	>0,05
	ID	n=23 (38,33 %)	n=21 (53,85 %)	n=16 (53,33 %)	n=4 (40,00 %)	
	II	n=12 (20,00%)	n=6 (15,38 %)	n=4 (13,33 %)	n=2 (20,00 %)	
T174M	TT	n=26 (43,33 %)	n=15 (38,46 %)	n=15 (50,00 %)	n=6 (60,00 %)	>0,05
	TM	n=34 (56,67 %)	n=24 (61,54 %)	n=15 (50,00 %)	n=4 (40,00 %)	
M235T	MT	n=35 (58,33 %)	n=18 (46,15 %)	n=12 (40,00 %)	n=5 (50,00 %)	,01374
	TT	n=25 (41,67 %)	n=21 (53,85 %)	n=18 (60,00 %)	n=5 (50,00 %)	

По данным литературы, многие исследователи обнаруживают взаимосвязь TT –генотипа полиморфизма M235T гена ангиотензиногена с большей вероятностью развития АГ, более высокими цифрами артериального давления и более высоким уровнем концентрации АПФ [17, 19]. Кроме того, еще в одном исследовании полиморфизма M235T было продемонстрировано, что наличие одного или двух T – аллелей приводит к значительному повышению уровня АТ II, который в свою очередь способен запускать каскад воспалительных реакций, приводящих к различным нарушениям [18]. Таким образом, исходя из полученных результатов, можно предположить, что наличие T-аллеля полиморфизма M235T гена ангиотензиногена у пациентов с АГ неблагоприятно влияет на прогноз дальнейшего развития нарушений углеводного обмена. По данным клинической картины у пациентов с АГ 2-й и 3-й групп следует отметить, что на фоне преобладания носительства T-аллеля полиморфизма M235T гена ангиотензиногена отмечается достоверное повышение таких показателей как систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и ЧСС по сравнению с пациентами 1-й группы. Такая динамика изменений основных показателей АГ может свидетельствовать о более тяжелом течении у пациентов с предиабетом и СД 2 типа.

Выводы:

1. У пациентов с АГ в сочетании с предиабетом, СД 2 типа отмечается более тяжелое течение заболевания, характеризующееся достоверно более высокими показателями САД, ДАД, ЧСС, HbA_{1c} и индекса НОМА.
2. Установлено, что уровни противовоспалительного ИЛ-10 и провоспалительного ИЛ-18 у пациентов с АГ значительно варьируют в зависимости от наличия углеводных нарушений, что свидетельствует о вовлечении воспаления в патогенез развития нарушений углеводного обмена у пациентов с АГ.
3. Повышение уровня ИЛ – 10 у пациентов с АГ и предиабетом может рассматриваться как защитная реакция на фоне повышенной активности провоспалительного цитокина ИЛ – 18.
4. Выявлено, что достоверное преобладание генотипа TT полиморфизма M235T гена ангиотензиногена у пациентов с АГ ассоциировано с развитием предиабета и СД 2 типа.
5. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что активация противовоспалительного ИЛ-10 и провоспалительного ИЛ-18, вариант генотипа TT полиморфизма M235T гена ангиотензиногена могут иметь взаимосвязь между АГ и развитием нарушений углеводного обмена при АГ.

Литература

1. Талаева Т.В. Ренин – ангиотензиновая система в кардиоваскулярной патологии: возможности фармакологической коррекции / Талаева Т.В., Братусь В.В. // Укр. Мед. Часопис. – I/II 2012. -№ 1(87). – С. 115-122.
2. Allan R. B. Vascular inflammation and the renin – angiotensin system / Allan R.B., Adrian R. III, Mohsen S.E. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2002. – Vol. 22. – P. 1257-1266.
3. De Gasparo M. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors / De Gasparo M., Catt K.J., Inagami T et al. // Pharmacol Rev. – 2000. – Vol. 52. – 415 – 72.
4. Schmieder R.E. Renin – angiotensin system and cardiovascular risk / Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P. et. al. // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 1208-1219.
5. Ковалева О.Н. Активация триггерных механизмов апоптоза у больных артериальной гипертензией с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В., Х.Х. Аль Шейх Диб // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». – 2012. – № 22 (141). Выпуск 20. – С. 2023.



6. Fisman E.Z. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof / Fisman E.Z., Motro M., Tenenbaum A. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2003. – Vol. 12. – P. 2-11.
7. Souza J.R. Serum levels of interleukin-6, interleukin-18 and C-reactive protein in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation / Souza J.R., Oliveira R.T., Blotta M.H. et al. // *Arq Bras Cardiol.* – 2008. – Vol. 90 (2). – P. 86-90.
8. Шестакова М.В. Блокада ренин-ангиотензиновой системы в профилактике сахарного диабета типа 2 / Шестакова М.В. // *Consilium Medicum.* – 2005. – Т. 7, № 9. – С. 743-746.
9. Решетников Е.А. Молекулярно – генетические механизмы функционирования сердечно – сосудистой системы и роль ренин – ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно – сосудистых реакций в организме / Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Батлуцкая И.В. // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация».* – 2013. – № 11 (154). – Выпуск 22. – С. 179-184.
10. Blumenfeld J.D. β – Adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the rennin – angiotensinaldosterone system in normotensive and hypertensive subjects / J.D. Blumenfeld, J. E. Sealay, S.J. Mann et al. // *Am. J. Hypertens.* – 1999. – Vol. 12. – P. 451 – 459.
11. Mehta J.L. Deletion of LOX – 1 reduces atherogenesis in LDLR knockout mice fed high cholesterol diet / J.L. Mann, N. Sanada, C.P. Hu [et al.] // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 100. – P. 1634-1642.
12. Li J.M. Opposing roles of p47phox in basal versus angiotensin II – stimulated alterations in vascular O₂ – production, vascular tone, and mitogen – activated protein kinase activation / J.M. Li, S. Wheatcroft, L.M. Fan et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1307-1313.
13. Коваленко В.Н. Сердечно – сосудистые заболевания и ренин – ангиотензиновая система / Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Братусь В.В. // К.: К 56 Морион, 2013. – 232 с.
14. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti – Rosei et al. // *J. Hypertension.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121 – 2158.
15. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO / IDF Consultation. Geneva, World Health Org., 2006.
16. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *European Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34. – P.3035-3087.
17. Спивак И.М. Полиморфизмы генов ренин – ангиотензиновой системы и их корреляция с психологическими проявлениями родового стресса / Спивак И.М., Сейлиева Н.А., Смирнова Т.Ю. и др. // *Цитология.* – 2008. – Т. 50, № 10. – С. 899-906.
18. Sethi A.A. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease/ Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholt M.L. et al. // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 6. – P. 102–111.
19. Van Rijn M.J. Polymorphisms of the rennin – angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology / Van Rijn M.J, Bos M.J., Isaacs A. et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 78. – P. 1083-1087

THE COMPONENTS OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND ROLE OF THE SYSTEMIC INFLAMMATION AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH PREDIABETES AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

In article data on plasmatic activity of pro-inflammatory cytokine – IL-18, anti-inflammatory cytokine – IL-10, distribution of genotypes of polymorphisms of I/D of a gene of ACE, T174M and M235T of a gene AGT at patients with arterial hypertension (AH) in combination with prediabetes and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are represented.

At patients with AH and prediabetes significant growth in the IL-10 level against IL-18 level increase was shown that can suggest IL – 10 protective action, while at development of T2DM the IL-10 level sharply decreases at steadily high IL-18. In the analysis of distribution of genotypes of polymorphism of M235T of a gene AGT it is established that the option of a TT genotype is associated with development of violations of a carbohydrate metabolism in patients with AH.

Keywords: renin – angiotensin system, cytokines, polymorphism of renin–angiotensin system genes, prediabetes, type 2 diabetes mellitus.

**M.V. KULIKOVA
T.V. ASHCHEULOVA**

*Kharkov National
Medical University*

*e-mail:
on_kovalyova@mail.ru*



УДК 618.3 + 618.36 – 008.64:612.014.464 + 616 – 053.3

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Э.М. МУТИНСКИЙ
С.А. ДВОРЯНСКИЙ
М.Б. ДРОЖДИНА

*Кировская
государственная
медицинская академия*

e-mail: dvorsa@mail.ru

В статье приведены современные данные об этиологии и патогенезе фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Произведена сравнительная оценка эффективности традиционной фармакологической терапии ФПН и комплексной терапии с участием медицинского озона. В частности показано, что включение в комплекс терапии ФПН озono-кислородной смеси способствует более эффективному устранению гипоксии плода и восстановлению адекватного плодово-плацентарного кровотока, что реализуется в дальнейшем более благоприятным течением раннего неонатального периода у таких детей.

Ключевые слова: беременность, фетоплацентарная недостаточность, озонотерапия.

Актуальность исследования обусловлена тем, что фетоплацентарная недостаточность (ФПН) является на сегодняшний день одной из важнейших проблем акушерства и перинатологии [3, 6]. Частота ее колеблется, по данным различных авторов, от 22% до 45% всех беременностей [1, 3, 14], значительно возрастая при сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Ключевым звеном в развитии ФПН является нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, в основе которого заложены патологические морфофункциональные изменения сосудистой системы и отдельных ее компонентов [2, 3, 11, 12].

Дисфункция плаценты приводит при ФПН к нарушению нормального функционирования системы «мать – плацента – плод» со значительными изменениями в ней основных видов обмена веществ [3, 14]. Это проявляется в снижении защитно-приспособительных возможностей организма плода и развитии его гипоксии. В ответ на гипоксию в организме плода происходит компенсаторное перераспределение кровотока [15], приводящее в свою очередь к повреждениям микроциркуляторного русла различных органов и систем [16]. В органах наблюдаются дистрофические изменения, отставание в росте и развитии. В дальнейшем у таких детей повышается риск развития хронических дегенеративных заболеваний [8, 9], замедляются темпы нервно – психического развития [5]. Обусловлено это тем, что ФПН вызывает эмбриональную задержку роста и миелинизации нервных окончаний [13], а в тяжелых случаях патологический апоптоз клеток головного мозга плода [10]. Таким образом, не вызывает сомнения, что ФПН в значительной мере способствует повышению перинатальной заболеваемости, смертности и высокой степени инвалидизации детей [3, 4, 10, 13].

Огромная медико-социальная значимость данной проблемы состоит в том, что вызываемые ФПН осложнения для матери и плода не всегда удается в должной мере скорректировать с помощью традиционного комплекса фармакологической терапии, осуществляемой в амбулаторных и стационарных условиях [3].

Для выявления особенностей течения беременности и родов у женщин с ФПН нами было проведено обследование 264 женщин, которые простым рандомизированным методом были разделены на три группы. В I группу вошло 60 беременных без признаков ФПН и ее проявлений, таких как гипоксия и гипотрофия плода. Во II группу – 135 женщин, у которых во время беременности ФПН была диагностирована, при этом одним из компонентов ее лечения стала терапия озono – кислородной смесью в соотношении 95% кислорода и 5% озона. В III группе, которая состояла из 69 женщин, проводилась только традиционная фармакологическая терапия ФПН. С целью детализации результатов, по некоторым показателям в ходе исследования II и III группы были разделены на ряд подгрупп.

Всем пациенткам было проведено клиничко – лабораторное обследование, УЗИ плаценты и плода с доплерометрией магистральных сосудов. Кроме этого, для оценки внутриутробного состояния плода, дважды, до и после лечения, проводилось КТГ с оценкой variability сердечного ритма по шкале W. Fischer и соавт. [7]. Оценку сократительной активности матки во время родов проводили как клинически, так и инструментально, с помощью тензотриггерного датчика аппарата КТГ.

В результате исследования было установлено, что у беременных, получавших комплексную терапию с участием медицинского озона, на фоне проведенного лечения отмечено достоверное снижение уровня протеинурии (с $0,08 \pm 0,04$ г/л до нескольких тысячных грамма на литр) и бактериурии (с $25,19 \pm 3,74\%$ до $14,81 \pm 3,06\%*$), что подтверждает антибактериальные свойства озона и его способ-

ность, улучшая почечный кровоток, уменьшать тем самым уровень протеинурии. У пациенток двух других групп подобного рода изменения на фоне терапии не произошли.

Влияние медицинского озона на гемостаз, реологические свойства крови и микроциркуляцию проявилось в снижении на фоне озонотерапии гематокрита (с $35,40 \pm 0,25\%$ до $33,99 \pm 0,24\%^*$), протромбинового индекса (со $104,51 \pm 1,26\%$ до $98,65 \pm 1,73\%^*$) и фибриногена (с $3,88 \pm 0,16$ г/л до $3,35 \pm 0,20$ г/л.*). В это же самое время аналогичные показатели I и III групп на фоне лечения достоверных изменений не претерпели.

Анализ состояния внутриутробного плода у женщин I группы не выявил признаков его гипоксии или гипотрофии, при этом средний балл по шкале Fisher по данным КТГ в этой группе составил $8,4 \pm 0,06$. Кроме этого у данной группы пациенток отсутствовали признаки нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. Во II группе хроническая внутриутробная гипоксия плода встречалась в $71,85 \pm 3,87\%$, а нарушение плодово-плацентарного кровотока в $58,52 \pm 4,24\%$ наблюдений, в III группе эти показатели составили $68,12 \pm 5,61\%$ и $59,42 \pm 5,91\%$ случаев ($p > 0,05$).

Для оценки эффективности различных методов лечения, исследование состояния плода во II и III группах выполняли также и после проведения назначенной терапии. При этом в зависимости от срока, в котором была выявлена ФПН и назначено ее лечение, отличалась и его эффективность.

Так по данным КТГ, проведенной после озонотерапии, у женщин II группы в сроке гестации с 30 по 41 неделю средний балл по шкале Fisher не только достоверно увеличился, но и оказался в пределах нормы (8 – 10 баллов), в то время как у женщин с меньшим сроком беременности достоверных отличий отмечено не было (до лечения $7,11 \pm 0,26$, после – $7,75 \pm 0,17$). Подобная тенденция роста была и в III группе, с той лишь разницей, что общий балл по шкале Fisher после лечения по-прежнему остался ниже нормы. При этом наиболее выраженные отличия в эффективности традиционной фармакологической терапии и терапии с участием медицинского озона были отмечены в сроки наиболее интенсивного роста и развития плода – с 30 по 35 недели гестации.

В целом у женщин II группы, после проведения курса терапии с участием медицинского озона, суммарная оценка КТГ по шкале Fisher выросла до $8,20 \pm 0,05^*$ баллов, в то время как после традиционной терапии (III группа) она составила лишь $7,72 \pm 0,12$ баллов.

Кроме этого, назначение медицинского озона в сроке беременности 30 – 35 недель позволило добиться снижения, по данным доплерометрии, величин основных ИСС, таких как СДО и ИР, в то время как в более ранние или наоборот поздние сроки гестации, достоверного их изменения во II группе отмечено не было. Повторное исследование кровотока в артериях пуповины у женщин с фето-плацентарной недостаточностью, получавших по ее поводу лишь традиционную медикаментозную терапию, вне зависимости от срока гестации, не выявило достоверных изменений ИСС.

Для клинической оценки влияния проводимой во время беременности терапии медицинским озоном на сократительную активность миометрия матки во время родов, все пациентки II группы были разделены на две подгруппы: получавшие озонотерапию до (подгруппа II А) и после (подгруппа II Б) 36 недель беременности.

Во всех группах роды были преимущественно срочными и протекали через естественные родовые пути. Вместе с тем частота оперативного родоразрешения была достоверно выше в III группе ($35,49 \pm 6,08\%^*$) по сравнению со II (в подгруппе II А $17,24 \pm 4,05\%$ и в подгруппе II Б $16,67 \pm 6,21\%$). При этом частота плановых операций во всех группах достоверно не отличалась, а различия были обусловлены главным образом высокой частотой кесаревых сечений во время родов в III группе ($20,97 \pm 5,17\%^*$) по сравнению с II А ($6,90 \pm 2,72\%$) и II Б ($5,56 \pm 3,82\%$) подгруппами. Среди показаний для экстренного кесарева сечения у всех женщин, кроме тех кто получал озонотерапию незадолго до родов (II Б подгруппа), лидировали острая гипоксия плода, развившаяся во время родов (в III группе $9,68 \pm 3,76\%^*$; в I – $1,67 \pm 1,65\%$; во II А подгруппе – $1,15 \pm 1,14\%$) и не поддающиеся консервативной терапии аномалии родовой деятельности (в III группе – $8,06 \pm 3,46\%$; в I группе – $6,67 \pm 3,22\%$; во II А подгруппе – $3,45 \pm 1,96\%$). Гипоксия плода, возникшая в родах, но не потребовавшая экстренного родоразрешения, так же чаще встречалась в III группе ($20,97 \pm 5,17\%^*$) по сравнению с I ($8,33 \pm 3,57\%$) и подгруппами II А ($9,20 \pm 3,10\%$) и II Б ($5,56 \pm 3,79\%$).

У женщин, получавших терапию медицинским озоном после 36 недель беременности, во время родов не было отмечено ни одного случая дискоординации и вторичной слабости родовой деятельности, в то время как в I группе они встречались в $3,33 \pm 2,32\%$ и $6,67 \pm 3,22\%$, в III группе – в $6,45 \pm 3,12\%$ и в $8,06 \pm 3,46\%$, а в подгруппе женщин получавших озонотерапию раньше 36 недель (II А) – в $3,45 \pm 1,96\%$ и $5,75 \pm 2,50\%$ случаев соответственно. Осложнившая течение родов во всех группах первичная слабость родовой деятельности, в подгруппе II Б встречалась все же реже ($5,56 \pm 3,79\%^*$) по сравнению с I ($18,33 \pm 4,43\%$) и III ($19,35 \pm 4,76\%$) группами, а также подгруппой II А ($18,39 \pm 3,86\%$).

Одной из предпосылок для снижения частоты аномалий родовой деятельности у женщин, прошедших курс озонотерапии в сроке беременности 36 – 41 неделя, безусловно, явилось более частое у них своевременное излитие околоплодных вод в конце первого периода родов ($72,22 \pm 7,47\%^*$) по сравнению с I ($51,67 \pm 6,45\%$) и III ($43,55 \pm 6,3\%$) группами. Следствием же низкой частоты аномалий



родовой деятельности в этой группе можно считать достоверно меньшую продолжительность родов ($452,8 \pm 28,79^*$ мин.) по сравнению с I ($589,8 \pm 38,62$ мин.) и III ($622,8 \pm 41,35$ мин.) группами и подгруппой II А ($580,2 \pm 39,17$ мин.), главным образом за счет более короткого первого периода ($439,15 \pm 26,71^*$ мин.), составившего в I группе $572,68 \pm 36,58$ мин., в III – $601,25 \pm 38,12$ мин. и во II А подгруппе соответственно – $563,41 \pm 37,54$ мин. Продолжительность второго и третьего периодов родов во всех группах достоверно не отличалась.

Ручное обследование полости матки в раннем послеродовом периоде потребовалось $6,45 \pm 3,12\%$ рожениц III группы, $1,67 \pm 1,65\%$ рожениц I группы и $1,15 \pm 1,14\%$ рожениц подгруппы II А. Роженицам II Б подгруппы выполнения данной манипуляции не понадобилось. Показаниями являлось, как правило, частичное плотное прикрепление последа в полости матки. Кроме этого у одной роженицы III группы ($1,61 \pm 1,60\%$) данная манипуляция проводилась как этап операции наложения выходных акушерских щипцов.

Не смотря на то, что средний объем кровопотери при родах через естественные родовые пути ни в одной из групп не превысил допустимых значений, в III группе он был выше ($371,19 \pm 32,18^*$ мл.) чем в I ($283,52 \pm 30,44$ мл.) и подгруппах II А ($280,14 \pm 31,05$ мл.) и II Б ($256,32 \pm 20,63$ мл.). Средний объем кровопотери при проведении операции кесарева сечения оказался примерно одинаковым во всех группах.

У женщин без патологии фетоплацентарного комплекса (I группа) и женщин с ФПН, прошедших курс озонотерапии (II группа), средний вес и рост новорожденных достоверно не отличались и составили $3315,67 \pm 73,04$ г., $52,28 \pm 0,31$ см. и $3274,29 \pm 65,32$ г., $51,74 \pm 0,26$ см. соответственно ($p > 0,05$). Новорожденные же от матерей, составляющих III группу, имели достоверно более низкую массу тела – $3061,45 \pm 72,18^*$ г. и меньший рост – $49,67 \pm 0,34^*$ см. ($p < 0,05$). При этом данные различия не имели гендерной природы, поскольку во всех группах соотношение новорожденных мальчиков и девочек было примерно одинаковым ($p > 0,05$). Средний балл по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни у новорожденных III группы был достоверно ниже ($6,5 \pm 0,15^*$ и $7,5 \pm 0,09^*$) чем у их сверстников из II ($7,3 \pm 0,10$ и $8,0 \pm 0,07$) и I ($7,1 \pm 0,11$ и $7,9 \pm 0,08$) групп. Кроме этого у новорожденных в III группе чаще встречалась задержка внутриутробного развития (ЗВУР) по гипотрофическому типу ($37,68 \pm 6,15\%^*$), по сравнению со II ($18,70 \pm 3,52\%$) и I ($16,67 \pm 4,81\%$) группами.

Эти осложнения послужили причиной того, что $37,68 \pm 6,15\%^*$ новорожденных III группы после выписки из стационара нуждались в дальнейшем наблюдении и лечении. В I группе этот показатель составил $18,33 \pm 5,00\%$, во II группе – $22,76 \pm 3,78\%$.

Таким образом, проведенное исследование показало, что назначение в комплексе терапии ФПН медицинского озона позволяет добиться у беременных женщин снижения уровня протеинурии и частоты бактериурии в общем анализе мочи, уровня гематокрита в общем анализе крови, а так же некоторых показателей гемостаза, таких как фибриноген и протромбиновый индекс. Применение озонотерапии в комплексе лечения ФПН и ее проявлений – гипоксии и гипотрофии плода, по данным КТГ и доплерометрии наиболее эффективно в сроке беременности 30 – 35 недель. Вместе с тем назначение медицинского озона в сроке беременности более 36 недель не менее обосновано, поскольку позволяет достоверно снизить в родах частоту таких осложнений как раннее излитие околоплодных вод и аномалий родовой деятельности. Включение в комплекс терапии ФПН медицинского озона способствует достоверному повышению массы тела и роста новорожденных, а так же количества баллов при оценке их состояния по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни, по сравнению с детьми, матери которых получали во время беременности только традиционную терапию ФПН. Кроме этого озонотерапия снижает частоту развития в раннем неонатальном периоде ЗВУР по гипотрофическому типу у новорожденных от матерей с ФПН.

Литература

1. Айламазян, Э.К. Акушерство. Национальное руководство [Текст] / Э.К. Айламазян [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Милованов, А.П. Гистофизиология плацентарно-маточной области [Текст] / А.П. Милованов, И.Г. Шатилова, М. Кадыров // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 2. – С. 38-44.
3. Сидорова, И.С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности [Текст] / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. – М.: МИА, 2005. – 295 с.
4. Стрижаков, А.Н. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение [Текст] / А.Н. Стрижаков, Т.Ф. Тимохина, О.Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 5. – С. 53-63.
5. Bassan, H. The pregnant spontaneously hypertensive rat as a model of asymmetric intrauterine growth retardation and neurodevelopmental delay [Text] / H. Bassan [et al.] // Hypertens Pregnancy. – 2013. – Vol. 24, № 3. – P. 201-211.
6. Duttaroy, A.K. Transport of fatty acids across the human placenta: a review [Text] / A.K. Duttaroy // Prog Lipid Res. – 2014. – Vol. 48, № 1. – P. 52-61.



7. Fischer, W.M. Ein Vorschlag zur Beurteilung des antepartalen Kardiotokograms [Text] / W.M. Fischer, I. Stude, H. Brandt // *Z. Geburtsh. Perinat.* – 1976. – Bd. 180. – S. 117-123.
8. Germani, D. Uteroplacental insufficiency down regulates insulin receptor and affects expression of key enzymes of long-chain fatty acid (LCFA) metabolism in skeletal muscle at birth [Text] / D. Germani, A. Puglianiello, S. Cianfarani // *Cardiovasc Diabetol.* – 2014. – № 18. – P. 14.
9. Hodgin, J.B. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis [Text] / J.B. Hodgin, M. Rasoulpour, G.S. Markowitz, V.D. D'Agati // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 71-76.
10. Ke, X. Nonresponsiveness of cerebral p53-MDM2 functional circuit in newborn rat pups rendered IUGR via uteroplacental insufficiency [Text] / X. Ke [et.al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2014. – Vol. 288, № 4. – P. 1038-1045.
11. La Marca, B.D. Pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: a central role for endothelin? [Text] // B.D. La Marca [et al.] // *Gend Med.* – 2012. – № 5. – S. 133-138.
12. Li, C.S. Sodium arsenite inhibits migration of extravillous trophoblast cells in vitro [Text] / C.S. Li, R. Loch-Caruso // *Reprod Toxicol.* – 2014. – Vol.24, №3-4. – P.296-302.
13. Rees, S. Fetal and neonatal origins of altered brain development [Text] / S. Rees, T. Inder // *Early Hum Dev.* – 2013. – Vol. 81, № 9. – P. 753-761.
14. Roos, S. Regulation of placental amino acid transporter activity by mammalian target of rapamycin [Text] / S. Roos, Y. Kanai, P.D. Prasad, T.L. Powell, T. Jansson // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2009. – Vol.296, №1. – P.142-150.

CURRENT OF PREGNANCY AND SORTS AT WOMEN WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

E.M. IUTINSKIY
S.A. DVORYANSKIY
M.B. DROZHDINA

Kirov State Medical Academy

e-mail: dvorsa@mail.ru

In article modern data about an aetiology and a pathogenesis of fetoplacental insufficiency are cited. The comparative estimation of efficiency of traditional pharmacological therapy fetoplacental insufficiency and complex therapy with participation of medical ozone is made. In particular it is shown, that including in a complex of therapy fetoplacental insufficiency of medical ozone admixture promotes more effective elimination of a hypoxia of a foetus and restoration adequate placental blood flow that is realised further by more favorable current of the early neonatal period at such children.

Keywords: pregnancy, fetoplacental insufficiency, ozonotherapy.



УДК 616.62—008.22—036.07—02:618.171—085—089

РЕКУРРЕНТНАЯ СЕКС-ИНДУЦИРОВАННАЯ ДИЗУРИЯ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН — ПУТИ ВЫХОДА ИЗ КРИЗИСА

В.Н. ЛЕСОВОЙ¹
С.В. АНДРЕЕВ²
Д.В. ЩУКИН¹
А.И. ГАРАГАТЫЙ²

¹⁾ Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²⁾ Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала, г. Харьков, Украина

e-mail: androp65@mail.ru

В работе приведены результаты обследования и лечения 215 пациенток репродуктивного возраста, страдающих рекуррентной секс-индуцированной дизурией. На основании морфометрического сравнения с 580 здоровыми женщинами исследованы вариации топологии наружного отверстия мочеиспускательного канала. Изучена эффективность последовательного применения поведенческой профилактики и хирургического лечения в предупреждении рецидивов заболевания.

Ключевые слова: рекуррентный цистит, молодые женщины, профилактика, хирургическое лечение.

Введение. Урогинекологическая практика изобилует пациентками репродуктивного возраста, перманентно предъявляющими жалобы ирритативного характера, обычно интерпретируемые как банальный цистит/уретрит с соответствующим антибактериальным лечением. Первый парадокс заключается в том, что стандартная терапия обычно оказывает позитивный, но, как правило, временный эффект. Второй состоит в том, что у внушительной когорты пациенток, клинико-микробиологическое обследование не обнаруживает значимых патологических отклонений.

К настоящему времени существует несколько десятков терминологических понятий, в той или иной степени интерпретирующих рекуррентную дизурию (РД) у женщин: женский уретральный синдром, цисталгия, цистопатия, асептический уретрит/цистит, невралгия мочевого пузыря, генитально-пузырная дисфункция и др [3, 5].

В последние годы наиболее употребим термин рецидивирующие (рекуррентные) неосложненные инфекции нижних мочевых путей (РИНМП), как собирательное понятие, объединяющее воспалительные заболевания уретры и мочевого пузыря у небеременных пациенток, сопровождаемые сходными клиническими проявлениями без лихорадки [9]. При этом доминирующей причиной реинфицирования мочевого тракта являются половые контакты [10].

Такого рода пациентки, испытывая физические и моральные страдания из-за постоянной дизурии, нередко уклоняются от интимной близости, что негативно отражается на их психологическом состоянии, вносит дисгармонию и элемент конфликтности в семейные отношения [3].

Реинфицированию прежде всего способствуют анатомо-физиологические особенности женского организма (короткая и широкая уретра, ее близость к естественным микробным резервуарам), а также вариации топологии наружного отверстия мочеиспускательного канала: вагинальная эктопия и/или гипермобильность уретры, которая тесно связана с присутствием уретро-гименальных спаек (УГС) [1, 3].

Лечение женщин, страдающих РД, представляет собой нетривиальную задачу. Наиболее широкое распространение снискали различные схемы профилактического посткоитального назначения антибактериальных препаратов. Тем не менее, даже с учетом чувствительности микроорганизмов, в 34% случаев превентивная терапия не дает ожидаемого эффекта, но способствует селекции резистентных штаммов возбудителей и побочным эффектам [9]. Кроме того, такие режимы, как правило, негативно воспринимаются пациентками, экономически маловыгодны.

В последние годы получили развитие методики хирургического лечения, отражающие различные взгляды исследователей на причины РД. Имеется сообщение о применении меатоскенэктомии (придается значение депонированию возбудителей в парауретральных добавочных образованиях) [8]. Оценить эффективность трудно из-за единичности наблюдения. Более широкую популярность снискали методики оперативной коррекции, общими чертами которых является резекция УГС, циркулярная мобилизация дистального отдела уретры и транспозиция его ближе к клитору [1, 2, 4, 6]. Их основным недостатком служит необходимость в циркулярном выделении уретры, что создает условия к нарушению

кровоснабжения и иннервации, несостоятельности швов, развитию стриктур или рецидива заболевания (18,5-36,3%) [2, 6].

Несмотря на стабильный интерес и вполне определенные успехи на пути решения проблемы РД, сложился весьма противоречивый спектр мнений не только в отношении этиологии и патогенеза заболевания, но и в подходах к лечению и, особенно к профилактике заболевания, что существенно ограничивает возможности оказания действенной медицинской помощи.

Очевидно, что тактика перманентного купирования обострений заболевания бесперспективна, а решение проблемы находится в плоскости превентивных мер (будь то поведенческих, лекарственных или хирургических), снижающих риск рецидивов. Однако именно указанные аспекты характеризуются отсутствием единства взглядов и методологии. Остаются предметом дискуссии предпочтения медикаментозной или хирургической профилактики, отсутствуют аргументированные показания к избранию той или иной методики, что актуализирует дальнейшее изучение проблемы.

Материалы и методы. С 2009 года под наблюдение взято 215 пациенток, страдающих от рекуррентной секс – индуцированной дизурии (РД), из них – 57 рожавших (возраст – $24,9 \pm 3,8$ и $32,4 \pm 4,3$ лет соответственно). Дополнительно выполнено сравнительное морфометрическое обследование 580 относительно здоровых женщин (208 рожавших) для уточнения топографо-анатомических отличий наружных гениталий, как потенциальных диагностических критериев (возраст – $24,5 \pm 3,7$ и $33,1 \pm 5,5$ лет соответственно).

Совпадение времени возникновения заболевания с началом регулярной половой жизни имело место в 75%, в остальных случаях – спустя 1-3 года сексуальной активности. Давность страдания составила от 1,5 до 15 лет, частота рецидивов – от 3-4 в год (60%) до ежемесячных и еженедельных эпизодов (40%). Абсолютно все пациентки с РД ранее неоднократно обследовались и лечились, и к моменту включения в исследовательский протокол не имели специфических урогенитальных инфекций.

Проведено стандартное клиническое, микробиологическое, иммунологическое, урофлоуметрическое, ультразвуковое, эндоскопическое, рентгенологическое, гистологическое и оригинальное морфометрическое обследование. Все полученные в ходе исследования данные подвергнуты статистической обработке.

Результаты исследования. Традиционное микробиологическое обследование при РД оказалось малоинформативным даже при наличии ирритативной симптоматики и характеризовалось низкой частотой бактериурии (34,9%), видовым разнообразием, малозначимым уровнем бактериальной обсемененности мочи ($\leq 10^3$ КОЕ/мл), идентичностью с влагилищным биоценозом в 82,3%. В микробном пуле преобладали представители сапрофитной условно-патогенной факультативно (облигатно)-анаэробной кокковой флоры, грибы рода *Candida* и грамотрицательные бактерии из кишечной группы: *Staphylococcus epidermidis* – 20,2%; *Candida albicans* – 14,7%; *Peptostreptococcus* – 14,1%; *Escherichia coli* – 11,1%; *Peptococcus* – 6,7%; *Bacteroides* – 6,1%; *Streptococcus epidermidis* – 4,9%; *Streptococcus faecalis* – 4,9%; *Enterobacter cloacae* – 3,7%; Лактобактерии – 2,5%. Это свидетельствовало про существование (помимо сугубо инфекционных причин), дополнительных факторов, способных обусловить периодические эпизоды дизурии, нивелировало этиологическую значимость какого-либо конкретного возбудителя в генезе рецидивов и косвенно указывало на основные источники инфицирования мочевого тракта – влагилище и ЖКТ.

У женщин с РД прослеживалась связь заболевания с индивидуальными анатомическими особенностями преддверия влагилица, патогномоничными из которых явились – вагинальная эктопия ($\chi^2=114,53$; $p<0,001$) и избыточная подвижность выходного отдела уретры в присутствии УГС, но лишь в сочетании с позитивной пробой O'Donnell ($\chi^2=91,80$; $p<0,001$). Само по себе наличие УГС, без учета результатов теста на мобильность уретры, равно как и ригидность входа во влагилище не являлись достоверными факторами, связанными с РД – $\chi^2=3,62$ ($p>0,05$) и $\chi^2=1,53$ ($p>0,05$) соответственно.

Вместе с тем, сугубо субъективная оценка указанных признаков оказалась не всегда однозначной и вполне могла повлечь ложные диагностические выводы. Так, внешний осмотр пациенток с РД выявил присутствие вагинальной эктопии уретры – ВЭУ (в традиционной интерпретации этого понятия – локализация наружного отверстия уретры проксимально от плоскости входа во влагилище) в 45,6%; позитивный характер пробы O'Donnell в 51,2% (чувствительность – 45,6 и 36,3%; специфичность – 89,5 и 91,7% соответственно).

В этой связи была предпринята попытка определить более постоянный отличительный признак, указывающий на анатомическую склонность женщины к развитию заболевания. Проведено достаточно масштабное сравнительное морфометрическое исследование величины уретро-клиторального промежутка (УКП) – 215 пациенток с РД и 580 здоровых женщин. При этом поначалу присутствовал определенный скепсис, из-за разнородности получаемых данных, пока не была отработана однотипная методика измерений.

Согласно с ней, с помощью большого и указательного пальца левой руки исследователя (для правой) разводили в обе стороны малые половые губы (обнажая пространство преддверия влагилица) под углом приблизительно 45° к срединной линии и оттесняли ткани в вентральном направле-



нии до начала поступательного движения наружного отверстия уретры. При этом образуется как бы перевернутый прямоугольный треугольник, основание которого проходит через головку клитора, а углами служат: наружное отверстие уретры (сзади) и отгесненные пальцами лепестки малых половых губ с двух сторон. Затем с помощью обычной линейки измеряли расстояние между головкой клитора и центром отверстия уретры.

В результате установлено, что для пациенток с РД типична величина УКП более 3 см, а для здоровых женщин – 3 см и менее ($\chi^2=403,84$; $p<0,001$); средние показатели – $3,70\pm 0,39$ см (Ме – 3,6) против $2,63\pm 0,39$ см (Ме – 2,5) соответственно ($p<0,01$). Чувствительность составила 91,6%, специфичность – 85,1%, прогностическая ценность положительного результата – 69,7%.

С увеличением УКП, сильнее проявлялась воронкоподобная конфигурация интроитуса, ближе располагались друг к другу отверстия уретры и влагалища, была короче длина уретры по данным УЗИ (коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена $-0,347$ и $-0,487$ соответственно; $p<0,01$), тоньше уретровлагинальная перегородка, но менее развиты УГС (и наоборот). Это в определенной мере позволяло судить о доле патогенетического участия в развитии РД основных анатомических причин заболевания – ВЭУ и УГС.

Параметры «мужских достоинств» (по результатам ориентировочной оценки половыми партнерами) оказались сопоставимыми – $15,3\pm 1,8$ против $14,7\pm 1,7$ см ($p>0,05$) у женщин с РД и здоровых особ соответственно, что исключает избыточную значимость фаллического фактора в генезе РД ($\chi^2=0,69$; $p>0,05$). Тем не менее, отмечено, что при относительно крупном фаллосе – более 18 см (встречаемость 8-10%), чаще возникает спорадическая дизурия у женщин ($\chi^2=12,33$; $p<0,01$). Это косвенно свидетельствует про основополагающую роль именно анатомических особенностей интроитуса женщин при РД.

Подтверждено, что наличие анатомических предпосылок при РД способствует патологическому секс-индуцированному рефлюксу вагинального содержимого в просвет уретры (уретральный рефлюкс), доказательствами чего явились:

- достоверное повышение частоты бактериурии до 70,1% ($\chi^2=84,76$, $p<0,001$) против 22,2% у здоровых женщин ($\chi^2=84,76$, $p<0,001$) в образцах посткоитальной мочи до уровня $\leq 10^3$ КОЕ/мл и снижение показателя до 21,1% при последующих мочеиспусканиях (утренняя моча);

- обнаружение в моче сапрофитных микроорганизмов – типичных представителей влагалищной микрофлоры: Лактобациллы, *Staphylococcus* et *Streptococcus epidermidis*; *Corynebacterium vaginalis*; *Peptostreptococcus*; *Bacteroides*, *Candida* и др.;

- дрейф показателя pH в выходном отделе уретры в сторону кислой реакции (более характерной для внутренней среды влагалища) – $5,3\pm 0,5$ против $6,2\pm 0,4$ соответственно ($p<0,05$);

- наличие отрицательной корреляционной зависимости между величиной УКП и показателем pH в выходном отделе уретры – чем ближе расположено наружное отверстие уретры к интроитусу, тем параметры внутренней среды ее дистальной части приближены к параметрам среды влагалища – коэффициенты линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена – ($-0,350$) и ($-0,231$) соответственно ($p<0,05$);

- отсутствие значимых различий со здоровыми женщинами по частоте обнаружения микроорганизмов в моче ($\chi^2=1,86$; $p>0,05$) и параметрам pH в дистальном отделе уретры – $5,9\pm 0,5$ (Ме 5,9) против $6,4\pm 0,4$ (Ме 6,3) соответственно ($p>0,05$) при проведении обследования в условиях сексуальной паузы (период ремиссии для пациенток с РД)

- клиническая эффективность хирургической коррекции – транспозиции дистального отдела уретры.

Избыточный секс-индуцированный заброс в уретру влагалищных выделений, содержащих бактериальный компонент и органические кислоты (в основном молочную кислоту, продуцируемую лактофлорой), способен обусловить перманентное химико-биологическое повреждение покровного слоя (рефлюкс-уретрит). Его свидетельством явилось усиление десквамации эпителия ($\chi^2=12,71$; $p<0,01$), посткоитальный дрейф pH в выходном отделе уретры в кислую сторону (коэффициенты корреляции Пирсона, Спирмена и Тау Кендалла: $-0,309$; $-0,279$ и $-0,198$ соответственно, $p<0,05$) и угнетение образования секреторного IgA ($-0,587$, $-0,624$ и $-0,484$ соответственно, $p<0,01$).

Это постепенно формирует благоприятные условия для бактериальной колонизации и инвазии уретры влагалищной флорой, сопровождается тенденцией к укорочению периодов ремиссий (нарастание тяжести – $\chi^2=44,34$; $p<0,001$) и усугублению общего самочувствия женщин вне обострений ($\chi^2=45,94$; $p<0,001$), развитием в ряде случаев персистирующей воспалительной реакции.

Перманентное химико-биологическое раздражение рецепторного аппарата уретры может явиться причиной эпизодической ирритативной симптоматики при нормальном анализе мочи (рефлюкс-уретрит), а чрезмерная микробная контаминация уретры – восходящего инфицирования и воспалительных осложнений (цистит, пиелонефрит), о чем свидетельствует высокая встречаемость пиелонефрита в анамнезе пациенток с РД – $37,4\pm 6,2\%$ ($\chi^2=11,62$; $p<0,001$). Это объясняет диссонанс

между относительно частыми эпизодами дизурических жалоб и более редкой фиксацией лабораторных признаков, удостоверяющих инфекционное воспаление – бактериурии и лейкоцитурии (34,5%).

Результаты рентгенологического, ультразвукового, эндоскопического и урофлуометрического обследования у всех больных не выявили значимых патологических отклонений.

Лечебная тактика предполагала использование превентивных мер, направленных на снижение интенсивности патологического уретрального рефлюкса и/или ликвидацию анатомических условий для его развития.

На первоначальном этапе всем женщинам рекомендовали применение мер поведенческой профилактики. Ее принципиальными моментами явились следующие положения: информированность пациентки о наличии предрасположенности к РД; нивелирование влияния дополнительных факторов и раздражителей, способствующих микробному обсеменению и дизурии (коррекция сексуальных паттернов и гигиенических излишеств); облегчение условий для введения полового члена во влагалище и его скольжения (уменьшение степени вовлечения дистального отдела уретры в сексуальные атаки); естественное механическое вымывание, попавших в уретру влагалищных выделений, потоком мочи (посткоитальное мочеиспускание); максимальное уничтожение бактериальной флоры в месте внедрения (антибактериальный крем) – альтернатива системному посткоитальному профилактическому приему антибиотиков; снижение степени агрессивности микробного пула (восстановление микробиоценоза влагалища).

Примечательно, что поведенческая профилактика была исходно разработана как подготовительная санационная мера к хирургическому лечению, но в процессе исследования и наблюдения выяснилось, что она весьма эффективна и в качестве самостоятельной терапевтической методики, что позволило достигнуть позитивных результатов у большинства женщин, страдающих РД, не прибегая к оперативному пособию.

Из 125 пациенток, которые применяли поведенческие рекомендации, в 32,0% зафиксирована стойкая клиническая ремиссия, в 38,4% – явное улучшение (снижение частоты рецидивов с 6-12 и более эпизодов в год до относительно приемлемого уровня – 1-2 эпизода в год). Совокупная эффективность поведенческой профилактики составила – 70,4%.

В итоге, из позиционировавшейся вначале исследования в качестве вспомогательной методики, поведенческая профилактика заняла нишу основного способа профилактики при РД у женщин, предваряя собой остальные превентивные меры. Ее эффективность напрямую зависела от скрупулезности соблюдения женщиной рекомендуемых превентивных мер, от давности заболевания – наиболее действенна в сроке до 5 лет от начала заболевания ($\chi^2 = 13,8$; $p < 0,001$); от степени выраженности вагинальной эктопии уретры – менее эффективна при $УКП \geq 4,0$ см ($\chi^2 = 27,84$; $p < 0,001$). В 29,6% особого успеха достигнуто не было, что явилось мотивацией к хирургическому лечению.

Оперативному лечению подверглась 32 (14,9%) пациентка с РД. Применена оригинальная методика [7], включающая: транспозицию выходного отдела уретры за счет изменения пространственной конфигурации окружающих ее тканей (без циркулярной мобилизации), иссечение УГС и прилежащего лоскута влагалища (область так называемого „уретрального кия“) вместе с основной массой добавочных парауретральных образований (складок, желез, протоков Скене).

Необходимость последнего этапа подтверждена результатами гистологического исследования установившего, что в 15 (65,2%) из 23 наблюдений (при длительности заболевания до 5 лет) имелись признаки персистенции воспалительной реакции в периуретральных тканях (отек, полнокровие сосудов, лейко-лимфоцитарные инфильтраты, утолщение подслизистой основы и др.), при сохранности морфологической архитектоники. В более поздних наблюдениях (9) уже выявлялись дегенеративные изменения, соответствующие исходу хронической воспалительной реакции (диффузно-очаговая, периваскулярная лимфоплазмноклеточная инфильтрация, нарастающий фиброз стромы, дистрофические изменения в структуре сосудов и нервных волокон и др.). Интенсивность гистологических изменений прогрессировала по мере увеличения давности заболевания.

Послеоперационная реабилитация протекала у всех пациенток без осложнений. Конфигурация мочевых путей по данным морфометрии и контрольных ультразвуковых сканирований соответствовали параметрам нормы, $УКП - 2,3 \pm 0,3$ см, Q_{max} более 15 мл/с.

В 27 (84,4%) наблюдениях наступило стойкое клинко-микробиологическое излечение. При этом в 5 (18,5%) случаях, в течение первого года после операции, имели место единичные эпизоды РД (1 и 2), что потребовало консервативного лечения, после чего рецидивов не возникало. В 5 (15,6%) случаях констатировано явное клиническое улучшение (частота рецидивов уменьшилась с 6-12 до 1-2 раз в год), что оказалось вполне приемлемым.

Качество сексуальной жизни улучшилось во всех наблюдениях. К настоящему моменту беременность наступила у 7 женщин, 5 пациенток родили здоровых детей естественным способом без каких-либо осложнений.

Заключение. Действенное оказание медицинской помощи пациенткам с РД возможно при использовании профилактических мер, предотвращающих или снижающих влияние патологического



секс-индуцированного уретрального рефлюкса, критериям чего соответствует последовательное применение поведенческой профилактики, а при ее неэффективности – хирургического лечения, обеспечивающих выздоровление или значимое клиническое улучшение в 70,4% (32,0+38,4%) и 100,0% (84,4+15,6%) соответственно ($p < 0,001$).

Реальная потребность в хирургическом лечении – транспозиции дистального отдела уретры, с учетом эффективности поведенческой профилактики, составляет порядка 30%. Хирургическое вмешательство служит методом выбора при наличии анатомических предпосылок.

Показаниями к операции могут являться: неэффективность поведенческой профилактики; тенденция к укорочению периодов ремиссии, повторные атаки пиелонефрита; стойкая бактериурия; признаки хронизации воспалительного процесса; сексуальная, психологическая и бытовая дезадаптация пациенток. Альтернативой может служить системная посткоитальная антибиотикопрофилактика. Осознанный выбор дальнейшего способа лечения определяется пациенткой.

При отсутствии клинических проявлений РД, любые анатомические конфигурации преддверия влагалища женщин, являются не более чем индивидуальными особенностями, которые могут остаться незамеченными или проявить себя в последующем (например, при смене полового партнера).

Вместо применяемого ныне собирательного и неопределенного понятия – РИНМП, в отношении пациенток, страдающих секс-индуцированной РД, целесообразно использовать термин – рекуррентный секс-индуцированный рефлюкс-уретрит (или просто рефлюкс-уретрит), прямо указывающий на основной причинно-следственный механизм заболевания и необходимость соответствующей лечебной тактики. При этом восходящий цистит или пиелонефрит (при наличии лабораторного подтверждения) являются лишь осложнениями основного заболевания

Литература

1. Гвоздев М.Ю. Транспозиция дистального отдела уретры в оперативном лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин / М.Ю. Гвоздев, О.Б. Лоран, Л.М. Гумин, В.В. Дьяков // Урология. – 2000. – № 3. – С. 24-27.
2. Кисамеденов Н.Г. Реконструктивная хирургия мочеиспускательного канала у женщин в лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей / Н.Г. Кисамеденов // Автореф. Дис. канд. мед. наук. – М. – 2009. – 25 с.
3. Лоран О.Б. Рецидивирующие инфекции мочевых путей / О.Б. Лоран // Издательство: МИА. – 2008. – 32 с.
4. Нестеров С.Н. Реконструктивная хирургия мочеиспускательного канала у женщин в лечении посткоитального цистита / С.Н. Нестеров, Н.Г. Кисамеденов // Вестник национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2009. – Т. 4. – № 2. – С. 29-35.
5. Пушкарь Д.Ю. Некоторые аспекты патогенеза, факторы риска и пути профилактики рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей у женщин / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Зайцев, В.В. Дьяков // Фарматека. – 2006. – № 15. – С. 17-23.
6. Родыгин Л.М. Транспозиция дистального отдела уретры при ее эктопии / Л.М. Родыгин // Вестник российской военно-медицинской академии. – Приложение. – Часть II. – СПб. – 2009. – № 1 (25). – С. 814.
7. Спосіб лікування вагінальної ектопії зовнішнього отвору сечовипускного каналу у жінок: Патент 51783 Україна МПК (2009) А61В 17/00 / Лісовий В.М., Гарагатий І.А., Тучкіна І.О., Андреев С.В., Лісова М.А., Гарагатий А.І. – Опубл. 26.07.2010. – Бюл. № 14. – 4 с.
8. Archimbaud Jean-Pierre La méatostomectomie avec uréthroscopie périméale: traitement des cystites récidivantes de la femme / Archimbaud Jean-Pierre, Gerard Thierry, Martin Xavier Jean-Baptiste // Progrès en Urologie. – 2003. – № 13. – P. 445-452.
9. Recurrent Urinary Tract Infection / Annette Epp., Annick Larochelle [et al.] (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) // SOGC Clinical practice guideline. – 2010. – № 250 (November). – P. 1082-1090.
10. Stamatiou C. Sex-induced cystitis – patient burden and other epidemiological features / Stamatiou C., Bovis C., Panagopoulos P., Petrakos G., Economou A., Lycoudt A. // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 32(3). – P. 180-182.



RECURRENT SEX-INDUCED DYSURIA IN YOUNG WOMEN — CRISIS SOLUTION

V.N. LESOVOI¹
S.V. ANDREYEV²
D.V. SCHUKIN¹
A.I. GARAGATIY²

*¹⁾ Kharkiv National
Medical University,
Ukraine*

*²⁾ Regional Clinical Centre of
Urology and Nephrology named
by V.I. Shapoval,
Kharkiv, Ukraine*

e-mail: androp65@mail.ru

The article presents the results of examination and treatment of 215 patients of reproductive age with recurrent sex-induced dysuria. On the basis of morphometric comparison with 580 healthy women variations of the topology external opening of the urethra were studied. The efficiency of a phased application of behavioral therapy and surgical treatment in preventing recurrence of the disease has been proved.

Keywords: recurrent cystitis, young women, prevention, surgery.



РОЛЬ ПЛАЦЕНТАРНЫХ БЕЛКОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ И ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

М.В. МАКАРЕНКО

*Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина*

Родильный дом № 5, г. Киев

e-mail: I_U_Kuzmina@mail.ru

Проведено исследование по определению плацентарных белков (ПБ) при физиологической беременности и у беременных с синдромом задержки роста плода (СЗРП) различной степени тяжести. В результате проведенного исследования выявлено, что концентрации ПБ были исходно достоверно изменены по сравнению с уровнями при физиологической беременности, причем выраженность отклонений уровней ПБ зависела от длительности и степени тяжести СЗРП. В связи с этим, определение параметров ПБ у беременных с СЗРП целесообразно для ранней диагностики развития данной патологии и определения степени ее тяжести.

Ключевые слова: плацентарные белки, синдром задержки роста плода, диагностика.

Наиболее чувствительными маркерами, позволяющими судить о белок-синтезирующей функции плаценты, являются белки "зоны беременности": трофобластический β 1-глобулин (ТБГ), плацентарный α 1-микроглобулин (ПАМГ) и α 2-микроглобулин фертильности (АМГФ) [1]. Плацента как биологический барьер между матерью и плодом выполняет роль одного из источников блокирующих факторов, обеспечивающих специфическую и неспецифическую супрессию [2]. В связи с этим, изучение динамики изменения концентрации плацентарных белков во время беременности имеет большое значение для определения развития плацентарной недостаточности и прогнозирования и диагностики степени развития СЗРП [3].

Материал и методы. Плацентарные белки (ПБ) при физиологически протекающей беременности и осложненной СЗРП определяли у наблюдавшихся беременных в сроках от 17 до 40 недель. С целью определения содержания ПБ в третьем триместре беременности было проведено обследование 50 беременных с физиологическим течением беременности, составивших контрольную группу, и 224 женщины с СЗРП, вошедших в основную группу наблюдения. Беременные основной группы были разделены на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести СЗРП.

В 1 группу вошли 165 беременных с СЗРП 1 степени, во вторую – 39 беременных с СЗРП II степени и в третью – 20 беременных с СЗРП III степени.

Результаты и их обсуждение. Данные по содержанию ТБГ в исследуемых группах беременных представлены в таблице 1.

У беременных с физиологической беременностью максимальный уровень ТБГ в сыворотке крови отмечается с 33 до 37 недель гестации и составляет $218,2 \pm 19,6$ мкг/мл. В 39-41 неделю происходит постепенное понижение содержания белка до $112,5 \pm 15,2$ мкг/мл. При СЗРП (I, II и III подгруппы) содержание ТБГ до 32 недель беременности было достоверно ниже, по сравнению с контрольной группой (таб.2), причем снижение его концентрации в сыворотке крови было пропорционально степени выраженности СЗРП.

Однако, с 33 недель гестации при наличии СЗРП происходит достоверное повышение содержания ТБГ по сравнению с контрольной группой беременных и составляло $276,3 \pm 16,4$ ($p < 0,05$), $248,3 \pm 20,7$ ($p < 0,01$) и $224,2 \pm 16,1$ мкг/мл ($p < 0,05$). К концу беременности при сроке 38-40 недель концентрация ТБГ в сыворотке крови в I, II и III подгруппах беременных с СЗРП, в отличие от контрольной группы, не снижалась, а, наоборот, достоверно повышалась, достигая уровня $286,8 \pm 13,7$ мкг/мл ($p < 0,01$), $258,7 \pm 11,3$ ($p < 0,01$) и $249,3 \pm 18,2$ мкг/мл ($p < 0,01$).

У женщин с клинически выраженными проявлениями СЗРП содержание ТБГ в сыворотке крови снижалось, по сравнению с контрольной группой, в сроки до 33 недель ($p < 0,001$, $p < 0,05$).



Таблица 1

Содержание ТБГ (мкг/мл) при физиологически протекающей беременности и при СЗРП (M±m)

Срок Беременности, нед	Физиологическая Беременность 1 группа (контроль) n=50	Основная группа беременных с СЗРП (n =224)		
		1 подгруппа n=165	II подгруппа n=39	III подгруппа n=20
17-20	55,1±3,0	49,5±6,7	35,3±3,1***	25,3±5,7**
21-24	78,4±4,1	63,7±8,1	52,1±5,2*	45,1±6,3**
25-28	132,6±8,4	100,8±10,2*	72,8±8,1**	68,7±9,4**
29-32	165,7±13,2	142,5±10,6*	115,7±11,2*	80,1±15,2**
33-37	218,2±19,6	276,3±16,4*	248,3±20,7**	224,2±16,1*
38-40	112,5±15,2	286,8±13,7**	258,7±11,3**	249,3±18,2**

Примечание: Статистически значимые различия между показателями в группах с физиологически протекающей беременностью и при хронической гипоксии плода: 1 звездочка <0,05, две звездочки <0,01, три звездочки <0,001.

Анализ прогностической ценности теста на ТБГ у беременных женщин в III триместре показал, что выявление увеличения в 2 и более раза значений ТБГ позволяет прогнозировать рождение ребенка с СЗРП (табл. 1), в то время как при нормальных показателях ТБГ случаев рождения детей с СЗРП не было (p<0,001).

Таким образом, развитие во время беременности патологической секрецией ТБГ, который является специфическим маркером плодовой части плаценты и отражает ее состояние, является неблагоприятным прогностическим тестом в плане развития СЗРП. Сравнительная оценка показателей ТБГ, который является маркером плодовой части плаценты, у женщин контрольной, II, III и IV клинических групп показала, что наиболее неблагоприятными для прогноза развития СЗРП являются повышение содержания ТБГ в 32-38 недель и дальнейший его рост в 39-40 недель вместо плавного падения, которое наблюдалось в контрольной группе.

Содержание ПАМГ в сыворотке крови повышалось с увеличением срока физиологической беременности и постепенно снижалось перед родами (табл. 2). Однако при сравнении с группой беременных с СЗРП I степени (I подгруппа) исходные данные достоверно превышали нормальные показатели (p<0,05): в 17-20 недель уровень ПАМГ составлял 23,2±3,1 нг/мл при норме 16,6 ± 1,5 нг/мл. В III подгруппе беременных с СЗРП уже к 17-20 неделям беременности были отмечены более высокие концентрации ПАМГ, которые составили 28,2±3,1 нг/мл (p<0,05). Необходимо отметить, что показатели во II и III подгруппах беременных с СЗРП существенно не отличались между собой по уровню ПАМГ в аналогичные сроки беременности. Однако, в отличие от контрольной группы беременных, содержание ПАМГ достоверно повышалось с ростом беременности и составляло максимальное значение накануне родов. Максимальный уровень ПАМГ, наблюдался в сроки беременности от 33 до 40 недель и достоверно повышался соответственно со степенью тяжести СЗРП. Изучение показателей ПАМГ в динамике роста беременности, может служить хорошим диагностическим критерием степени тяжести СЗРП и прогностическим тестом его развития.

Таблица 2

Содержание ПАМГ (нг/мл) при физиологически протекающей беременности и при СЗРП (M±m)

Срок беременности, нед.	Физиологическая беременность 1 группа (контроль) n=50	Основная группа беременных с СЗРП (n =224)		
		1 подгруппа n=165	II подгруппа n=39	III подгруппа n=20
1	2	3	4	5
17-20	16,6±1,5	23,2±3,1*	28,2±3,1*	32,2±1,1**
21-24	17,6±1,8	23,6±2,3*	36,1±2,2***	40,1±2,5***



Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5
25-28	18,2±1,1	23,9±2,1*	39,1±3,1***	42,2±2,1***
29-32	19,1±1,3	25,6±3,5***	41,8±1,3***	43,8±2,5***
33-37	18,5±2,1	46,4±4,5***	59,4±4,5***	63,6±4,2***
38-40	15,5±2,1	48,1±4,2***	60,8±3,9***	64,1±3,6***

Примечание: Статистически значимые различия между показателями в группах с физиологически протекающей беременностью и хронической гипоксией плода: 1 звездочка <0,05, две звездочки <0,01, три звездочки <0,001.

Согласно проведенным исследованиям, концентрация АМГФ в сыворотке крови при физиологической беременности максимальна в I триместре беременности (табл. 3).

В процессе развития физиологической беременности наблюдалось снижение уровня этого белка с 401,3±26,3 нг/мл (в 17-20 недель беременности) до 84,3±22,6 нг/мл (в 33-37 недель беременности). У беременных с СЗРП концентрация АМГФ в сыворотке крови менялась в зависимости от степени выраженности патологии. У пациенток с СЗРП наблюдалось достоверное снижение содержания АМГФ в сыворотке крови в процессе роста и развития плодного яйца. Однако, реакция белоксинтезирующей функции плаценты реагировала на степень выраженности СЗРП путем повышения секреции АМГФ, по-видимому, за счет включения компенсаторных механизмов адаптации.

Таблица 3

Содержание АМГФ (нг/мл) при физиологически протекающей беременности и при СЗРП (M±m)

Срок беременности, нед	Физиологическая беременность 1 группа (контроль) n=50	Основная группа беременных с СЗРП (n =224)		
		I подгруппа n=165	II подгруппа n=165	III подгруппа n=165
17-20	401,3±26,3	451,3±19,0**	491,4±21,4*	514,3±33,1**
21-24	322,7±21,9	377,4±21,3*	396,7±23,2*	469,6±31,3***
25-28	235,5±23,1	277,6±17,2*	295,4±21,2**	339,6±23,3*
29-32	176,4±18,2	222,2±15,4*	241,6±16,1**	330,2±20,4*
33-37	84,3±22,6	131,9±19,4*	161,2±16,2*	207,4±16,3**

Примечание: Статистически значимые различия между показателями в группах с физиологически протекающей беременностью и хронической гипоксией плода: 1 звездочка < 0,05, две звездочки < 0,01, три звездочки < 0,001.

При сроке беременности 29 – 32 недели, содержание АМГФ в сыворотке крови значительно повышалось у всех беременных с СЗРП, соответственно степени выраженности данного синдрома. Так в I-й подгруппе беременных с СЗРП I степени, по сравнению с контрольной группой женщин, показатель АМГФ составлял 222,2±15,4 нг/мл (p<0,05), у беременных II-й подгруппы – 241,6±16,1 нг/мл (p<0,01), и у беременных III-й подгруппы, с СЗРП III степени – 330,2±20,4 нг/мл (p<0,05). Такая же тенденция наблюдалась и в дальнейшем. В сроках беременности 33 – 37 недель показатели содержания АМГФ в сыворотке крови по сравнению с контролем увеличивались и составлял в I-й подгруппе – 131,9±19,4 нг/мл (p<0,05), во II-й – 161,2±16,2 нг/мл (p<0,05) и в III-й – 207,4±16,3 нг/мл (p<0,01).

Оценка показателей уровня АМГФ, являющегося маркером материнской части плаценты у женщин с ХГП [4], показала, что наиболее неблагоприятными для прогноза перинатальной патологии является повышение содержания АМГФ по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о нарушении естественного биологического барьера между кровью матери и плода.

Выводы. Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что изменение уровней ТБГ, ПАМГ и АМГФ у женщин с физиологической беременностью и с различной степенью СЗРП, оказалось разноплановым. Концентрации ПБ были исходно достоверно изменены по сравнению с уровнями при физиологической беременности, причем выраженность отклонений уровней ПБ зависела от длительности и степени тяжести СЗРП. В связи с этим, определение параметров ТБГ, ПАМГ и АМГФ у беременных с СЗРП целесообразно для ранней диагностики развития данной патологии и определения степени ее тяжести.

Литература

1. Крукиер И.И. Протеинкиназные системы плаценты при физиологической и осложненной беременности / И.И. Крукиер, Т.Н. Погорелова // Акуш. и гин. – 2005. – № 1. – С. 6-9.
2. Афанасьева Н.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести / Н.В. Афанасьева, А.Н. Стрижаков // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2004. – Т. 3. – № 9. – С. 7-13.
3. Орлов А.В. Скрининговые маркеры физиологической и осложненной беременности: дис. . д-ра мед. наук / А.В. Орлов. – Ростов – на-Дону, 2006. – 276 с.
4. Baumgarten K. Intrauterin growth retardation / K. Baumgarten // Eur. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 15. – P. 369-373.

ROLE OF PLACENTAL PROTEINS IN EARLY DIAGNOSTICS AND DEFINITION OF DEGREE DEVELOPMENT OF SYNDROMS OF GROWTH INHIBITION OF FETUS

M.V. MAKARENKO

*Kharkiv National
Medical University, Ukraine*

Maternity hospital № 5, Kiev

e-mail: I_U_Kuzmina@mail.ru

The research by definition of placental proteins (PP) at physiological pregnancy and at the pregnant woman with a set of symptoms of a with the syndroms of growth inhibition of fetus (SGIF) of a various degree of gravity. As a result of the research is revealed, that the concentrations PP were initially significant changed in comparison with levels at physiological pregnancy, and the expressiveness of deflections of levels PP depend on duration and degree of gravity SGIF. In this connection, the definition of parameters PP at the pregnant woman with SGIF is expedient for early diagnostics of development of the pathology and definition of a degree of its gravity.

Keywords: placental proteins, syndroms of growth inhibition of fetus, diagnostics.



УДК: 616-06: 616-078: I616.12-007.61+612.171:616.12-008.46:616.127-005.8:616.12-008.331.1

ВЗАИМОСВЯЗЬ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15, N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА С РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В статье изложены данные о взаимосвязи между концентрацией GDF 15, NTproBNP и структурно-функциональными изменениями сердца у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и бессимптомной диастолической дисфункцией после перенесенного инфаркта миокарда, ассоциированного с артериальной гипертензией. Было выявлено, что повышение уровня GDF 15 ассоциировалось с увеличением индекса массы миокарда ЛЖ, соотношения E/E' и индекса объема левого предсердия, при этом у пациентов с большей давностью перенесенного инфаркта миокарда отмечалась более высокая концентрация GDF 15, выраженная гипертрофия ЛЖ с преобладанием эксцентрического типа и более тяжелая диастолическая дисфункция.

**В.Д. СЫВОЛАП
Я.В. ЗЕМЛЯНОЙ**

*Запорожский государственный
медицинский университет*

e-mail: jarlord@gmail.com

Ключевые слова: ростовой фактор дифференцировки 15, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, бессимптомная диастолическая дисфункция, инфаркт миокарда.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из наиболее актуальных медицинских и социально-экономических проблем [2, 7]. Распространенность ХСН в России по данным исследования ЭПОХА-ХСН составляет 7% [1]. В Украине распространенность ХСН среди взрослого населения составляет 2-5%, у лиц старше 70 лет – 10-20 %. Почти у 50% этих больных наблюдается сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНСФВ) [3, 8].

Для ранней диагностики и прогнозирования течения ХСН в последнее время активно используются биомаркеры. Наиболее исследованным из них является мозговой натрийуретический пептид и его метаболиты, в частности N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) [10]. NTproBNP лучше отражает течение СН со сниженной фракцией выброса, чем СНСФВ. По данным исследований последних лет, для диагностики и прогнозирования течения СНСФВ перспективным маркером является ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF 15). Ростовой фактор дифференцировки относится к суперсемейству белков трансформирующего фактора роста TGF β . GDF-15 является маркером воспаления и гемодинамической нагрузки, проявляющихся апоптозом и ремоделированием сердечной мышцы. Он является независимым прогностическим фактором при ХСН и ОКС без подъема ST. Было показано, что GDF 15 можно использовать как маркер диастолической дисфункции (ДД) в дополнение к другим показателям [5, 9, 12, 15, 17].

Остаются не до конца изученными взаимосвязи между концентрациями биомаркеров GDF 15, NTproBNP и особенностями структурно-функционального ремоделирования у больных СНСФВ и бессимптомной диастолической дисфункцией в ближайший и отдаленный периоды после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) при сопутствующей артериальной гипертензии (АГ).

Цель исследования: изучить взаимосвязи между концентрациями GDF-15 и NTproBNP в сыворотке крови и особенностями ремоделирования сердца у больных СНСФВ и бессимптомной диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) в зависимости от давности перенесенного ИМ, ассоциированного с АГ.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на базе Запорожского Областного медицинского центра сердечно – сосудистых заболеваний. Обследовано 43 больных (средний возраст 63,4 \pm 1,4 года) постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ>45%) на фоне сопутствующей АГ (основная группа) и 25 пациентов (средний возраст 57,5 \pm 1,6 года) с ПИКС и бессимптомной диастолической дисфункцией (группа сравнения). Пациенты обеих групп были разделены на две подгруппы в зависимости от давности перенесенного ИМ: 1-я подгруппа – ПИКС от 3 месяцев до 1 года, 2 подгруппа – ПИКС от 1 года до 3 лет. В 1-ю подгруппу основной группы вошло 16 больных (средний возраст



57,5±1,2 года), во 2-ю подгруппу – 27 пациентов (средний возраст 67,2±1,5 года). В группе сравнения 1-ю подгруппу составили 12 больных (средний возраст 53,2±3,2 года), 2-ю подгруппу – 13 пациентов (средний возраст 58,6±2,1 года). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Диагноз СНСФВ устанавливался согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества [19]. Верификацию диагноза артериальной гипертензии проводили в соответствии с действующими европейскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии [13]. Обязательным критерием включения пациентов в исследование было подписание ими информационного согласия.

Оценку гемодинамики проводили с помощью эхокардиографии на аппарате "VIVID 3 Expert" ("General Electric", США) по стандартной методике с использованием тканевой доплерографии. Определяли размер левого предсердия (ЛП), размер левого желудочка (ЛЖ) в систолу (КСР) и диастолу (КДР), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ в диастолу; рассчитывали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, ударный объем (УО), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), массу миокарда (ММ) ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ, относительную толщину стенок (ОТС). Рассчитывали индекс объема левого предсердия (ИОЛП) по рекомендациям Европейского кардиологического общества [14]. На основании показателей ИММЛЖ и ОТС по A. Ganau [11] выделяли типы ремоделирования левого желудочка. В импульсном доплеровском режиме изучались показатели трансмитрального потока: максимальная скорость раннего диастолического наполнения (MVE) и максимальная скорость (MVA) наполнения ЛЖ во время систолы левого предсердия, их отношение (E/A). С помощью тканевой доплерографии изучали максимальную скорость ранней диастолической волны движения медиальной части фиброзного кольца митрального клапана (E'), рассчитывали отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана (E/E'). Диастолическая функция определялась по рекомендациям Европейского кардиологического общества [19].

Уровень ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Использовали стандартные наборы реактивов Human GDF-15/MIC-1 ELISA («BioVendor», Чехия) и NT-proBNP ELISA Kit («Biomedica», Словакия).

Статистическая обработка проводилась с применением пакета статистических программ "Statistica 6.0 for Windows". Достоверность различий оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента для независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрические критерии Mann-Whitney и Wilcoxon. Использовали метод корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате анализа содержания GDF 15 в сыворотке крови у больных СНСФВ (табл.1) установлено его повышение как в 1-й подгруппе (на 66,2%; $p < 0,05$), так и во 2-й подгруппе (на 75,3%; $p < 0,05$) по сравнению со здоровыми лицами. При этом, достоверно более выраженное повышение уровня GDF 15 (на 44%; $p < 0,05$) отмечалось у пациентов с длительностью постинфарктного периода от 1 года до 3 лет. В обеих подгруппах основной группы наблюдались достоверно более высокие уровни NT-proBNP по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), а различия уровня NT-proBNP между подгруппами были не существенны. Полученные данные свидетельствует о том, что уровень GDF 15 в большей степени повышается в отдаленном постинфарктном периоде у больных СНСФВ с артериальной гипертензией. При этом, уровень NT-proBNP достоверно не отличается у больных СНСФВ в ближайший и отдаленный период после перенесенного инфаркта миокарда на фоне АГ.

Таблица 1

Уровни ростового фактора дифференцировки 15 и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=10)	Основная группа		Группа сравнения	
		I подгруппа ИМ до 1 года (n=16)	II подгруппа ИМ от 1 до 3 лет (n=27)	I подгруппа ИМ до 1 года (n=12)	II подгруппа ИМ от 1 до 3 лет (n=13)
GDF 15, пг/мл	1054,5±86,3	2387,1±286,2 °	4261,54±464,8 ° *	1634,2±131,23 °	1979,5±199,54 °
NTproBNP, фмоль/мл	5,36±1,14	36,53±13,1 °	47,13±12,27 °	6,49±1,63	6,37±1,27

Примечания: отличия достоверны ($p < 0,05$) ° – в сравнении с контрольной группой; * – в сравнении с больными I подгруппы.

В обеих подгруппах пациентов группы сравнения наблюдалось достоверное повышение уровня GDF 15 по сравнению с контрольной группой, но различия между подгруппами были не существенными. Уровень NT-proBNP у больных в подгруппах с бессимптомной диастолической дисфункцией и пациентов группы контроля существенно не отличался.

Анализ данных эхокардиографии в основной группе (табл.2) показал, что в подгруппе больных СНСФВ с давностью перенесенного ИМ от 3 месяцев до 1 года, по сравнению с группой контроля отмечается достоверное утолщение ЗСЛЖ (на 37,5%; $p < 0,05$), МЖП (на 43,3%; $p < 0,05$), увеличение ИММЛЖ (на 32,3%; $p < 0,05$), ОТС (на 23,6%; $p < 0,05$), ИОЛП (на 52,5%; $p < 0,05$), E/E' (на 38%; $p < 0,05$) и уменьшение E/A (на 36,3%; $p < 0,05$). У пациентов с СНСФВ и давностью перенесенного инфаркта миокарда от 1 года до 3 лет при сравнении с контрольной группой кроме изменений, аналогичных 1-й подгруппе, отмечалось достоверное увеличение КДО (на 23,8%; $p < 0,05$), КСО (на 43,7%; $p < 0,05$) и уменьшение ФВ (на 15,2%; $p < 0,05$). При сравнении показателей эхокардиографии в подгруппах основной группы выявлены достоверно более высокий ИММЛЖ (на 17,4 %; $p < 0,05$) и соотношение E/E' (на 20,1%; $p < 0,05$) у пациентов с давностью перенесенного инфаркта миокарда от 1 года до 3 лет.

В основной группе в подгруппе больных с давностью перенесенного ИМ от 3 месяцев до 1 года, преобладала концентрическая гипертрофия (62,5%), эксцентрическая гипертрофия отмечалась у 25%, а концентрическое ремоделирование у 12,5% больных. У пациентов СНСФВ с давностью перенесенного инфаркта миокарда от 1 года до 3 лет наблюдалась преимущественно эксцентрическая гипертрофия (51,9%), концентрическая гипертрофия – у 29,6%, а концентрическое ремоделирование у 18,5% пациентов. Таким образом, при более длительном течении постинфарктного периода у пациентов с СНСФВ наблюдается усугубление гипертрофии ЛЖ с увеличением ИММ и преобладанием эксцентрического типа. Преобладание концентрической гипертрофии в более раннем постинфарктном периоде, а эксцентрической гипертрофии в периоде с 1 года до 3 лет можно объяснить особенностями течения постинфарктного ремоделирования на фоне предшествующей артериальной гипертензии. Известно, что при наличии сопутствующей АГ на ранних этапах постинфарктного ремоделирования преимущественно развивается гипертрофия ЛЖ по концентрическому типу. При истощении компенсаторных механизмов может развиваться дилатация ЛЖ с формированием эксцентрической геометрии, но процент пациентов с концентрическими типами ремоделирования при сопутствующей АГ остается высоким [4, 6, 8, 16].

При оценке типов диастолической дисфункции было выявлено, что у больных СНСФВ с давностью перенесенного ИМ от 3 месяцев до 1 года, преобладал тип с нарушением релаксации (75%), псевдонормальный тип встречался у 18,75%, а рестриктивный у 6,25% пациентов. У пациентов основной группы с давностью перенесенного ИМ от 1 года до 3 лет преимущественно наблюдалась ДД с нарушением релаксации (66,7%), отмечалось увеличение псевдонормального типа ДД до 29,6%. Рестриктивный тип наблюдался у 3,7% больных этой подгруппы. Таким образом, по мере течения постинфарктного ремоделирования на фоне артериальной гипертензии прогрессирует диастолическая дисфункция, что подтверждается патологическим изменением показателей диастолической функции E' и E/E' и увеличением числа пациентов с псевдонормальным типом трансмитрального кровотока. По данным литературы течение постинфарктного периода на фоне АГ сопровождается развитием преимущественно диастолической дисфункции по типу нарушения релаксации. В то же время, по мере декомпенсации СН на более поздних этапах постинфарктного ремоделирования у части пациентов может наблюдаться псевдонормализация диастолической дисфункции [8].

Таблица 2

Показатели структурно-функционального состояния сердца у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и бессимптомной диастолической дисфункцией, перенесших инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертензии ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=10)	Основная группа		Группа сравнения	
		I подгруппа ИМ до 1 года (n=16)	II подгруппа ИМ от 1 до 3 лет (n=27)	I подгруппа ИМ до 1 года (n=12)	II подгруппа ИМ от 1 до 3 лет (n=13)
ФВ, %	66,4±3,2	57,75±3,1	56,92±2,93 ⁰	55,46±2,6	61,7±2,1
УО, мл	84,5±4,8	81,64±5,93	91,9±5,9	79,59±4,8	86,04±5,9
КДО, мл	131,3±8,7	143,36±9,51	172,4±12,8 ⁰	144,74±7,8	141,83±11,2
КСО, мл	45,3±7,5	62,08±7,22	80,48±10,1 ⁰	64,31±6,2	56,17±6,5
ЗСЛЖД, см	0,86±0,04	1,28±0,06 ⁰	1,25±0,04 ⁰	1,14±0,05 ⁰	1,21±0,06 ⁰
МЖПд, см	0,92±0,05	1,38±0,06 ⁰	1,39±0,03 ⁰	1,29±0,05 ⁰	1,32±0,04 ⁰
ИММЛЖ, г/м ²	96,82±5,6	142,90±6,3 ⁰	172,26±9,67 ^{0*}	134,81±6,1 ⁰	143,89±7,6 ⁰
ОТС	0,39±0,03	0,51±0,04 ⁰	0,47±0,02 ⁰	0,45±0,02 ⁰	0,46±0,02 ⁰
ИОЛП, мл/м ²	13,4±1,1	28,2±2,92 ⁰	27,6±1,8 ⁰	18,6±1,2 ⁰	19,1±1,7 ⁰
MV E, см/с	0,76±0,03	0,83±0,03	0,82±0,06	0,81±0,06	0,70±0,07
MV A, см/с	0,52±0,02	0,89±0,03 ⁰	0,86±0,06 ⁰	0,86±0,06 ⁰	0,79±0,06 ⁰
E/A	1,46±0,09	0,93±0,09 ⁰	0,96±0,14 ⁰	0,94±0,09 ⁰	0,91±0,09 ⁰
E', см/с	0,14±0,01	0,11±0,01 ⁰	0,08±0,01 ^{0*}	0,11±0,01 ⁰	0,09±0,01 ^{0*}
E/E'	5,42±0,7	8,73±0,8 ⁰	10,89±0,69 ^{0*}	7,26±0,46 ⁰	7,41±0,56 ⁰

Примечания: отличия достоверны ($p < 0,05$)⁰ – в сравнении с контрольной группой; * – в сравнении с больными I подгруппы.

У больных с бессимптомной диастолической дисфункцией и давностью перенесенного ИМ от 3 месяцев до 1 года, по сравнению с группой контроля выявлено достоверное утолщение ЗСЛЖ (на 24,6%; $p < 0,05$), МЖП (на 28,7%; $p < 0,05$), увеличение ИММЛЖ (на 28,4%; $p < 0,05$), ОТС (на 13,4%; $p < 0,05$), ИОЛП (на 28%; $p < 0,05$), E/E' (на 25,4%; $p < 0,05$) и уменьшение E/A (на 37,7%; $p < 0,05$). У пациентов группы сравнения с давностью перенесенного ИМ от 1 года до 3 лет выявлены аналогичные изменения сравниваемых показателей. В группе бессимптомной диастолической дисфункции у пациентов с давностью перенесенного инфаркта миокарда от 1 года до 3 лет отмечалось достоверное замедление ранней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана E' (на 19,2 %; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами с давностью перенесенного ИМ от 3 месяцев до 1 года. При этом, существенного повышения соотношения E/E' не наблюдалось. У больных группы сравнения в обеих подгруппах независимо от давности перенесенного инфаркта миокарда преобладала концентрическая гипертрофия ЛЖ. У пациентов группы сравнения в каждой из подгрупп отмечалась преимущественно диастолическая дисфункция по типу нарушения релаксации. Полученные изменения свидетельствуют о менее интенсивном прогрессировании диастолической дисфункции в постинфарктном периоде у пациентов без появлений сердечной недостаточности.

Для уточнения взаимосвязи между давностью перенесенного инфаркта миокарда, уровнями биомаркеров и показателями эхокардиографии был проведен корреляционный анализ. В основной группе выявлена достоверная прямая связь между давностью ИМ и уровнем GDF 15 ($r = 0,56$; $p < 0,05$) (рис. 1), давностью ИМ и толщиной МЖП в диастолу ($r = 0,63$; $p < 0,05$), давностью ИМ и ИММЛЖ ($r = 0,65$; $p < 0,05$) (рис. 2), GDF 15 и КДО ($r = 0,31$; $p < 0,05$), GDF 15 и ИММЛЖ ($r = 0,38$; $p < 0,05$), GDF 15 и E/E' ($r = 0,32$; $p < 0,05$), GDF 15 и ИОЛП ($r = 0,34$; $p < 0,05$), GDF 15 и NTproBNP ($r = 0,52$; $p < 0,05$), NTproBNP и КДО ($r = 0,32$; $p < 0,05$), NTproBNP и КСО ($r = 0,35$; $p < 0,05$), NTproBNP и ИОЛП ($r = 0,36$; $p < 0,05$) и обратная связь между GDF 15 и E' ($r = -0,31$; $p < 0,05$), NTproBNP и ФВ ($r = -0,33$; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют, что повышение уровня GDF 15 у больных СНСФВ, перенесших инфаркт миокарда на фоне АГ, ассоциируется с диастолической дисфункцией ЛЖ. Течение постинфарктного периода в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда сопровождается усугублением гипертрофии миокарда ЛЖ и повышением уровня GDF 15 в сыворотке крови. Таким образом, GDF 15 оказался более точным маркером СНСФВ, чем NT-proBNP. Эти данные совпадают с результатами последних работ, в которых отмечается, что уровень GDF 15 в большей мере отражает течение СНСФВ, в то время как содержание NT-proBNP является более информативным при СН со сниженной ФВ [15]. Можно предположить, что уровень GDF 15 лучше использовать для оценки течения постинфарктного периода с проявлениями СНСФВ на фоне сопутствующей АГ.

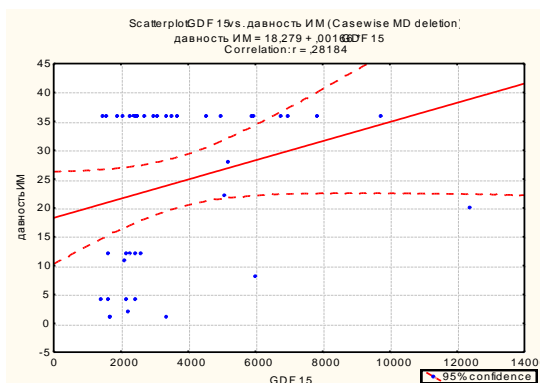


Рис. 1. Прямая корреляционная связь между давностью инфаркта миокарда и уровнем ростового фактора дифференцировки 15

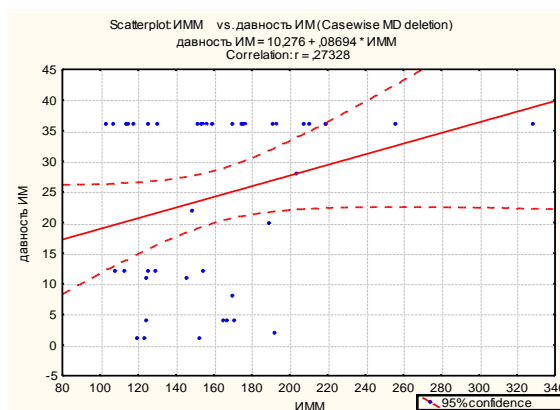


Рис. 2. Прямая корреляционная связь между давностью инфаркта миокарда и индексом массы миокарда левого желудочка

У пациентов группы сравнения выявлена достоверная обратная связь между давностью ИМ и скоростью ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана E' ($r=-0,60$; $p<0,05$), между уровнем GDF-15 и скоростью ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана E' ($r=0,35$; $p<0,05$) (рис.3).

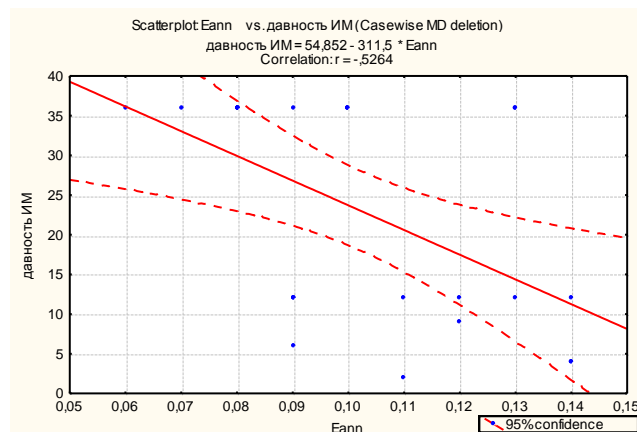


Рис. 3. Обратная корреляционная связь между давностью инфаркта миокарда и скоростью раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана

Выводы. Наличие у больных постинфарктным кардиосклерозом и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с сопутствующей АГ повышения уровня GDF 15 ассоциировалось с увеличением индекса массы миокарда ЛЖ, соотношения E/E' и индекса объема левого предсердия, при этом у пациентов с большей давностью перенесенного инфаркта миокарда отмечалась более высокая концентрация GDF 15, выраженная гипертрофия ЛЖ с преобладанием эксцентрического типа и более тяжелая диастолическая дисфункция. У пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией и коморбидной АГ наличие повышенного уровня GDF 15 ассоциировалось с замедлением скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана E' , при этом у больных с большей давностью перенесенного инфаркта миокарда скорость E' была ниже. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования GDF 15 для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных, которые перенесли инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертензии.

Перспективой дальнейших разработок является изучение прогностической значимости определения GDF 15 у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и бессимптомной диастолической дисфункцией, перенесших инфаркт миокарда на фоне АГ.

Литература

1. Беленков Ю.Н. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев и др. // Журн. сердеч. недостаточность. – 2011. – Т. 12. – № 2. – С. 63-68.
2. Бойцов С.А. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране / С.А. Бойцов, Р.Г. Оганов // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – № 9. – С. 4-10.
3. Жаринов О.И. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / О.И. Жаринов // Кардиология. – 2010. – № 338. – С. 12-14.
4. Закирова Н.Э. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, Р.Г. Оганов, Г.Р. Ключкова, А.Н. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2009 – № 1. – С. 42-45.
5. Копица Н.П. Методы диагностики миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией / Н.П. Копица, Н.В. Белая, Н.В. Титаренко // Артериальная гипертензия. – 2008. – № 2. – С. 12-15.
6. Нечесова Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7-13.
7. Оганов Р.Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране / Р.Г. Оганов, А.М. Калинина, А.В. Концевая // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – № 9. – С. 4-10.
8. Солдатова О.А. Ремоделирование левого желудочка и дисфункция артериальной системы у больных постинфарктным кардиосклерозом с артериальной гипертензией при хронической сердечной недостаточности / О.А. Солдатова, А.Е. Рябов, Ю.В. Шукин, О.В. Терешина, Е.Н. Рябова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88. – № 3. – С. 215-219.
9. Baessler A. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity. / Baessler A., Strack C., Rousseva E, Wagner F. et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14 (11). – P. 1240-1248.

10. de Denus S. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction / de Denus S., Lavoie J., Ducharme A. et al. // *Can J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 28 (1). – P. 62-68.
11. Gerdtts E. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study) / Gerdtts E., Cramariuc D., de Simone G., Wachtell K., Dahlöf B., Devereux R. B. et al. // *Eur. J. of Echocardiography.* – 2008. – Vol. 9. – P. 809–815.
12. Kempf T. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients With Chronic Heart Failure. / Kempf T., von Haehling S., Peter T. et. al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 1054-1060.
13. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. // *Journal of Hypertension.* – 2013. – P. 31. – P. 1281-1357.
14. Panupong Jiamsripong Three methods for evaluation of left atrial volume / Panupong Jiamsripong, Tadaaki Honda // *Eur. J. of Echocardiography.* – 2008. – Vol. 9. – P. 351-355.
15. Santhanakrishnan R. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. / R. Santhanakrishnan, Jenny P.C. Chong, Tze P. Ng et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14 (12). – P. 1338-1347.
16. Simone G. Concentric or Eccentric Hypertrophy: How Clinically Relevant Is the Difference? / G. Simone // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 714-715.
17. Stahrenberg R. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. / Stahrenberg R., Edelmann F., Mende M. et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 12. – P. 1309-1316.
18. Voors A.A. Treating diastolic heart failure / A.A. Voors, R.M. de Jong // *Heart.* – 2008. – Vol. 94. – P. 971-972.
19. Walter J. Paulus How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / Walter J. Paulus, John E. Sanderson et al. // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2539–2550.

RELATIONSHIP BETWEEN GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15, N-TERMINAL PRO BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE WITH CARDIAC REMODELING IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION AFTER MYOCARDIAL INFARCTION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

In the article the data on the relationship between the concentration of GDF 15, NTproBNP and structural and functional changes of the heart in patients with heart failure with preserved ejection fraction and asymptomatic diastolic dysfunction after myocardial infarction associated with hypertension are presented. It was revealed that increasing the level of GDF 15 associated with increased LV mass index, the ratio of E/E' and left atrial volume index, while patients with greater prescription of myocardial infarction had a higher concentration of GDF 15, expressed left ventricular hypertrophy with predominance of eccentric type and a more severe diastolic dysfunction.

Keywords: growth differentiation factor 15, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, heart failure with preserved ejection fraction, asymptomatic diastolic dysfunction, myocardial infarction.

V.D. SYVOLAP
Ya.V. ZEMLYANOV

*Zaporozhye State
Medical University*

e-mail: jarlord@gmail.com



УДК 616.721.1:577.73

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИОФАСЦИАЛЬНОГО И БОЛЕВОГО СИНДРОМОВ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИСКОВЕННОЙ РАДИКУЛОИШЕМИИ И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЕЁ ТЕРАПИИ

В.В. ПОГОРЕЛОВ

*Центральная клиническая
больница Украинской
железнодорожной, г. Харьков*

e-mail : pogorelovvadim@mail.ru

Миофасциальные и болевые проявления дегенеративно-дистрофического процесса позвоночника способствуют прогрессированию дисковенной радикулоишемии и сопровождаются угнетением оксидантно-антиоксидантной системы, метаболического и энергетического обменов, сопровождаются дисбалансом цитокинов и нарушением процесса агрегации тромбоцитов. Эта патологическая взаимосвязь является патогенетическим звеном развития и прогрессирования нейрогенного воспаления и радикулоишемии у наблюдаемых нами 47 больных с поясничным остеохондрозом. Включение в общепринятую терапию пентоксифиллина больным 1-ой и мельдоны 2-ой группы способствовало повышению антиоксидантной защиты и энергетического обмена, улучшению микроциркуляции и уменьшению клинических проявлений нейрогенного воспаления.

Ключевые слова: коморбидный синдром, нейрогенное воспаление и радикулоишемия, дезагрегантная и метаболическая терапия.

Вступление. Дегенеративно-дистрофические поражения (ДДП) позвоночника, по данным ВОЗ, наиболее часто встречающиеся заболевания человека. Среди ДДП остеохондроз составляет до 90% всех случаев хронических заболеваний и в 80% больных протекает с болевым синдромом. Боль, которую испытывает человек, представляет собой сложную патофизиологическую реакцию, которая имеет в себе ноцицептивный, нейропатический и психогенный варианты болевых синдромов. Формирование болевого ощущения опосредуется структурами ноцицептивной системы и в 90% причиной возникновения этой боли есть миофасциальный болевой синдром [3, 5, 6, 7, 11]. Эта боль возникает при повреждении тканей и активации ноцицепторов-свободных нервных окончаний, запрограммированных на восприятие повреждающих стимулов с зонами первичной (феномен сенситизации ноцицепторов) и вторичной гипералгезии с распространением на не поврежденные ткани. Известно, что эта боль приводит к блокированию межпозвоночных суставов, в силу того, что в основе ее формирования лежит мышечное сокращение развившееся вследствие периферической сенситизации как ответ на действие веществ, обладающих провоспалительной активностью: простагландины, цитокины, биогенные амины, нейрокины и др.[1, 5, 10, 11]. Эти вещества выделяются из поврежденной ткани, поступают из плазмы крови или секреторируются из периферических терминалей С-ноцицепторов. Они взаимодействуют с рецепторными белками расположенных на мембранах ноцицепторов, запускают каскад биохимических реакций с освобождением вазоактивных веществ. В результате чего нервное волокно стает более возбудимым и более чувствительным к воздействию к внешним раздражителям. Нейропептиды С-ноцицепторов (нейрокины А и субстанция Р и др.), выделяясь при активации С-ноцицепторов, приводят к развитию "нейрогенного воспаления", вызывая расширение сосудов и увеличение их проницаемости. Кроме этого, они способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов, которые в свою очередь, воздействуют на свободные нервные окончания ноцицепторов, повышают их возбудимость и замыкают патологический круг. Вторичная гипералгезия – это повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС. Патофизиологической основой сенситизации ноцицептивных нейронов является длительное деполаризующее влияние глутамата и нейрокинов, а также цитокинов, хемокинов и факторов роста выделяющихся из центральных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие постоянной и интенсивной импульсации идущей из зоны повреждения. В спинном мозге образуется специфический медиатор боли, Р-вещество, которое отвечает за проведение болевых ощущений. Кроме этого известно, что болевые импульсы одновременно активируют α - и γ -мотонейроны, что приводит к сокращению мышц. При этом у мышцах активируются собственные ноцицепторы в результате вазомоторных и нейродеструктивных изменений в тканях, как ответ на локальную ишемию. При ДДП позвоночника источником боли могут быть связки, мышцы, фиброзное кольцо, синовиальные оболочки межпозвоночных суставов и ункопозвоночных соединений в связи с вращением в диск чувствительных нервных окончаний [1, 3, 5, 10, 11]. Известно три механизма развития боли. Это периферическая сенситизация, невральная эктопия, и центральная сенситизация, то есть увеличение

функциональных цепных сигналов в спинном и головном мозге [3, 5, 6, 10]. Известно, что рефлекторные и компрессионные синдромы при ДДП позвоночника сопровождаются интенсивной болью, расширением сосудов и повышением их проницаемости, усилением отека в дисках и корешках с развитием локальной дискогенной радикулоишемии (ДРИ). В результате чего возникает очередной порочный круг, который поддерживает боль, усиливает ирритативные мышечно-тонические и миофасциальные проявления [3, 5, 6]. Известно так же, что болевые раздражения повышают уровень катехоламинов и как следствие, увеличивают агрегацию тромбоцитов и тромбосана, вызывают стойкую вазоконстрикцию, что приводит к снижению микроциркуляции, нарушению питания тканей, истощению энергетических запасов, образованию микроангиотромбозов. В условиях тканевой гипоксии уменьшается окислительное фосфорилирование и усиливается анаэробный гликолиз, что ведет к накоплению лактата в мышцах, развитию ацидоза и контрактуры мышц спины. В условиях ангиотромбоза, ишемии и тканевой гипоксии, снижается синтез АТФ, креатинфосфата, что способствует ухудшению сократительной функции мышц спины и ведет к костно-мышечному блоку. Все перечисленное с дегенеративными изменениями в диске ведет к развитию коморбидного состояния, результатом чего есть прогрессирующая радикулоишемия [1, 3, 5, 6, 10]. В лечении данного состояния широко используются различные методы хирургического и консервативного вмешательства, кинезио- и физиотерапия и др. [2, 3, 4, 6, 7]. Однако по нашему мнению альтернативой лечения есть использование препаратов улучшающих энергетический обмен, так как для полного сокращения и релаксации мышц спины необходимо большое количество АТФ, главным источником образования которого есть глюкоза и свободные жирные кислоты (ЖК). В условиях снижения транспорта и окисления ЖК запускается альтернативный путь образования энергии – анаэробный гликолиз, усиление которого возможно достичь за счет мельдония. Кроме этого, на фоне мельдония повышается уровень предшественника карнитина- γ -бутиробетаина, который повышает синтез оксида азота (NO) обеспечивающего вазодилатацию сосудов и снижение агрегации тромбоцитов [8, 9, 10].

Мельдоний – 3-(2,2,2-триметил-гидразиния пропионат) – синтетический структурный аналог γ -бутиробетаина. В условия ишемии он ингибирует активность γ -бутиробетаингидроксилазы, снижает биосинтез карнитина и транспорт длинноцепочечных ЖК, препятствует накоплению в клетках недоокисленных ЖК – производных ацилкарнитина А. Именно карнитин является тем транспортным средством, при помощи которого длинноцепочечные ЖК поставляются в митохондрии. Мельдоний опосредовано тормозит β -окисление свободных ЖК в митохондриях, частично препятствует их транспорту к месту окисления. Он восстанавливает процессы доставки кислорода и его потребление в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ, активизирует гликолиз. Одновременно улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, влияет на перераспределение кровообращения в ишемизированной зоне мышц и в нервных волокнах вегетативной нервной системы. Этот препарат положительно влияет на дистрофические процессы сосудов и клеточный иммунитет. Биодоступность его составляет 100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается сразу после введения. Период полувыведения становится 3-6 часов [8, 9, 10].

Таким образом, мельдоний с одной стороны, на уровне клетки переключает обмен клетки на анаэробный гликолиз, а с другой, усиливает биосинтез оксида азота, который обеспечивает и улучшает реологию крови, повышает микроциркуляцию в поврежденных сосудах нервных волокон корешков [1, 5, 8, 9, 10].

Цель исследования. Влияние мельдония дигидрата на окислительно-восстановительный, энергетический и агрегационный гомеостаз, нейрогенное воспаление у больных с дискогенной радикулоишемией.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 47 больных ДДП позвоночника с ДРИ. Больные были поделены на группы: 1 – n= 20 (сравнения), 2 – n =27 (основная). Обе группы были одинаковы по возрасту, полу, лабораторным и клинико-инструментальным показателям. Средний возраст больных составлял 62 ± 6 года. Все больные получали общепринятую терапию с дополнением пентоксифиллина в 1-й и мельдония (производства ПАТ «Фармак» – Вазопро) в 2-й группе, который вводили по 1000мг в/в капельно на 10,0 мл физиологического раствора №10.

Активность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия. NO синтазу (NOS) и количество метаболитов NO определяли модифицированным методом, предложенным О.Н. Ковалевой с соавт. (2007). Уровень провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и противовоспалительного ИЛ-4 – определяли с использованием тест-систем производства «Протеинный контур». Исследования проводили с использованием иммуноферментного анализатора PR-1200 производства фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция) с использованием инструкции производителя. Исследовали агрегационные свойства тромбоцитов проводилось с использованием лазерного агрегометра SOLARAP 2110 (Белоруссия) и

индуктора агрегации аденозин-5¹-дифосфата (АДФ) динатриевой соли в концентрации 2,5 мкмоль/л. Оценивали степень (%), время (мин.) и скорость агрегации (%/мин.).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2003, Microsoft Excel и Statistica.

Результаты исследования и их обсуждения. После проведенного общепринятого лечения с включением дополнительно пентоксифиллина в 1-й группе и мельдония во 2-й группе наблюдения было выявлено значительное уменьшение нарушения чувствительности и повреждения двигательной функции, снижения болевого синдрома во 2 группе в сравнении с показателями в 1 группе, что представлено в табл. 1.

Таблица 1

Динамика миотонического и болевого синдромов у больных ДДП позвоночника с ДРИ под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мельдония (M±m)

Показатели	1 группа (n=20)		2 группа (n=27)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Oswestry, балы	14,9±0,28	8,7±0,21*	14,5±0,37	5,4±0,17*
JOAs, балы	4,1±0,06	11,0±0,08*	4,6±0,05	14,5±0,03*
Степень инвалидизации, %	30,2±0,04	19,1±0,05	29,8±0,03	10,8±0,06

Примечание: * – достоверность различий показателей до и после лечения, p<0,05.

Важную роль в защите от свободных радикалов играет ферментативная антиоксидантная система (АОС), но при формировании ДРИ происходит ее значительное угнетение, об этом свидетельствуют показатели АОС полученные в обеих группах до лечения. После проведенного лечения у больных 1-й и 2-й групп наряду с улучшением клинического состояния больных отмечалось снижение МДА, восстановленного глутатиона и повышение NO, NOS, каталазы, СОД, однако во 2-й группе, где дополнительно был включен мельдоний, эти показатели были более выражены, чем в группе сравнения, что представлено на рис. 1, 2, 3.

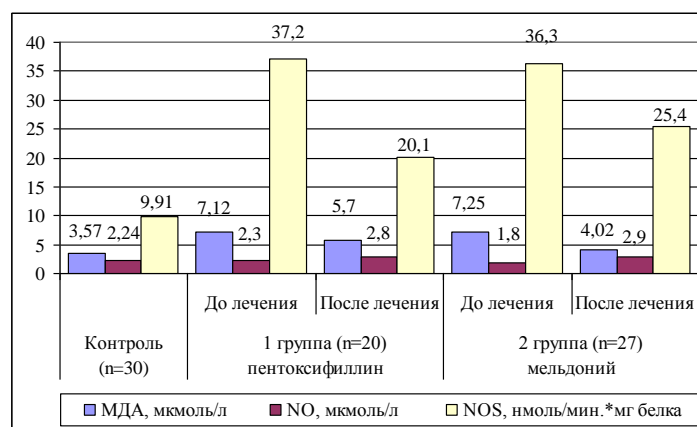


Рис. 1. Показатели оксидантно-антиоксидантной системы у больных ДДП позвоночника с ДРИ и их изменения под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мельдония

Примечание: * – достоверность различий до и после лечения, p<0,05.

Полученные и представленные на рис. 1-3 показатели АОС подтверждают тот факт, что мельдоний инактивирует свободные радикалы, тем самым создает более благоприятные условия для восстановления запасов внутриклеточного глутатиону и тиол-дисульфидного равновесия у больных ДДП позвоночника с ДРИ.

Таким образом, повышение показателей каталазы, СОД, глутатиона, NOS под влиянием мельдония свидетельствует об усилении антиоксидантной защиты и ингибирования некоторых звеньев оксидативного стресса. Кроме этого, незначительное снижение NO в группах до лечения, и его повышение после лечения свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции сосудов и в целом, в микроциркуляторном русле, предупреждая развитие микроангиотромбоза в сосудах нервных корешков.

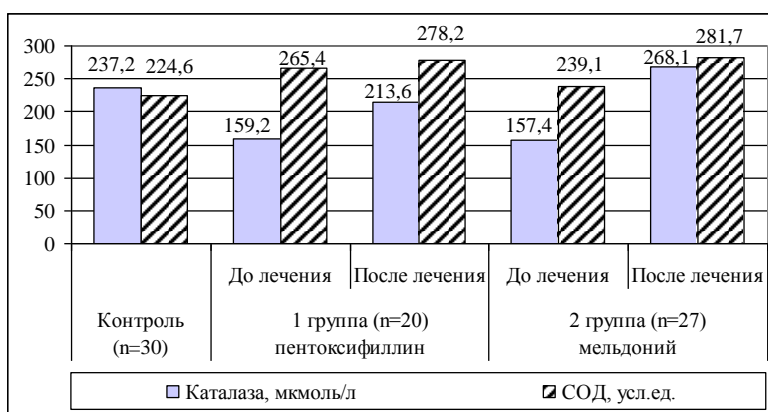


Рис. 2. Показатели антиоксидантной системы у больных ДДП позвоночника с ДРИ и их изменения под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мeldonия

Примечание: * – достоверность различий до и после лечения, $p < 0,05$.

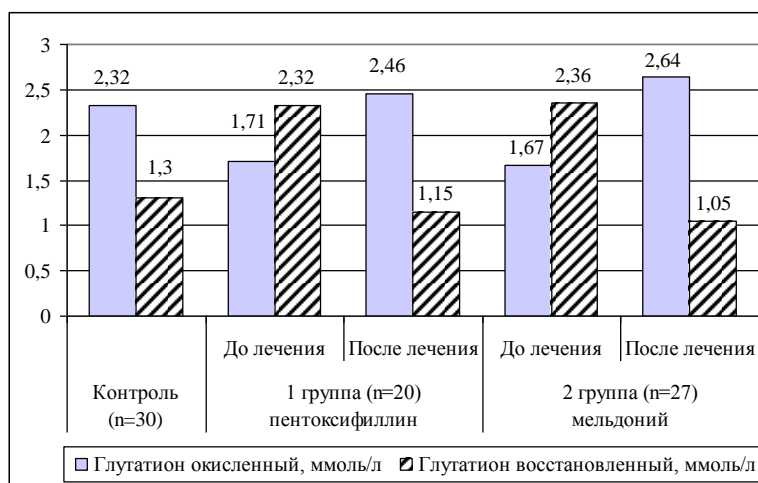


Рис. 3. Показатели глутатиона у больных ДДП позвоночника с ДРИ и их изменения под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мeldonия

Примечание: * – достоверность различий до и после лечения, $p < 0,05$.

У больных ДДП позвоночника с ДРИ выявленный дисбаланс ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α , на фоне относительной недостаточности противовоспалительного ИЛ-4, что свидетельствует об активации локального воспалительного процесса у этих больных. Повышенный уровень ИЛ-6 контролирующей размер тромбоцитов показывает взаимосвязь воспаления и микротромбообразования у больных с ДРИ, что представлено в табл. 2.

Таблица 2

Показатели цитокинов у больных ДДП позвоночника с ДРИ и их изменения под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мeldonия (M \pm m)

Показатели	Контроль (n=30)	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=27)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИЛ-1 β , пг/мл	18,1 \pm 0,5	43,1 \pm 1,2	30,8 \pm 1,5	42,4 \pm 0,9	21,3 \pm 1,2*
ИЛ-2, пг/мл	19,3 \pm 0,8	51,6 \pm 1,9	30,7 \pm 1,3	50,9 \pm 0,7	21,2 \pm 1,1*
ИЛ-6, пг/мл	23,4 \pm 1,2	96,1 \pm 2,8	57,3 \pm 1,2	94,4 \pm 2,6	41,2 \pm 2,9*
ФНО- α , пг/мл	41,8 \pm 3,3	106,2 \pm 2,6	59,4 \pm 2,9	101,1 \pm 3,2	54,5 \pm 3,0*
ИЛ-4, пг/мл	39,6 \pm 1,0	47,4 \pm 1,2	56,4 \pm 1,5	40,2 \pm 1,4	54,5 \pm 1,1*

Примечание: * – достоверность различий до и после лечения, $p < 0,05$.



После проведенной общепринятой терапии с включением пентоксифиллина в 1-й и мельдония во 2-й группах наблюдения отмечалось снижение показателей провоспалительных цитокинов и, особенно, ИЛ-6, что дало основание для исследования функциональной активности тромбоцитов. Показатели функциональных свойств тромбоцитов, таких как степень, время агрегации тромбоцитов и скорость, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с дискогенной радикулоишемией под влиянием общепринятой терапии с включением пентоксифиллина и мельдония (M±m)

Показатели агрегации	1 группа (n=20)		2 группа (n=27)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Степень, %	73,4±5,7	59,5±4,5 *	75,3±6,3	53,6±3,4 *
Время, мин.	6,1±1,3	8,9±1,8 *	6,8±1,5	11,7±2,2 *
Скорость, % / хв.	49,8±3,6	30,7±2,1 *	50,3±1,7	39,4±1,5 *

Примечание: * – достоверность различий до и после лечения, $p < 0,05$.

Положительная динамика на боль в 1-й и особенно во 2-й группах отразилась на показателях агрегационной активности тромбоцитов, так как она есть объективным критерием степени выраженности дисфункции эндотелия. Можно предположить, что мельдоний за счет повышения продукции NO, способен усилить кровообращение в микроциркуляторном русле поврежденных тканей нервных корешков. Приведенные данные свидетельствуют о снижении агрегационной активности тромбоцитов, а значит и снижение риска развития микроангиотромбоза, особенно на фоне терапии с включением мельдония. Побочные эффекты применения мельдония отмечались в одном случае, но не было необходимости в его отмене.

Выводы.

1. У больных ДДП позвоночника выявленные клинические проявления активности процесса сочетались с изменениями окислительного метаболизма, дисбалансом цитокинов, угнетением антиоксидантной защиты, повышением агрегационной активности тромбоцитов, нарушением энергетического обмена. Эта взаимосвязь есть одни с механизмов развития и прогрессирования дискогенной радикулоишемии.

2. Применение мельдония у больных с дискогенной радикулоишемией сопровождалось уменьшением интенсивности болей и клинических проявлений нейрогенного локального воспаления, о чем свидетельствуют показатели повышения активности антиоксидантной защиты, улучшения микроциркуляции и энергетического обмена.

3. Положительная клиническая динамика под влиянием мельдония дает основание широкого применения его у больных с дискогенной радикулоишемией, как средство с вазодилаторной, дезагрегантной, противоишемической и нейропротекторной направленностью.

Литература

- Беленичев, И.Ф. Механизмы формирования ишемической нейродеструкции: соотношение оксида азота и тиол-дисульфидной системы, как фактор, определяющий судьбу нейрона / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, Н.В. Бухтиярова // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 8 (30). – С. 100-106.
- Бучакчийская, Н.М. Аспекты современного лечения больных с рефлекторными и корешковыми компрессионными синдромами поясничного остеохондроза / Н.М. Бучакчийская, В.И. Марамуха, И.И. Харченко [та ін.] // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 5 (45). – С. 126-128.
- Жуков, В.И. Сопряженные механизмы формирования остеохондроза и роль дегенеративно-дистрофических процессов в межпозвонковых дисках при развитии вертеброгенного болевого синдрома, консервативное лечение в послеоперационном периоде / В.И. Жуков, В.В. Погорелов, А.Е. Марченко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2011. – № 2 (51). – С. 140-144.
- Колосова, Т.В. Алгоритм терапии вертеброгенных болевых синдромов / Т.В. Колосова, Ю.И. Головченко, Т.И. Насонова // Український неврологічний журнал. – 2011. – № 3 (20). – С. 15-20.
- Кукушкин М. Л. Хронический болевой синдром: механизмы развития / М.Л. Кукушкин // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – С. 1-8.
- Мачерет, Є.Л. Остеохондроз поперекового відділу хребта, ускладнений грижами дисків: Підручник / Є.Л. Мачерет, І.Л. Довгий, О.О. Коркушко. – К., 2006. – Т. 1. – 256 с., Т. 2. – 480 с.
- Орел, А.М. Возрастные аспекты диагностики дегенеративно-дистрофических поражений межпозвоночных дисков / А.М. Орел // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 4 (34). – С. 71-76.
- Погорелов, В.Н. Антиангинальный и антиишемический эффекты милдроната у больных с кардиопульмональной патологией / В.Н. Погорелов, И.К. Латогуз // Клінічна та експериментальна патологія. IV національний конгрес патолофізіологів України з міжнародною участю. – Чернівці. – 2004. – Том 3. – № 2. – Ч. 2. – С. 506-509.



9. Покровский, В.И. Оксид азота и его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терапевтический архив. – 2005. – № 1. – С. 82-87.
10. Продан, А.И. Патофизиология вертеброгенной радикулопатии. Концептуальная модель / А.И. Продан, О.А. Перепечай, В.В. Подлипенцев [и др.] // Літопис травматології та ортопедії. – 2008. – № 1-2. – С. 209-216.
11. Яворська, Н.П. Біль: від молекулярних механізмів до клінічних аспектів / Н.П. Яворська // Міжнародний неврологічний журнал. – 2011. – № 3 (41). – С. 1-16.

INTERACTION OF MYOFASCIAL AND PAINFUL SYNDROME DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DISCOGENIC RADICULAR ISCHEMIA AND SOMEASPECTS OF ITS TREATMENT

V.V. POGORELOV

*Central Clinical Hospital
of Ukrzaliznytsia,
Kharkiv, Ukraine*

e-mail : pogorelovvadim@mail.ru

Myofascial and painful manifestations of degenerative-dystrophic process-actively contribute to the progression of spinal discogenic radicular ischemia and accompanied by inhibition of oxidant-antioxidant system, metabolic and energy exchanges, accompanied by an imbalance of cytokines and impaired platelet aggregation. This pathological relationship is pathogenetic link development and progression of neurogenic inflammation and radicular ischemia we observed in 47 patients with lumbar osteochondrosis. Inclusion in the conventional therapy first group patients of pentoxifylline and second group meldonium are helped to improve the antioxidant defense and energy metabolism, improve microcirculation and a decrease of clinical manifestations of neurogenic inflammation.

Keywords: comorbidity syndrome, neurogenic inflammation and radicular ischemia, disaggregant and metabolic therapy.



УДК 618.179+618.31-06:612.171.7

РЕПРОДУКТИВНЫЙ АНАМНЕЗ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

А.Т. ЕГОРОВА
Н.В. СТРИЖАК
Д.А. МАИСЕНКО

*Красноярский медицинский
университет имени
В.Ф. Войно-Ясенецкого*

e-mail: dmitrij.maiseenko@pochta.ru

В статье представлен анализ репродуктивного здоровья и течения беременности у женщин с пороками сердца. Основную группу составили 230 пациенток с врожденным пороком сердца. Контрольную группу составили 200 женщин без врожденного порока сердца. Выявлено, что у беременных женщины с пороками сердца имеется высокая вероятность возникновения самопроизвольных выкидышей (в основной группе – в $16,5 \pm 2,4\%$ случаях, в контрольной группе – $3,0 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$)). У женщин с врожденными пороками сердца установлено осложненное течение беременности по сравнению с женщинами без порока сердца: угроза прерывания беременности во 2 триместре наблюдалась чаще в 2 раза ($20,4 \pm 2,7\%$ и $10,5 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$)), анемия беременной в 1,4 раза ($56,1 \pm 3,4\%$, $39,1 \pm 4,0\%$, ($p < 0,05$)) соответственно. Сердечная недостаточность I и II степени осложняла течение беременности у женщин с врожденными пороками сердца в $63,5 \pm 3,2\%$ случаев.

Ключевые слова: беременность, репродуктивный анамнез, пороки сердца, диагностика.

Введение. Среди всей экстрагенитальной патологии у беременных сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место, составляя от 0,4 до 4,7% [1, 2, 7], а частота только врожденных пороков сердца составляет 3–5% всех пороков у беременных женщин. Неудивительно, что пороки сердца у беременных остаются одной из важных проблем [3, 4] современных кардиологии и акушерства. В течение последних десятилетий произошло существенное изменение соотношения врожденных и приобретенных пороков сердца с практически десятикратным преобладанием первых в экономически развитых странах. В странах с развивающейся экономикой частота ревматизма остаётся высокой. Так, в Индии и Непале частота ревматических пороков у детей составляет от 1 до 5,4 случаев на 1 тыс. населения, а у женщин детородного возраста от 8 до 12 случаев на 1 тыс. населения [5]. Для сравнения: в странах Запада частота ревматических пороков составляет 0,5 случая на 1 тыс. населения. Тем не менее активная миграция населения делает эту проблему весьма важной не только для стран Запада, но и для России.

Благодаря успехам кардиохирургии растёт количество женщин с оперированными пороками сердца, в том числе в детском возрасте. Отношение со стороны практикующих врачей к течению беременности у женщин с оперированным пороком сердца весьма различно. Высказываются даже мнения о невозможности «приравнивания их к женщинам, имеющим нормальную сердечно-сосудистую систему» [5, 6]. Однако у этих пациенток в 95,5% отмечается I–II функциональный класс сердечной недостаточности с хорошим прогнозом в отношении самопроизвольных родов [7]. Кроме того, в современной литературе появились сведения о хорошем прогнозе в отношении вынашивания беременности при целом ряде пороков сердца, в том числе и тех, при которых ранее беременность считалась противопоказанной (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия и стеноз лёгочной артерии с высоким градиентом давления, паллиативные операции на сердце), расширились возможности оперативной коррекции во время беременности (баллонная вальвулопластика, пластика ДМПП по методике Amplatzer), изменилось отношение к пароксизмальным нарушениям ритма (выявлены доброкачественно протекающие желудочковые тахикардии).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 230 историй родов женщин с врожденными пороками сердца, которые были родоразрешены в родильном доме МБУЗ ГКБ № 20 им. И.С. Берзона специализирующегося на оказании медицинской помощи женщинам с сердечно-сосудистой патологией. Основную группу составили 230 пациенток с врожденным пороком сердца. Контрольную группу составили 200 женщин без врожденного порока сердца, родоразрешенных в родильном доме за тот же период.



В зависимости от типа врожденного порока сердца все женщины были разделены на три группы:

- женщины с ВПС со сбросом крови слева направо (дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, открытое овальное окно) – 160;
- женщин с ВПС со сбросом крови справа налево (тетрада Фалло, аномалия Эбштейна) – 17;
- женщины с ВПС с препятствием кровотоку (коарктация аорты, стеноз легочной артерии, стеноз аорты, двухстворчатый аортальный клапан) – 53.

Описательная статистика результатов исследования представлена для относительных величин в виде процентных долей и их стандартных ошибок, для абсолютных – в виде средних арифметических (M) и стандартного отклонения (σ). В случае отсутствия нормального распределения признаков, в описательной статистике использовались медиана (Me) и перцентили (P₂₅, P₇₅). Значения средних величин отображались, в этом случае, как Me (P₂₅; P₇₅). Проверка нормальности распределения признаков в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова.

Значимость различий относительных показателей в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия Пирсона χ² с поправкой на непрерывность. При наличии статистически значимой разницы между исследуемыми группами, производили попарное сравнение групп по данному критерию. При частоте встречаемости признака 5 и менее для сравнения данных использовался точный критерий Фишера.

Оценку статистической значимости различий при исследовании количественных показателей, производили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин основной группы составил 24,6±0,3 года. (возраст родильниц варьировал от 16 до 44 лет). В контрольной группе средний возраст был 25,5±0,4 года. (возраст родильниц варьировал от 16 до 40 лет).

Таблица 1

Возрастная характеристика обследуемых групп

Возрастные группы	Основная группа n-230		Контрольная группа n-200	
	Абс.	%	Абс.	%
15-19 лет	33	14,4	21	10,5
20-24 лет	106	46,1	76	38,0
25-29 лет	58	25,2	60	30,0
30-34 лет	18	7,8*	28	14,0*
35-39 лет	15	6,5	15	7,5

Примечание: *p<0,01

По возрастному составу женщины основной группы распределились следующим образом: от 15 до 19 лет – 14,4%, от 20 до 24 лет – 46,1%, от 25 до 29 – 25,2%, от 30 до 34 – 7,8%, от 35 до 39 лет – 6,5% (табл. 1).

Изучая становление менструальной функции в исследуемых группах, отмечено, что средний возраст менархе во всех группах не имели достоверных различий, и составлял 13,4±0,1 года. Длительность менструального цикла, его регулярность, характер менструальной функции в основной и контрольной группе не отличались (p>0,01).

При анализе репродуктивного анамнеза у беременных с врожденными пороками сердца выявлено, что первородящих было 171 (74,3%), первобеременными были – 115 (50%). В контрольной группе первородящих женщин было 131 (65,5%), первобеременными – 75 (37,5%) женщин (табл. 2).

В группе здоровых женщин медицинские аборт до 12 недель беременности отмечались у 93 (46,5%) в основной группе аборт в анамнезе имели 84 (36,5%) женщины. Медицинские аборт до 12 недель беременности чаще производили женщины из первой группы в 40,0% (64), женщины из третьей группы – в 30,2% (16), и в третьей группе – в 23,5% (4) случаях (p<0,01).

Таблица 2

Репродуктивный анамнез женщин исследуемых групп

Параметры	Основная группа n-230						Контрольная группа n-200	
	I группа n-160		II группа n-17		III группа n-53		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Первобеременные	76	47,5	12	70,6*	27	50,9*	75	37,5*
Первородящие	117	73,1	14	82,4	40	75,5	131	65,5
Медицинские аборты	64	40,0	4	23,5*	16	30,2	93	46,5*
Самопроизвольные выкидыши	27	16,9	2	11,8*	9	17,0*	3	1,5*
Мертворождение	5	2,2	0	0,0	0	0,0	3	1,5

Примечание: * $p < 0,01$

Роды в прошлом наблюдались у 59 (25,7%) женщин основной группы и у 69 (34,5%) женщин контрольной группы.

В группе женщин с врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо первобеременными были 76 (47,5%) женщин, в группе с пороком сердца со сбросом крови справа налево - 12 (70,6%), и в группе с пороком сердца с препятствием кровотоку - 27 (50,9%) женщин ($p < 0,01$).

Самопроизвольные выкидыши в анамнезе чаще наблюдались в основной группе - у 38 (16,5%) женщин, против 3 (1,5%) в контроле ($p < 0,01$). Что совпадает с данными авторов [3, 4].

При межгрупповом разборе установлено, что большее число самопроизвольных выкидышей наблюдается у женщин из третьей группы в 17% (9), в первой основной группе в 16,9% (27) случаях, и во второй группе в 11,8% (2). Возможно, большая частота прерываний беременности у женщин с пороком сердца с препятствием кровотоку обусловлена меньшим числом скорректированных пороков в сравнении с женщинами остальных групп. Мертворождение в анамнезе отмечено у 5 (2,2%) женщин первой основной группы против 3 (1,5%) в контроле.

Среди заболеваний репродуктивной системы у женщин с врожденными пороками сердца необходимо выделить такие как, воспалительные заболевания органов малого таза, заболевания шейки матки (эктопия), миома матки, бесплодие. Наиболее часто имелось указание на наличие воспалительного заболевания матки и придатков в анамнезе - у 40 (17,4%), эктопии шейки матки у 63 (27,4%). В контрольной группе воспалительные заболевания матки и придатков имелись у 36 (18,0%), эктопия шейки матки встречалась у 58 (29,0%). В контрольной группе статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,01$).

Межгрупповой анализ показал, что воспалительные заболевания чаще наблюдались у 12 (22,6%) женщин третьей группы, в первой группе у 26 (16,3%), а во второй группе у 2 (11,8%) женщин ($p < 0,01$). Диагноз бесплодие так же чаще выставлялся в третьей группе в 5,7% (3) случаях, в 2,5% (4) у женщин первой группы ($p < 0,1$). Эктопия шейки матки при данной беременности обнаружена в 23,5% (4) случаях у женщин второй группы, в 15,6% (25) случаях отмечалась у женщин первой группы, и в третьей группе - 13,2% (7) случаев ($p < 0,01$).

Инфекции, передающиеся половым путем, отмечались у 22 (9,6%) женщин основной группы, и у 19 (9,5%) в контроле. В основной группе инфекции передающиеся половым путем чаще диагностировались у женщин с пороком сердца со сбросом крови слева направо в 10,0% (16/160), у женщин с пороками сердца со сбросом крови справа налево - в 5,9% (1/17), у женщины с пороком сердца с препятствием кровотоку - в 9,4% (5/53) случаях.

Из сказанного можно отметить, что статистически значимых различий гинекологического анамнеза женщин контрольной и основной группы нет, за исключением наличия диагноза бесплодие в анамнезе у 7 (3,0%) женщин из основной группы, в отличие от пациенток контрольной группы у которых данный диагноз не выставлялся ($p < 0,05$). У женщин основной группы чаще в 4,4% (10) выставлялся диагноз трихомониаз, против 1,5% (3) случаев в контрольной группы ($p < 0,05$).

По мере развития беременности у женщин с врожденными пороками сердца тяжесть состояния усугубляется, как правило, вследствие создающейся нагрузки на сердечно-сосудистую систему. В результате может ухудшаться легочное кровообращение, нарастание гипоксического синдрома до степени, опасной для матери и плода.



По данным разных авторов, беременность у женщин с врожденными пороками сердца в 8,8 – 30,3% случаев осложняется гестозом. Частота возникновения гестоза у женщин без врожденного порока сердца составляет 2-14%. Угроза прерывания беременности имеется в 14,9% случаев, есть указания в анамнезе на самопроизвольные аборт – в 20,2% случаев, в то время как у здоровых женщин самопроизвольные аборт наблюдаются в 15%. Частота преждевременных родов у женщин с врожденными пороками сердца колеблется от 3,0 до 24,1%, а в популяции – 7% [7].

Многими исследователями отмечен высокий процент поздней явки в женскую консультацию, беременных с врожденными пороками сердца. В нашем исследовании, наоборот, у женщин с врожденными пороками сердца отмечалась ранняя явка в 75,7% (174) случаев, а в контроле только половина женщин – 52,0% (104) встали на учет в женскую консультацию до 12 недель беременности ($p < 0,01$).

Надо сказать, что, процент женщин из основной группы, которые вообще не наблюдались в женской консультации, меньше чем в контрольной и составил – 3,0% (7), в контроле – 9,5% (19) ($p < 0,01$) (табл. 3).

Таблица 3

Диспансеризация женщин исследуемых групп

Сроки взятия на учет по беременности	Основная группа n-230						Контрольная группа n-200	
	I группа n-160		II группа n-17		III группа n-53		n	%
	n	%	n	%	n	%		
До 12 недель	119	74,4	12	70,6	44	83,0*	104	52,0*
После 12 недель	35	21,8	5	29,4	8	15,1*	77	38,5*
Не состояла на учете	6	3,8*	0	0,0	1	1,9*	19	9,5*

Примечание: * $p < 0,01$

Среди женщин основной группы ранняя явка в женскую консультацию чаще наблюдалась в третьей группе – 83,0% (44), в первой группе в 74,4% (119), и во второй группе ранняя явка в женскую консультацию составила – 70,6% (12) случаев. Во второй основной группе не было женщин, которые не состояли бы на диспансерном учете по беременности, возможно, это связано с что женщины данной группы, с детства вынуждены добросовестно относиться к своему здоровью и осознанно относятся к беременности, чувствуя тяжесть своего заболевания. Вообще не состояли на учете 6 (3,8%) женщин из первой группы и 1 (1,9%) из третьей основной группы.

Женщины основной группы в 40% (92) случаях время беременности принимали лечебные препараты. Среди них ведущее место занимают препараты железа в 19,1% (44) случаев, в контроле препараты железа принимали – в 21,5% (43). Прием гипотензивных препаратов отмечен в 13,5% (31) случаев у женщин основной группы, в контрольной группе – в 47% (94) случаях ($p < 0,01$). Антикоагулянтную терапию получали женщины основной группы – в 7,4% (17).

При межгрупповом сравнении препараты железа чаще принимали женщины с врожденными пороками сердца с препятствием кровотоку – в 32,1% (17), женщины с врожденным пороком сердца со сбросом крови слева направо в 16,3% (26), и пациентки с пороком сердца со сбросом крови справа налево – в 5,9% (1) случаях ($p < 0,01$). Гипотензивные препараты также чаще назначались женщинам из третьей группы в 18,9% (10), в первой группе – в 11,9% (19) и во второй группе – в 11,8% (2) случаях. Антикоагулянтную терапию получали чаще беременные из второй группы в 29,4% (5) случаях, в 5,7% (3) случаев женщины из третьей группы, и в 5,6% (9) случаях из первой группы.

Анализ показал, что в основной группе осложненное течение беременности наблюдалось у 155 (67,4%) женщин основной группы, в контрольной группе у 133 (66,5%) и не имело статистической значимости ($p > 0,01$).

Таблица 4

Структура осложнений беременности в исследуемых группах

Осложнение	Основная группа						Контрольная группа	
	I группа n-160		II группа n-17		III группа n-53		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Анемия	74	46,3*	6	35,3	21	39,6	59	29,5*
Угроза прерывания беременности	32	20,0*	3	17,7*	12	22,6*	21	10,5*
Гестоз	15	9,0*	2	12,0*	9	17,0*	90	45,0*

Примечание: * – $p < 0,01$

У беременных основной группы с высокой частотой встречалась угроза прерывания беременности – 47 (20,4%) среди женщин контрольной группы угроза прерывания встретилась у 21 (10,5%) женщин ($p < 0,01$). При межгрупповом сравнении по осложненному течению беременности достоверных различий не получено, так у 34 (21,3%) женщин из I группы наблюдалась угроза прерывания беременности, в третьей группе – у 10 (18,9%), и – у 3 (17,7%) из второй группы (табл. 4).

Среди женщин основной группы токсикоз I половины беременности наблюдался у 35 (17,5%), в контроле у 44 (22%).

Врожденный порок сердца способствует формированию субкомпенсированных и декомпенсированных фаз плацентарной недостаточности, о чем свидетельствует высокий процент задержки внутриутробного роста в 28,3% (65) случаях у детей, рожденных от матерей основной группы, и в 16,0% (32) случаях у детей группы контроля ($p < 0,01$). Плацентарная недостаточность, диагностированная при ультразвуковом исследовании с доплерометрией, отмечена лишь в 3,5% (8) случаях, в контрольной группе плацентарная недостаточность диагностирована в 1,0% (2) случаях ($p < 0,1$). Низкая частота выявления плацентарной недостаточности во время беременности может свидетельствовать о недостаточной квалификации врача-санолога или о низкой разрешающей способности ультразвукового аппарата или отсутствии доплерометрического исследования, что не позволяло диагностировать данную патологию. В связи с этим коррекция первичной и вторичной плацентарной недостаточности не проводилось, что привело к рождению детей с синдромом внутриутробной задержки развития в 28,3%.

Гипоксия плода при кардиотокографическом исследовании у 8 (3,5%) женщин, из них – 7 (87,5%) беременные из первой группы и 1 (12,5%) из второй.

Резус отрицательную кровь имели 19 (8,3%) беременных из основной группы и 10 (5,0%) женщин из контрольной. Врожденный порок развития плода (гидротрансформация артерий почки) выявленный при ультразвуковом скрининге имелся у 1 (0,4%) женщины из первой основной группы.

Анемия беременной наблюдалась у 101 (43,9%), в контроле диагностировалась у 59 (29,5%) женщин ($p < 0,01$). Межгрупповой анализ выявил, что анемия беременной была у 74 (46,3%) женщин из первой группы, у 6 (35,3%) пациенток второй группы и у 21 (39,6) из третьей группы.

Типичный вариант гестоза характеризующийся триадой Цангеймстера, по данным разных авторов, встречается у 2-14% беременных. Значительно чаще (до 40%) гестоз развивается у женщин, страдающих различными соматическими заболеваниями. В нашем исследовании у женщин контрольной группы классический гестоз также диагностирован в 45% (90) случаях. Однако в основной группе классическая триада симптомов отмечена лишь в 11,0% (26) случаев ($p < 0,001$).

Наличие только отеков отмечалось у 25 (10,9%) женщин основной группы, причем манифестация происходила в среднем на 36 неделе. В контрольной группе женщине отеки отмечались у 41 (20,5%) и появились уже во втором триместре ($p < 0,001$).

Гипертензия отмечена у 18 (7,8%) женщин из основной группы. И у 26 (13,0%) женщин из контрольной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлены статистически значимые различия при анализе данных наличия гестоза у женщин основной и контрольной групп, как ни парадоксально, но у женщин с врожденным пороком сердца реже диагностировался гестоз в 11,0% против 45,0 в контроле, как классическая его форма (триада Цангеймстера) так и моносимптомные формы.



Таблица 5

Степень сердечной недостаточности при беременности у женщин с врожденными пороками сердца

Сердечная недостаточность	1 группа n – 160		2 группа n – 17		3 группа n – 53	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0 степени	67	41,9*	1	6,0*	16	30,1
I степени	82	51,3	8	47,0	34	64,2
II степени	11	6,8	8	47,0*	3	5,7*

Примечание: *p < 0,05

Течение беременности у женщин с пороком сердца осложнялась наличием сердечной недостаточности I степени – у 34 (64,2%) женщин с врожденными пороками сердца с препятствием кровотоку, у 82 (51,3%) женщин с пороком сердца со сбросом крови слева направо, и у 8 (47,0%) женщин с пороком сердца со сбросом крови справа налево.

Сердечная недостаточность II степени была у 11 (6,8%) пациенток первой основной группы, у 8 (47,0%) пациенток из второй основной группы, и у 3 (5,7%) женщин из третьей группы (табл. 5).

Таким образом, по результатам нашего исследования установлено что, у беременных женщины с пороками сердца имеется высокая вероятность возникновения самопроизвольных выкидышей, женщины с врожденными пороками сердца относятся к группе риска по развитию анемии, самопроизвольного прерывания беременности, плацентарной недостаточности и как следствие рождение неполноценного потомства. Несмотря на то, что у половины женщин была проведена коррекция врожденного порока сердца до беременности, отмечается высокая частота возникновения сердечной недостаточности во время беременности. Именно поэтому ведение беременных с врожденными пороками сердца, как на амбулаторном, так и на стационарном этапе должно быть организовано с точки зрения рациональной профилактики и мониторинга вышеуказанных осложнений.

Литература

1. Бухонкина, Ю.М. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с врожденными пороками сердца./ Ю.М. Бухонкина, Р.И. Стрюк, Г.В. Чижова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 46-48.
2. Бухонкина, Ю.М. Тактика ведения беременности и родов у женщин с врожденными и приобретенными пороками сердца / Ю.М. Бухонкина, Г.В. Чижова // Здоровоохранение Дальнего востока. – 2008. – № 6. – С. 74-78.
3. Ведение беременности и самопроизвольные роды при пороках сердца: современное решение дилеммы / С.Р. Мравян, В.А. Петрухин, А.А. Зарудский, В.П. Пронина // Журн. Терапевтический архив. Акушерство. – 2009. – № 10. – С. 9-15.
4. Мравян, С. Р. Пороки сердца у беременных / С.Р. Мравян, В.А. Петрухин, В.П. Пронина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 160 с. : ил. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)
5. Кузьмина-Крутецкая, С.Р. Болезни сердца и беременность: метод. рекомендации / С. Р. Кузьмина-Крутецкая, М.А. Репина. – СПб.: Н-Л, 2010. – 56 с.
6. Репина, М.А. Приобретенные пороки сердца и беременность (в помощь практическому врачу) / М.А. Репина, С. Р. Кузьмина-Крутецкая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 1. – С. 100-108.
7. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада-Х, 2007. – 816 с.



REPRODUCTIVE ANAMNESIS AND PECULIARITIES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH CONGENITAL HEART DISEASES

A.T. EGOROVA
N. V. STRIZHAK
D.A. MAISEENKO

Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsk, the chair of obstetrics and gynecology of the institute of postgraduate education SBEI HPO

e-mail: dmitrij.maiseenko@pochta.ru

The paper presents the analysis of reproductive health and pregnancy in women with congenital heart diseases. 230 women with congenital heart diseases were examined. The control group consisted of 200 healthy women. It was revealed that women with congenital heart diseases have high risk of spontaneous miscarriage: main group – $16,5 \pm 2,4\%$, control group – $3,0 \pm 1,2\%$; $p < 0,05$). Also women from the main group had complicated pregnancy: threatened miscarriage in the II trimester ($20,4 \pm 2,7\%$ and $10,5 \pm 2,2\%$; $p < 0,05$); anemia of pregnancy ($56,1 \pm 3,4\%$ and $39,1 \pm 4,0\%$; $p < 0,05$). Pregnancy of women with congenital heart diseases was complicated by heart failure of I and II stages ($63,5 \pm 3,2\%$).

Keywords: pregnancy, reproductive anamnesis, congenital heart diseases, diagnostics.



УДК 618.11-006.2

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ПО ДАННЫМ ЭХОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.М. КАМИЛОВА¹
Э.А. МАСТИЕВА²

¹⁾ *Азербайджанский медицинский университет, г. Баку*

²⁾ *Родильный дом № 1, г. Баку*

e-mail: nigar65@mail.ru

В статье изучены возможности применения препарата «Утрожестан» (Utrogestan, «Besins Healthcare», Франция) в качестве терапии у девушек-подростков при синдроме поликистозных яичников. Установлено что, динамическое УЗИ органов малого таза позволило выявить положительный эффект лечения «Утрожестаном» у девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников. На фоне лечения наблюдался достаточный клинический эффект с точки зрения восстановления регулярной овуляторной функции, активация процессов фолликулогенеза.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, «Утрожестан» органы малого таза, гормональная терапия.

Введение. С каждым днем становится все актуальней проблема охраны репродуктивной функции у девочек и подростков на фоне неблагоприятной демографической ситуации. Здоровье подрастающего поколения представляет особую значимость в связи с тем, что оно является репродуктивным и социальным потенциалом общества. Число девочек-подростков с соматическими заболеваниями составляет более 50%, причем у каждой третьей выявлены по 2-3 заболевания. Имеются убедительные данные о значении физического и полового развития девочек и подростков в частоте и структуре гинекологической заболеваемости. В настоящее время частота гинекологической патологии в популяции подростков увеличилась в среднем в 1,5 раза [1-6]. В структуре гинекологической заболеваемости нарушения менструальной функции занимают 2 место, составляя от 7 до 17%. Наиболее распространенной формой эндокринопатий является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), которая приводит к гиперандрогении и ановуляторному бесплодию [7-12]. Частота встречаемости СПКЯ колеблется от 5 до 10%, развивается СПКЯ в период менархе или вскоре после него. При этом если раньше эта патология считалась достаточно редкой, то в настоящее время ее принято относить к разряду чрезвычайно распространенных и поэтому социально-значимых эндокринных болезней. В этой связи поиск новых методов исследования, позволяющих диагностировать различные варианты бесплодия и прогнозировать репродуктивную функцию женщины, все более расширяется и углубляется. УЗИ в сочетании с цветной и спектральной доплерографией является методом, который позволяет оценить размеры, положение, структуру матки и яичников, точно определить расположение и диаметр сосуда, направление и скорость кровотока в нем.

Целью настоящего исследования явилось определение возможности применения Утрожестана (Utrogestan, BESINS HEALTHCARE) в качестве терапии у девушек-подростков при синдроме поликистозных яичников.

Материал и методы исследования. В результате рандомизации было сформировано 2 группы обследуемых. Основную группу составили 72 девушек, получавшие в течение 6 месяцев утрожестан – в дозе 100-200 тд. В контрольную группу вошли не получавшие утрожестан, но за которыми осуществлялось динамическое наблюдение в тот же период.

Протокол предусматривал полную информацию пациентов о цели, задачах и характере планируемых исследований, добровольное согласие пациентов на участие в них, а также возможность для пациентов свободного отказа от наблюдения и лечения на любом этапе [13]. Протокол исследования соответствовал Хельсинской декларации и был одобрен этическими комитетами учреждений – участников работы.

Критериями отбора пациенток в исследование явились клиничко-лабораторные признаки СПКЯ:

- возраст – от 14 до 18 лет;
- отмена гормонотерапии за 3 месяца до проводимого обследования;
- отсутствие приема гормональных препаратов;
- отсутствие сопутствующей эндокринной и тяжелой экстрагенитальной патологии.

Для выполнения работы помимо общеклинического обследования, включающего изучение анамнеза, репродуктивной функции, проведение общего и гинекологического осмотра, применяли:



– эхографию органов малого таза, которую проводили трансабдоминальным датчиком на аппарате фирмы LOGIQ 500 (США);

– УЗ доплерометрию маточно-яичниковых артерий.

Клинико-лабораторное обследование проводилось первично, через 3 и 6 месяцев терапии. В лечебной практике в настоящее время препаратом выбора является УТРОЖЕСТАН. Фармакологическое действие обусловлено наличием прогестерона, являющегося гормоном желтого тела, которое способствует образованию нормального секреторного эндометрия у женщин. Вызывает переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует ее переходу в состояние, необходимое для развития оплодотворенной яйцеклетки. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб. Не обладает андрогенной активностью. Оказывает блокирующее действие на секрецию гипоталамических факторов высвобождения ЛГ и ФСГ, угнетает образование гипофизом гонадотропных гормонов и тормозит овуляцию. Микро-низированный прогестерон абсорбируется из ЖКТ. Уровень прогестерона в плазме крови постепенно повышается в течение первого часа, Стах отмечается через 1-3 часа после приема. Фармакокинетические исследования, проведенные на добровольцах, показывают, что после приема 2 капсул одновременно уровень прогестерона в плазме крови увеличивается от 0,13 нг/мл до 4,25 нг/мл через 1 час, до 11,75 нг/мл через 2 часа и составляет 8,37 нг/мл через 3 ч, 2 нг/мл через 6 ч и 1,64 нг/мл через 8 ч.

Результаты исследования и их обсуждение. Под наблюдением находились 112 девушек-подростков в возрасте 14-18 лет. Из них – 72 пациенток с СПКЯ (основная, I группа) и 40 практически здоровых девочек аналогичного возраста с нормальными показателями физического и полового развития (группа сравнения, II группа).

Критерии включения в работу основаны на данных Консенсуса о критериях диагноза СПКЯ (пересмотр 2003г. Роттердам (Нидерланды)), на основании которого СПКЯ представляет собой синдром овариальной дисфункции, к специфическим проявлениям которой относятся не только ГА, но и «поликистозная» морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [14]. При этом диагноз СПКЯ допустимо выставлять не только при классическом течении (полная триада признаков), но и при наличии одного из трех неполных (неклассических) клинико-экспериментальных дуэтов. У пациенток основной группы были исключены: врожденная гиперплазия коры надпочечников, синдром Кушинга, андрогенпродуцирующие опухоли яичников, дисфункция щитовидной железы, исключалось первичное центральное и периферическое поражение яичников.

Обследование пациенток обеих групп проведено по разработанной нами карте с углубленным изучением анамнестических данных, результатов клинико-лабораторных и специальных методов функциональной диагностики.

Большинство пациенток основной группы 58 (80,5%) обратились к гинекологу по поводу нарушения становления менструального цикла; 14 (19,4%) – жаловались на проблемную кожу (аспе vulgaris, себорея); 31 (27,6%) – на избыточный вес; 24 (21,4%) – на повышенный рост волос на груди, передней линии живота, лице.

Следует отметить, что у 29 (40,2%) пациенток головные боли, 15(20,8%) – нарушение сна, 24 (33,3%) – трудности эмоциональной регуляции (слезливость, «взрывчатость», немотивированные перепады настроения, упрямство). Жалобы на болезненные менструации предъявляли 37 (51,3%) девочки, а у 38 (52,7%) пациенток отмечались боли внизу живота.

На основании внешнего осмотра, индекса массы тела и балла полового развития, мы провели оценку морфотипа пациенток и получили следующие результаты : нормостенический тип телосложения встречался у 52 (46,4%) пациенток, астенический – 34 (30,3%), гиперстенический – 26 (23,2%) пациенток обеих групп. Наряду с этим почти одинаково встречался гиперэстрогенный и гипоэстрогенный морфотипы 68 (60,7%) – 37 (33,0%). Гирсутное число в основной группе соответствовало $9,2 \pm 0,1$ баллам, и было практически сопоставимо с аналогичным показателем в группе сравнения – $9,1 \pm 0,5$ баллов. Обращало на себя внимание, что число больных с повышенной степенью гирсутного числа прогрессивно увеличивается с возрастом.

У большинства (52-72,2%) пациенток основной группы отмечалось физиологическое пубархе, в группе сравнения – у 26 обследуемых пациенток.

Среди обследованных нами девушек ранее начало роста молочных желез (раннее телархе) в возрасте (7-9 лет) отмечалось у 14 (19,2%). У большинства пациенток основной группы – 47 (65,2%) начало роста груди соответствовало 10-11 лет, таким образом данный показатель не отличается от литературных данных и аналогичных показателей группы сравнения. Позднее начало телархе в 12 лет выявлено у 9 (12,5%), что свидетельствовало о сниженной функции яичников.

Таким образом, наиболее типичными проявлениями СПКЯ, которые возникли с возраста менархе, явились:

- нарушение менструального цикла (86%), в основном по типу олигоменореи (%);
- гирсутизм (81,2%).

Анализ ультразвуковых параметров яичников в исследованных группах показал, что наибольший клинический интерес в плане диагностики ПКЯ представляют такие показатели, как объём яичников, число антральных фолликулов и скорости кровотока. Сочетание таких критериев позволяет диагностировать поликистозные яичники у 95% пациенток.

Яичники являются железами с переменным характером гормонообразования: в них образуются преимущественно то эстрогены, то гестагены. Циклические изменения в гипоталамусе, аденогипофизе и яичниках называют овариальными. Физиологическая сущность овариального цикла — периодическая смена двух фаз, во время которых поочередно функционально доминирует один из двух типов эндокринных желез яичника: созревающий фолликул или желтое тело. Функциональной единицей яичников является фолликул.

Нарушения овариального цикла, характеризующиеся отсутствием доминантного фолликула, диагностируются при проведении динамического УЗИ в течение первой фазы менструального цикла. На эхограммах в структуре яичников, как правило, визуализируются преантральные фолликулы диаметром не более 5 мм. В ходе обследования размеры фолликулов не изменяются или увеличиваются незначительно, до 8–10 мм в диаметре. Однако при этом отсутствует доминантный фолликул. При доплерометрическом исследовании не отмечают гемодинамических изменений интраовариального кровотока, характерных для нормального менструального цикла.

Ультразвуковая эхография позволяет в динамике оценить морфологические изменения овулирующего яичника. Однако для полноценного анализа его функционального состояния необходимо исследование яичникового кровотока с помощью цветовой и импульсной доплерографии, так как адекватный уровень артериальной перфузии обеспечивает необходимые условия для роста, созревания фолликула и адекватного синтеза половых гормонов. В норме УЗИ с доплеровским картированием начинает регистрировать кровоток на стенке фолликула при диаметре его более 10 мм с 8–10-го дня 28-дневного менструального цикла. Динамика изменений доплерометрических показателей в данных сосудах может служить критерием для оценки роста, созревания фолликула и его овуляции. К примеру, ПИ и ИР перифолликулярных артерий овулирующего яичника постепенно снижаются с 1,59 и 0,55 в фазу ранней пролиферации до 1,18 и 0,48 в преовуляторный период. При этом пиковая систолическая скорость (ПСС) кровотока за 29 ч до разрыва фолликула может возрасти от 13–14 см/с до 20–25 см/с. Это обусловлено повышением уровня ЛГ и свидетельствует о зрелости фолликула и приближении овуляции. При отсутствии овуляции на эхограмме в секреторной фазе определяется фолликул диаметром 25–30 мм без яйценосного бугорка, при доплеровском исследовании регистрируется высокий ИР. Для СПЯ, или вторичных поликистозных яичников, характерна стойкая ановуляция, однако при этом андрогения имеет экстраовариальный характер. Для первичных поликистозных яичников характерны: гиперваскуляризация стромы, высокая максимальная артериальная скорость (более 15 см/с в начале цикла, при норме менее 10 см/с), монотонность показателей резистентности в течение всего цикла (ИР — 0,52–0,56).

При проведении ультразвукового исследования были выявлены следующие признаки СПКЯ: двустороннее увеличение объема яичников: у 45 девушек объем яичников составил 12–15 см³, у 24 — 16–18 см³, у 3–20–24 см³. Структура яичников характеризовалась наличием множественных фолликулов от 4 до 10 мм как по периферии, так и в центральных участках паренхимы. В результате динамического эхографического исследования яичников было выявлено преобладание ановуляторных циклов у большинства пациенток обеих групп (59 (81,9%) и 32 (80%)), а также характерна ультразвуковая картина дисфункции яичников. Результаты исследования правого и левого яичника представлены в таблицах 1 и 2.

Синдром поликистозных яичников сопровождается существенным изменением кровотока в сосудистой сети яичников. При проведении доплеровского обследования были выявлены множественные локусы васкуляризации по периферии яичника и в его центральной части. Систолидиастолическое отношение (СДО) составило $4,8 \pm 0,7$ (норма $5,9 \pm 0,3$). Однако численные значения индекса васкуляризации (V_i) и индекса кровотока (F_i) были значительно повышены: $V_i - 7,2 \pm 0,8$ (норма $4,1 \pm 0,5$) $F_i - 38,4 \pm 5,7$ (норма $14,5 \pm 2,3$) (табл. 3). Таким образом, увеличение объема яичников и характерные нарушения кровотока могут служить ультразвуковыми критериями синдрома поликистозных яичников.



Таблица 1

Ультразвуковые показатели овариального объема и фолликулярного аппарата правого яичника у девочек-подростков, (M±m)

Овариальный объем и фолликулярный аппарат	Основная группа (n=72)	Группа сравнения (n=40)
Площадь, см ²	10,1±0,4	9,8±0,6
Объем, см ³	14,3±2,7	15,7±1,6
Количество фолликулов в срезе яичника	8±1,5	7±1,4
Диаметр фолликулов, мм	5,1±0,4	6,1±0,4

Таблица 2

Ультразвуковые показатели овариального объема и фолликулярного аппарата левого яичника у девочек-подростков, (M±m)

Овариальный объем и фолликулярный аппарат	Основная группа (n=72)	Группа сравнения (n=40)
Площадь, см ²	9,2±0,8	10,1±1,2
Объем, см ³	15,3±1,8	18,4±1,6
Количество фолликулов в срезе яичника	9±0,8	8±1,2
Диаметр фолликулов, мм	5,7±1,1	6,1±0,9

После лечебного курса в течение 3 месяцев при ультразвуковом исследовании органов малого таза в динамике было выявлено значительная эффективность проводимой терапии. Отмечено соответствие нормативным параметрам ширина, длина, а также передне-задний размер яичников. Структура и объем яичников соответствовали возрастным параметрам (рис. 3).

Толщина эндометрия на 5-7 день цикла у обследуемых колебалась в пределах 0,3-0,45мм, однако нормативным параметрам во второй фазе на 19-21 день толщина эндометрия увеличивалась незначительно – 0,8-0,92мм (при норме 10-1,1мм), что показывает на нарушение гормональной функции яичников на данном этапе.

Таблица 3

Размеры яичников у девочек с СПКЯ до лечения

Клинические группы		Длина (мм)	Ширина (мм)	Толщина (мм)
Основная группа (n=72)	До лечения	49,2±0,6	48,1±0,7	51,3±0,5
	После лечения	38,4±0,7	37,5±0,4	40,1±0,4
Группа сравнения (n=40)	До лечения	43,8±0,2	43,4±0,6	52,0±0,5
	После лечения	44,3±0,3	41,3±0,5	43,0±0,6

Таким образом, динамическое УЗИ органов малого таза позволило выявить положительный эффект лечения Утрожестаном (Utrogestan, BESINS HEALTHCARE) у девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников. На фоне лечения наблюдался достаточный клинический эффект с точки зрения восстановления регулярной овуляторной функции, активация процессов фолликулогенеза.

Выводы:

1. На основании комплексного ультразвукового исследования, включающего определение объема яичников, число фолликулов на яичник, общей площади, можно судить о наличии дисгормональных нарушений у больных с СПКЯ.

2. Увеличение объема яичников до 18 см и более; число фолликулов на яичник 13 и более с преобладанием 2-5 мм над 6-9 мм в диаметре; общей площади 7,7 см и более – являются наиболее значимыми эхографическими маркерами СПКЯ.



Литература

1. Баранов А.А. Здоровье детей на пороге XXI века: пути решения проблемы // Росс.мед. жур., 2000, т. 8, № 18, с. 737-738.
2. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков / Москва, Медицинское информационное агентство, 2000, 332 с.
3. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков / Руководство для врачей, Санкт Петербург, Фолиант, 2000, с. 79-80.
4. Захарова Т.Г., Гончарова Г.Н., Филиппов О.С. Прогноз репродуктивного здоровья девушек-подростков и пути его укрепления // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья, 2002, № 2, с. 34.
5. Кантаева Д.К. Состояние и укрепление репродуктивного потенциала девушек-подростков Дагестана // Автореф. дисс. канд.мед.наук., Махачкала, 2003, 18 с.
6. Коколина В. Ф. Гинекология детского возраста / Москва, ИД Медпрактика, 2003, с. 137-138.
7. Алиева Э.А. Синдром поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста / Дис. ... д-ра.мед.наук., Москва, 1991, 311 с.
8. Бирюкова М.С. Синдром склерокистозных яичников (синдром Штейна-Левенталья) // Эндокринные заболевания и синдромы, Москва, 2000, с. 81-112.
9. Дедов И.И. Синдром– поликистозных яичников. Этиология, патогенез, диагностика и лечение : практические рекомендации для врачей / Москва, 2009, 51 с.
10. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия / Москва, МЕДпресс-информ, 2005, 208 с.
11. Овсянникова Т.В. Синдром поликистозных яичников, как причина нарушения репродуктивной функции // Рус.мед.журн., 2000, т. 8, № 18, с. 755-759.
12. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология / Москва, Медпресс-информ, 2004, 528 с.
13. Diagnostic criteria for polycystic ovarian syndrome / F.J. Broekmans [et al.] // Endocrine, 2006, № 30(1), p. 3-11.
14. The Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil steril, 2004, v. 81, p. 19-25.

ASSESSMENT OF TREATMENT EFFICIENCY OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME ACCORDING ECHOGRAPHIC STUDY

N.M. KAMILOVA¹
E.A. MASTIEVA²

¹⁾ Azerbaijan Medical University, Department of Obstetrics-Gynecology

²⁾ Maternity home № 1, Baku city

e-mail: nigar65@mail.ru

In this paper we study the possibility of using the drug "Utrogestan" (Utrogestan, «Besins Healthcare», France) as a therapy in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. It is established that the dynamic pelvic ultrasound revealed a positive effect of treatment "Utrogestan" in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. During treatment is observed with sufficient clinical effect in terms of restoring regular ovulatory function, activation of folliculogenesis.

Keywords: polycystic ovary syndrome, "Utrogestan" pelvic organs, hormonal therapy.



УДК: 616.223-007.17+616.33-07-092

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ПЕПСИНА В ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОМ АСПИРАТЕ У ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Е.Ю. БРЫКСИНА

*Воронежская государственная
медицинская академия
имени Н.Н. Бурденко*

e-mail: Volkova_Zhenya@list.ru

У 373 детей, находящихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде проводилось исследование трахеобронхиального аспирата (ТБА) с выделением пепсина и определением его активности по величине экстинкции. Установлено, что у доношенных детей и детей, рожденных в 37-35 неделе гестации, имело место нарастание экстинкции к 12-17 дням жизни с последующим снижением активности пепсина, тогда как пациенты, рожденные в сроке гестации 34 недели и менее, характеризовались прогрессирующим течением микроаспирации с максимальными значениями экстинкции в возрасте 24-28 дней жизни.

Ключевые слова: микроаспирация, трахеобронхиальный аспират, пепсин, экстинкция.

Введение. Совершенствование акушерско-гинекологической, неонатальной помощи и методов интенсивной терапии привело к повышению выживаемости детей с патологическим течением антенатального и перинатального периодов, в том числе, рожденных преждевременно. Одновременно со снижением летальности в данной группе пациентов отмечено нарастание заболеваемости с увеличением общего количества и тяжести течения различных нозологических форм. Среди них наибольшую статистическую и клиническую значимость имеет бронхолегочная патология. Учитывая структурно-функциональную взаимосвязь всех систем органов, актуальным является изучение степени влияния коморбидных состояний на тяжесть течения пульмонологической патологии в целях создания оптимального алгоритма комплексной терапии. Микроаспирация желудочного содержимого на фоне гастроэзофагеальной регургитации и несостоятельности защитных рефлекторных механизмов вследствие разнообразных негативных влияний, приводит к кислотно-пептическому и детергентному поражению ткани легких, ухудшая прогноз дальнейшего течения бронхолегочной патологии [1, 2].

Целью исследования явилось определение динамики изменения активности пепсина в трахеобронхиальном аспиrate у детей, получавших респираторную терапию в неонатальном периоде.

Теоритический анализ. В современной литературе желудочно-пищеводный рефлюкс рассматривается как физиологическое явление у большинства новорожденных детей, однако существует ряд патологических состояний, при которых регургитация желудочного содержимого систематически происходит выше дистального отдела пищевода с последующей микроаспирацией [3, 4]. В настоящее время нет четких объективных критериев дифференциальной диагностики между патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР) и срыгиваниями. Как следствие, имеет место назначение терапии, несоответствующей истинной тяжести состояния, что приводит к хроническому течению заболевания, снижению качества жизни и, в последующем, к инвалидности.

Срыгивания у детей первых месяцев жизни считаются физиологическим явлением, в основе которого лежит незрелость мышечного слоя пищевода, расположение дистальной части пищевода выше диафрагмы, физиологическая незрелость кардиального сфинктера, преимущественно горизонтальное положение ребенка. Патологический ГЭР с микроаспирацией желудочного содержимого встречается у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, асфиксию, натальную травму шейного отдела позвоночника (нарушение микроциркуляции в области ядер блуждающего нерва, иннервирующего пищевод), а также имеющих лактазную недостаточность и генетическую детерминацию в развитии гастроинтестинальных дисфункций [2, 3, 4, 5].

Наибольшую предрасположенность к ГЭР имеют недоношенные и морфологически незрелые новорожденные с наличием высокого риска микроаспирации желудочного содержимого. Факторы, способствующие микроаспирации у детей данной группы включают: незрелость нижнего пищеводного сфинктера, малая емкость желудка, снижение моторики желудочно-кишечного тракта с задержкой эвакуации содержимого желудка, наличие назогастрального зонда в связи с незрелостью и дискоординацией рефлексов сосания и глотания, интубация, седация на фоне искусственной вентиляции легких [4, 5, 6].

Неврологическая патология гипоксического, ишемического, инфекционно-токсического и геморрагического генеза в комплексе с генетической предрасположенностью к развитию функциональной патологии гастроинтестинальной системы, гипоксическим и/или инфекционным поражением стенки желудочно-кишечного тракта, гестационной, морфофункциональной незрелостью сопровождается функциональным или органическим поражением рефлекторной дуги, ответственной за защитные реакции верхних или нижних дыхательных путей, препятствующих аспирации с угнетением глоточного и/или кашлевого рефлексов. Угнетение защитных рефлексов, препятствующих аспирации потенцируется седацией на фоне ИВЛ и интубацией трахеи. В комплекс факторов, способствующих микроаспирации желудочного содержимого, входит также зондовое кормление, в частности постоянно стоящий назо/орогастральный зонд [7, 8].

Повторные эпизоды микроаспирации желудочного содержимого у новорожденных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких усугубляют повреждение легочной ткани гипероксией, баро- и волюмовоздействием, а также течением инфекционного процесса (пневмонией) [6, 9, 10].

Материалы и методы. В исследование было включено 373 ребенка в возрасте от 1 дня до 4 месяцев жизни, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде.

Критерии включения в исследование: новорожденные дети, находящиеся на искусственной вентиляции легких.

Критерии исключения из исследования: наличие врожденных пороков развития, положительный неонатальный скрининг на муковисцидоз, гемодинамически значимый открытый артериальный проток (проведение оперативной коррекции), некротический энтероколит II, III стадий.

Верификация микроаспирации желудочного содержимого проводилась посредством применения разработанного способа выделения пепсина в ТБА (патент № 2480753). Выделение пепсина осуществлялось методом гель-фильтрации на сефадексах, а активность пепсина определяли по Ансону и Мирскому в модификации М.П. Черникова по величине экстинкции (десятичный логарифм отношения интенсивности световых потоков до и после прохождения ими светопоглощающего слоя, прямо пропорциональна активности пепсина) – унифицированный метод, основанный на способности пепсина ращеплять белковую молекулу гемоглобина с освобождением тирозина и триптофана, не осаждаемых трихлоруксусной кислотой.

ТБА собирали через интубационную трубку, в ходе санации верхних дыхательных путей новорожденного через 2 часа после кормления. В эндотрахеальную трубку вводили теплый (33-35°C) физиологический раствор из расчета 0,5 мл\кг веса ребенка. Затем аспирировали трахеобронхиальное содержимое с помощью гибкого аспирационного катетера соответствующего номера в пластиковый контейнер. Сбор ТБА проводился только у детей, находящихся на ИВЛ. У длительно вентилирующихся детей активность пепсина в ТБА определялась в динамике. В целом, процедура сбора ТБА проходила в первый месяц жизни на 1, 3, 10, 14, 21 дни от момента госпитализации, в зависимости от продолжительности ИВЛ. Дети, в ТБА которых был выявлен пепсин, подразделялись на группы в зависимости от значений экстинкции, свидетельствующих об уровне активности пепсина.

Первую группу составили 44 ребенка (11,8%) с экстинкцией в ТБА от 0,3 до 0,8. В данную группу вошли 23 доношенных ребенка (подгруппа 1А) и 21 ребенок, рожденный преждевременно (подгруппа 1В) в 35-37 недель гестации.

Вторая группа была представлена 185 детьми (49,6%) с экстинкцией в ТБА от 0,8 до 1,2. Пациенты второй группы подразделялись на 77 доношенных детей (подгруппа 2А) и 108 недоношенных (подгруппа 2В) со сроками гестации при рождении 34-32 недели (56 детей) и 31-29 недель (52 ребенка).

Третья группа включала 47 младенцев (12,6%), родившихся преждевременно со сроком гестации менее 29 недель и экстинкцией от 1,2 до 1,7, что свидетельствовало наиболее выраженной микроаспирации желудочного содержимого на фоне слабой степени зрелости антирефлюксных, антиаспирационных механизмов и/или тяжелого поражения ЦНС гипоксического, геморрагического, травматического, токсического генеза.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 6» (USA, 2001).

Результаты и их обсуждение. В исследуемой совокупности детей (373 пациента) микроаспирация была выявлена в 74,0% случаев (276 пациентов).

Согласно полученным данным, в 1 и 3 дни исследования микроаспирация с выявлением пепсина в ТБА имела место 38,6% детей 1 группы. При этом основное количество детей с положительной реакцией на пепсин в ТБА приходилось на подгруппу 1В (27,3% из 38,6%). К 10-14 дням микроаспирация желудочного содержимого имела место у всех пациентов 1 группы. У длительно вентилирующихся пациентов, на 21 день исследования отмечено некоторое снижение количества случаев микроаспирации, достоверно более выраженное в подгруппе 1В, что очевидно, было связано с повышением зрелости антиаспирационных механизмов, восстановлением адекватной функциональной активности желудочно-кишечного тракта, с улучшением гастроинтестинальной моторики, снижением выраженности и уменьшением количества случаев микроаспирации (рис. 1).

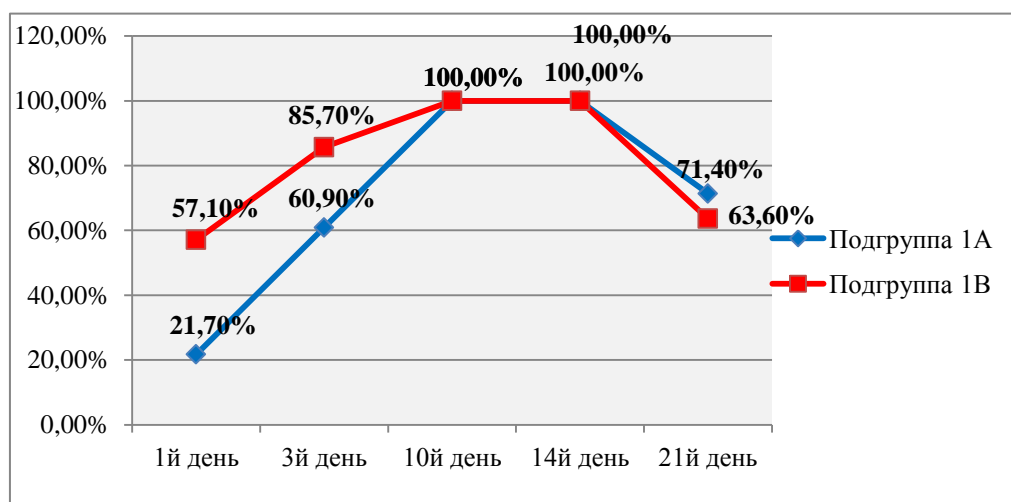


Рис. 1. Динамика количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого в 1 группе

Согласно полученным результатам, выделение пепсина в ТБА в 1 день исследования имело место у 49,1% детей 2 группы, с последующим нарастанием количества пациентов с положительной реакцией на пепсин в период с 3 до 10 день исследования в подгруппе 2А и в период с 1 до 3 день исследования в подгруппе 2В. В первый день исследования количество детей с микроаспирацией в обеих подгруппах не имело статистически значимого различия и составило 48,1% в подгруппе 2А и 49,1% в подгруппе 2В. Максимальное нарастание количества пациентов с микроаспирацией в подгруппах было отмечено в период с 3 по 10 дни исследования. Так, в подгруппе 2А к 10 дню исследования (средний возраст $12,83 \pm 0,52$ дней) 100,0% пациентов имели микроаспирацию желудочного содержимого, а в подгруппе 2В пепсин в ТБА у всех детей определялся уже на 3 день исследования (средний возраст $6,23 \pm 1,73$ дней). В период с 14 по 21 день исследования у доношенных пациентов 2 группы отмечался регресс количества детей с микроаспирацией, в результате чего концу 1 месяца жизни среди пациентов, длительно находящихся на ИВЛ, положительную реакцию на пепсин в ТБА имели 80,0%. Динамика соответствующих показателей в подгруппе 2В была иной: достигнув 100,0% случаев к 3 дню исследования, клинически значимый уровень экстинкции в ТБА продолжал сохраняться у 100,0% пациентов, находящихся на ИВЛ к 10 и 14 дням исследования с менее выраженным регрессом количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого (89,2%) к 21 дню исследования (в сравнении с подгруппой 2А) (рис. 2).

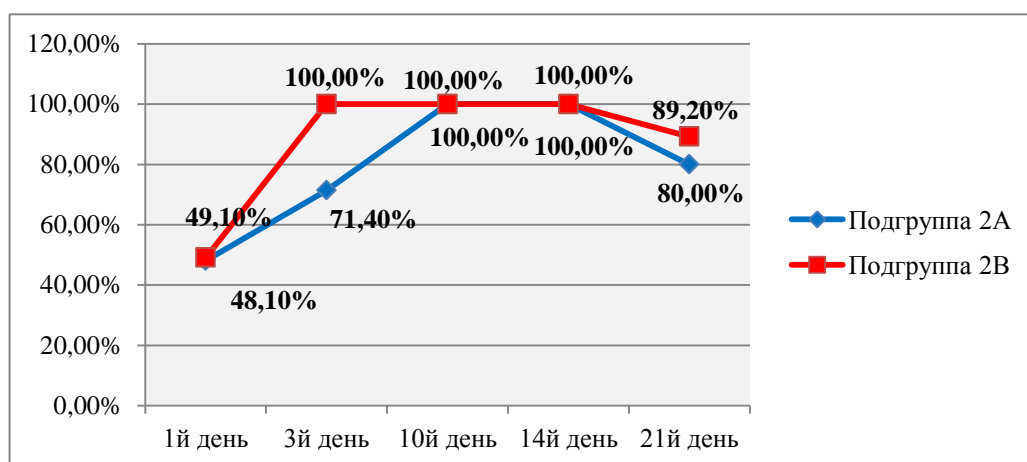


Рис. 2. Динамика количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого во 2 группе

Из всех детей, включенных в исследование, пациенты 3 группы отличались наиболее ранней положительной реакцией на пепсин в ТБА. В 1й день исследования клинически значимая активность пепсина в ТБА была зафиксирована у 68,1% детей. На 3 день исследования 100,0% пациентов 3 груп-

пы имели микроаспирацию желудочного содержимого, при этом регресса количества пациентов с положительной реакцией на пепсин в ТБА к концу первого месяца жизни (характерного для недоношенных детей 1 и 2 групп) в данной группе отмечено не было, что связано с выраженной гестационной незрелостью и неблагоприятным антенатальным фоном, приводящим к более медленным темпам становления функциональной активности желудочно-кишечного тракта и антирефлюксных механизмов (рис. 3).

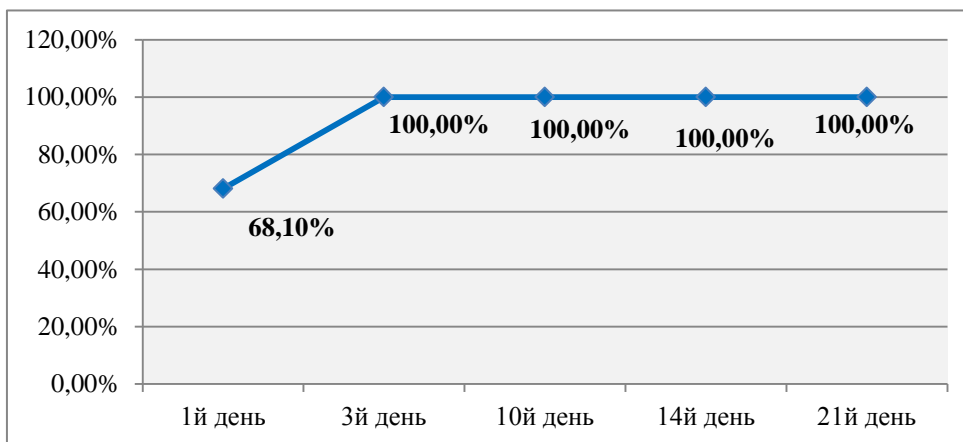


Рис. 3. Динамика количества детей с микроаспирацией желудочного содержимого в 3 группе

Активность пепсина в трахеобронхиальном аспирате нарастала по мере снижения гестационного возраста на момент рождения с максимальными показателями у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель (экстинкция 1,2-1,7). В подгруппах 1А, 1В и 2А отмечено волнообразное изменение активности пепсина в ТБА с нарастанием значений экстинкции, а следовательно, и выраженности микроаспирации к 10-14 дням исследования (что соответствует 12-17 дням жизни) с последующим снижением к 21 дню исследования (23-24 дня жизни). В подгруппе 2В и 3 группе микроаспирация желудочного содержимого имела прогрессирующий характер с максимальными значениями экстинкции на 21 день исследования. Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [17], выявивших нарастание дисфункций верхних отделов желудочно-кишечного тракта на 3-4 неделе жизни у детей рожденных преждевременно, в частности, в связи с созреванием НПС на фоне нарушения его функциональной активности (таблица).

Таблица

Динамика значений экстинкции у пациентов с микроаспирацией в 1, 3, 10, 14 и 21 дни исследования

	1	3	10	14	21
	Дни исследования				
Подгруппа 1А	0,325±0,018	0,361±0,012	0,483±0,031	0,451±0,011	0,427±0,009*
Подгруппа 1В	0,394±0,027	0,419±0,015	0,539±0,024	0,516±0,014	0,431±0,015*
Подгруппа 2А	0,852±0,027	0,893±0,016	0,932±0,012	0,995±0,028	0,942±0,007
Подгруппа 2В	0,931±0,044	0,985±0,014	1,036±0,028	1,117±0,015	1,133±0,012
3 группа	1,263±0,027	1,275±0,031	1,517±0,046	1,592±0,018	1,647±0,022

Примечание: – различия между подгруппами статистически достоверны (p<0,05) за исключением отмеченного *

Выводы. Таким образом, согласно вышеприведенным результатам исследования можно сделать следующие выводы:

1. Микроаспирация желудочного содержимого у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких имела место в 76,0% случаев, что свидетельствует о высокой статистической значимости данной патологии у данной категории пациентов.



2. Доношенные дети и дети, рожденные в сроке гестации 37-29 недель, характеризовались максимальным числом случаев микроаспирации желудочного содержимого в период с 10 по 14 дни жизни с последующим снижением данного показателя.

3. Пациенты, рожденные преждевременно, отличались более ранним нарастанием и менее выраженным регрессом количества случаев микроаспирации желудочного содержимого в сравнении с доношенными детьми.

4. Все дети, рожденные в сроке гестации менее 29 недель, начиная с 3 дня исследования и до конца первого месяца жизни, характеризовались наличием микроаспирации желудочного содержимого без регресса количества случаев данной патологии.

5. Активность пепсина в трахеобронхиальном аспирате нарастала по мере снижения гестационного возраста на момент рождения с максимальными показателями у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель.

6. Максимальные значения экстинкции в 1 и 2 группах исследования были отмечены в период с 10 по 14 дни исследования, тогда как в 3 группе наибольшая активность пепсина была зафиксирована на 21 день, что свидетельствовало о прогрессирующем характере микроаспирации желудочного содержимого у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель.

Литература

1. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста и их диетологическая коррекция. В кн.: Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. – М.: Союз педиатров России, 2009. – С. 39-42.
2. Ewer A.K. Gastric emptying and gastroesophageal reflux in preterm infants / A.K. Ewer, G.M. Durbin, M.E. Morgan, I.W. Booth // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 1996. – V. 75(2). – P. 117-121.
3. Яцык Г. В., Беляева И. А. Патогенез желудочно-кишечных расстройств у новорожденных. Современные проблемы профилактической педиатрии: Матер. VIII конгресса педиатров России. М., 2003. – 440 с.
4. Fuloria M. Gastroesophageal reflux in very low birth weight infants: association with chronic lung disease and outcomes through 1 year of age / M. Fuloria, D. Hiatt, R.G. Dillard, T.M. O'Shea // *J. Perinatol.* – 2000. – V. 20 (4). – P. 235-239.
5. Akinola E. Gastroesophageal reflux in infants < 32 weeks gestational age at birth: lack of relationship to chronic lung disease / E. Akinola, T.S. Rosenkrantz, M. Pappagallo, K. McKay, N. Hussain // *Am J. Perinatol.* – 2004. – V. 21 (2). – P. 57-62.
6. Nelson S.P. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey / S.P. Nelson, E.H. Chen, G.M. Syniar [et al] // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 1997. – V. 151 (6). – P. 569-572.
7. Беляева И.А. Дисфункции пищеварительного тракта у детей грудного возраста, перенесших церебральную ишемию: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 47 с.
8. Ратнер А.Ю. Роль позвоночной артерии в неврологии / А.Ю. Ратнер // *Детская неврология: Периодический сборник имени А.Ю. Ратнера / под ред. О. И. Ефимова.* – СПб, 1995. – С. 5-9.
9. Eid N.S. Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in infants / N.S. Eid, R.W. Shepherd, M.A. Thomson // *Pediatr. Pulmonol.* – 1994. – V. 18. – № 1. – P. 3944.
10. Farhath S. Pepsin, a reliable marker of gastric aspiration, is frequently detected in tracheal aspirates from premature ventilated neonates: relationship with feeding and methylxanthine therapy / S. Farhath, Z.H. Aghai, T. Nakhla [et al] // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2006. – V. 43 (3). – P. 336-341.

DYNAMICS OF PEPSIN POTENCY IN TRACHEOBRONCHIAL ASPIRATE WITH CHILDREN EXPOSED TO ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION IN NEONATAL PERIOD

E.Y. BRYKINA

*Voronezh State Medical
Academy of N.N. Burdenko*

e-mail: Volkova_Zhenya@list.ru

Tracheobronchial aspirate of 373 children exposed to artificial pulmonary ventilation in neonatal period was examined with separation of pepsin and estimation of its potency according to extinction value. We identify that with full-term newborns and with newborns born in 37-35 weeks of gestation there was increase of extinction by 12-17 days followed by decrease of pepsin potency, while the patients born in gestation period of 34 weeks and less were characterized by progressive micro-aspiration with maximum values of extinction at the age of 24-28 days.

Keywords: micro-aspiration, tracheobronchial aspirate, pepsin, extinction.

УДК 616.24-002.5-07:612.017.1

ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Д.А. БУТОВ*Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина**e-mail: dddimad@yandex.ru*

Проведено исследование фагоцитарной активности крови у 91 больного с рецидивом туберкулеза легких (РТБЛ) и 30 относительно здоровых доноров. Фагоцитарную активность крови оценивали с помощью показателей фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса и индекса переваривания с использованием суточной культуры *Staphylococcus aureus* спектрофотометрическим методом. На основании результатов у больных РТБЛ наблюдалось снижение фагоцитарной активности крови при сопоставлении с практически здоровыми донорами. Стандартная химиотерапия после двух месяцев обеспечивает достоверное относительное восстановление функциональной активности клеток периферической крови. Отмечается довольно существенная достоверная разница показателей фагоцитоза между больными с деструктивным и не деструктивным РТБЛ.

Ключевые слова: туберкулез легких, рецидив туберкулеза легких, иммунитет, фагоцитоз.

Актуальность. Микобактерия туберкулеза (МБТ) является одной из основных причин возникновения инфекционных болезней человека в мире. Она инфицировала около одной трети населения мира, и ежегодно вызывает туберкулез у 9,4 миллиона человек [10, 13]. Иммунологические механизмы играют важную роль в патогенезе туберкулеза легких. Особое место среди них принадлежит процессам фагоцитоза. Согласно современным представлениям о туберкулезе, фагоцитоз является ключевым звеном в защите организма от МБТ [6, 12]. Так, например, известно, что в персистенции МБТ главная роль принадлежит фагоцитирующим клеткам моноцитарно-макрофагального и нейтрофильного ряда. Инфицирование МБТ происходит за счет активного поглощения этих микроорганизмов макрофагами, моноцитами и нейтрофилоцитами, после чего может происходить полное уничтожение последних за счет активации внутриклеточных бактерицидных механизмов [4, 11]. Несмотря на успешное изучение фагоцитоза, проводимое еще в 80-е годы прошлого века, многие вопросы, связанные с неполноценностью фагоцитарной защиты от МБТ, разнонаправленностью иммунного ответа на инфекцию, так и остались открытыми. Кроме того, многочисленные исследования последних лет посвящены роли фагоцитирующих клеток в механизмах устойчивости к туберкулезу [1, 2, 7, 8].

Таким образом, **целью** нашего исследования было оценить изменение состояния фагоцитарной активности крови у больных с рецидивом туберкулеза легких (РТБЛ) под влиянием противотуберкулезной химиотерапии.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением был 121 человек, из них: 91 больной РТБЛ (1 группа) и 30 практически здоровых доноров (2 группа). Первая группа была разделена на две подгруппы: 1А больные РТБЛ без наличия деструктивного процесса в легких (25 больных), 1Б – с наличием деструктивного процесса (66 больной). Больные РТБЛ находились на обследовании и лечении в Областном противотуберкулезном диспансере № 1 г. Харьков, Областной туберкулезной больнице № 1 г. Харькова, Областном противотуберкулезном диспансере № 3 г. Змиев и Областном противотуберкулезном диспансере № 4 г. Изюм.

У всех больных наблюдался инфильтративный туберкулез легких. Стандартная терапия проводилась на интенсивном этапе лечения 5 основными противотуберкулезными препаратами: изониазид (0,3 г), рифампицин (0,6 г), пиразинамид (2,0 г), этамбутол (1,2 г) и стрептомицин (1,0 г) – с последующим уменьшением интенсивности лечения.

Все больные туберкулезом были обследованы с применением обязательных и дополнительных методов исследования.

Исследование показателей фагоцитарной активности венозной крови проводилось спектрофотометрическим методом с использованием суточной культуры *Staphylococcus aureus* в утренние часы (8-9 часов утра) натощак, как у практически здоровых, так и больных туберкулезом легких, в первые дни при поступлении в стационар и через 2 месяца после стандартной антимикобактериальной терапии. Изучались такие показатели фагоцитарной активности крови: фагоцитарное число (ФЧ),

фагоцитарный индекс (ФИ) и индекс переваривания (ИП) [3, 9]. Метод основан на способности лизосомальных ферментов фагоцитирующих клеток восстанавливать бесцветный, растворимый, нитросиний тетразолий, в темно-синий диформазан. Бактерицидная активность фагоцитов пропорциональна результирующей окраске, интенсивность которой измерялась спектрофотометрическим методом.

Результаты исследований больных обрабатывались с использованием t-критерия Стьюдента [5]. Оценивали полученные данные с определением среднего значения (M) и его стандартного отклонения (m). Разница считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования у больных РТБЛ выявлены значительные нарушения в системе фагоцитарной активности крови. При исследовании показателей фагоцитарной активности крови (табл.) у больных с РТБЛ наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение таких показателей, как ФИ, ИП и ФЧ по сравнению с практически здоровыми донорами. Кроме того, при сопоставлении показателей фагоцитарной активности крови в подгруппах до проведения химиотерапии больным РТБЛ с наличием полости распада и без деструкции мы наблюдали достоверную ($p < 0,05$) разницу каждого показателя. Так, показатели до лечения были достоверно ($p < 0,05$) выше у больных 1А подгруппы (без деструкции) нежели у пациентов 1Б подгруппы (с деструкцией).

При проведенном исследовании через два месяца на фоне стандартной антимикобактериальной химиотерапии мы наблюдаем пропорциональное восстановление приведенных выше показателей в 1-ой группе, достоверное ($p < 0,05$) повышение ФИ, ИП и ФЧ по сравнению с показателями во время поступления в стационар. При сопоставлении показателей ФИ, ИП и ФЧ в подгруппах через два месяца применения противотуберкулезной химиотерапии, мы наблюдали похожую динамику с группой 1. При сравнении показателей подгруппы между деструктивным (1Б подгруппа) и не деструктивным (1А подгруппа) процессом через два месяца лечения, то тут мы наблюдали достоверное ($p < 0,05$) отличие между подгруппами ФЧ и ИП, где показатели 1А подгруппы восстанавливались быстрее, нежели в 1Б подгруппе. Что касается ФИ при сопоставлении 1А и 1Б подгруппы, то тут показатели были не достоверны ($p > 0,05$). При сравнении показателей 1 группы и подгрупп через два месяца лечения наблюдалось достоверное низкое различие показателей у больных туберкулезом с практически здоровыми донорами. Это свидетельствует о недостаточной эффективности данного звена иммунного ответа на данной стадии проводимого лечения.

Таблица

Состояние показателей фагоцитарной активности крови у больных туберкулезом легких и практически здоровых доноров (M±m), у.е.

Показатели фагоцитарной активности		Группы (подгруппы)			
		1 (n=91)	1А (n=25)	1Б (n=66)	2 (n=30)
Фагоцитарное число	До лечения	2,31±0,01*	2,38±0,03*®	2,28±0,02*	3,90±0,02
	Через 2 месяца	3,29±0,01*□	3,38±0,03*®□	3,26±0,02*□	
Фагоцитарный индекс	До лечения	12,43±0,03*	12,55±0,05*®	12,38±0,04*	26,51±0,22
	Через 2 месяца	20,32±0,12*□	20,55±0,23*®□	20,23±0,14*□	
Индекс переваривания	До лечения	10,94±0,05*	11,24±0,04*®	10,83±0,06*	24,54±0,21
	Через 2 месяца	20,89±0,12*□	21,32±0,24*®□	20,73±0,13*□	

Примечание: * – расхождение достоверно ($p < 0,05$) при сопоставлении с практически здоровыми донорами (2 группа), □ – расхождение достоверно ($p < 0,05$) при сопоставлении до лечения и через два месяца между группой (подгруппой), ® – расхождение достоверно ($p < 0,05$) при сопоставлении между 1А и 1Б подгруппой, ✖ – расхождение не достоверно ($p > 0,05$) при сопоставлении между 1А и 1Б подгруппой.

Выводы. У больных туберкулезом легких наблюдалось нарушение фагоцитарной системы крови, о чем свидетельствовали достоверные изменения приведенных выше показателей с практически здоровыми донорами.

Стандартная химиотерапия после двух месяцев обеспечивает достоверное относительное восстановление функциональной активности клеток периферической крови, что в свою очередь резко повышает их поглотительную и переваривающую функцию, что ведет к снижению количества микобактерий туберкулеза в организме.



Отмечается довольно существенная достоверная разница показателей фагоцитоза между больными с деструктивным и не деструктивным рецидивом туберкулеза легких, как до проведения стандартной химиотерапии, так и через два месяца после ее применения.

Приведенные показатели в изменении фагоцитарной активности крови являются патогенетическим обоснованием применения в комплексной терапии больных рецидивом туберкулеза легких иммуномодуляторных препаратов, которые усиливают фагоцитарное звено иммунного ответа.

Литература

1. Аксенова, В. А. Новые возможности применения фагоцитарного теста во фтизиопедиатрии / В. А. Аксенова, И. П. Корюкина, В. А. Черешнев и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 6. – С. 42-48.
2. Ерохин, В. В. Особенности макрофагальной формулы бронхоальвеолярного смыва у больных деструктивным туберкулезом легких / В.В. Ерохин, Л.Н. Лепеха, О.В. Ловачева и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 12. – С. 17-21.
3. Иммунология: Практикум / Е.У.Пастер, В.В.Овод [и др.]. – К.: Вища школа, 1989. – 304 с.
4. Ільїнська, І. Ф. Інфікованість мікобактеріями туберкульозу та індукований Ними апоптоз фагоцитуючих клітин при туберкульозі / І.Ф. Ільїнська, О.М. Зубрійчук // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – №1. – С.33-36.
5. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Литвинов, В.И. Иммунология туберкулеза: современное состояние проблемы / В.И. Литвинов, Б.В. Никоненко, В.Я. Гергерт и др. // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 1999. – № 7. – С. 8-11.
7. Мишин, В.Ю. Особенности иммунологических показателей у больных с различными формами туберкулеза легких / В.Ю. Мишин, Е.В. Костенко, В.А. Стаханов [и др.] // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 45-49.
8. Новицкий, В.В. Функциональная активность фагоцитирующих клеток крови при туберкулезе легких / В.В. Новицкий, Т.А. Лукьянова, А.К. Стрелис и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 1. – С. 79-81.
9. Тица Н.У. Клиническая оценка лабораторных тестов. Пер. с англ. / под ред. Н. У. Тица. – М.: Медицина, 1986г. – 480с.
10. Dye C. 2010. The population dynamics and control of tuberculosis / C. Dye, B.G. Williams // Science. – 2010. – Vol. 328. – P. 856-861.
11. María M.R. Clinical Isolates of Mycobacterium tuberculosis Differ in Their Ability to Induce Respiratory Burst and Apoptosis in Neutrophils as a Possible Mechanism of Immune Escape / M.R. María, B. Luciana, I.B. Juan et al. // Clin. Dev. Immunol. – 2012. – P. 152-546.
12. Mendoza-Aguilar M. Functional state analysis of phagocytic cells of patients with type 2 diabetes and pulmonary tuberculosis /M. Mendoza-Aguilar, G. García-Elorriaga, P. Arce-Paredes. et al.// Clin. Lab. – 2012. – Vol. 58. – № 3-4. – P. 299-305.
13. World Health Organization 2011. Global tuberculosis control: WHO reports 2010. World Health Organization, Geneva, (Switzerland:http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf).

CHANGING THE STATE OF THE PHAGOCYtic ACTIVITY OF THE BLOOD IN PATIENTS WITH RECURRENT PULMONARY TUBERCULOSIS UNDER THE INFLUENCE OF ANTI-TB CHEMOTHERAPY

D.A. BUTOV

*Kharkiv National
Medical University*

e-mail: dddimad@yandex.ru

A study of the phagocytic activity of blood in 91 patients with recurrent pulmonary tuberculosis (RPTB) and 30 apparently healthy donors. Phagocytic activity of the blood was assessed using indicators of phagocyte, phagocytic index and the index of digestion with daily culture of *Staphylococcus aureus* by spectrophotometry. Based on the results in patients RPTB a decrease in phagocytic activity of blood when compared to healthy donors. Standard chemotherapy after two months provides reliable relative recovery of the functional activity of peripheral blood cells. It is observed quite substantial significant difference between patients with phagocytosis with disruptive and destructive RPTB.

Keywords: pulmonary tuberculosis, recurrent pulmonary tuberculosis, immunity, phagocytosis.



УДК 616.24-008.4-07-053.32+004

ДИАГНОСТИКА ДЫХАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ

Т.М. КЛИМЕНКО¹
Л.А. ЛЕВЧЕНКО²

¹⁾ Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

²⁾ Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина

e-mail: klimenko.t@inbox.ru

В данной статье для диагностики дыхательных нарушений у недоношенных новорождённых (ВУП, РДС и ВУП+РДС) предложена авторами рентгенологическая компьютерная программа «Диагностика дыхательных нарушений у новорожденных». С помощью данной системы имеется возможность полуавтоматически выделять патологическую область, рассчитать долю её площади относительно всего органа, вычислить для неё информационную энтропию, анатомо-морфологические индексы (ИМ, ТТИ, КТИ). Данные автоматически заносятся в таблицу, в которой удобно производить анализ полученных результатов. На основании полученных данных, авторы предприняли попытку разработать алгоритм дифференциальной диагностики ВУП, РДС и ВУП+РДС, который обладает высокой точностью и надёжностью.

Ключевые слова: дыхательные расстройства, недоношенные новорождённые, рентген.

Рентгенологическое обследование до настоящего времени является одним из наиболее распространенных методов диагностики в современной медицине [7, 8]. Простота, доступность и информативность рентгенологического исследования позволяет широко его использовать в практическом здравоохранении, начиная с районной ЦРБ и заканчивая современным республиканским диагностическим центром.

Наша работа не явилась исключением, т.к. актуальность изучения особенностей рентгенологической картины у новорождённых с перинатальной патологией не утратила своей значимости и требует дальнейшего осмысления и совершенствования.

Цель работы. Апробация рентгенологической компьютерной программы в ранней дифференциальной диагностике респираторных нарушений у недоношенных новорождённых.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 300 недоношенных новорождённых, с гестационным возрастом от 22 до 36 недель: I группа – 90 детей с ВУП, II группа – 90 новорожденных с РДС и III группа – 90 недоношенных с ВУП+РДС. Все пациенты имели дыхательные расстройства с первых часов жизни и нуждались в респираторной поддержке. По показаниям они получали заместительную терапию экзогенными сурфактантами. Контрольную группу по рентгенологическому обследованию лёгких составили недоношенные новорождённые, имеющие дыхательные расстройства лёгкой степени (центрального генеза).

Рентгенография органов грудной клетки (по показаниям – брюшной полости) проводилась передвижным рентгеновским аппаратом РХ-100СLК (Фирма Medison Xray, Корея). Доза облучения 0,002 мЗВ. Всем недоношенным новорождённым с ВУП, РДС и ВУП+РДС было проведено исследование органов грудной клетки в 1-е сутки жизни, а затем в динамике. Всего проанализировано 800 рентгенограмм: 261 снимок детей с ВУП, 250 – с РДС и 289 с ВУП+РДС.

С помощью специальной компьютерной программы «Диагностика дыхательных нарушений у новорожденных» на рентгенограммах органов грудной клетки производили измерение относительной площади патологической области легких (ОППО, %) и анатомо-морфологических индексов (индекс Мура (ИМ, %), тимо-торакальный индекс (ТТИ, %) и кардио-торакальный индекс (КТИ, %) [2]. При этом для каждого легкого:

$$\text{ОППО} = (s/S) \times 100 \%,$$

где s – площадь патологической области на рентгенограмме легкого;

S – площадь легкого на рентгенограмме.

Формулы для расчета анатомо-морфологических индексов имеют следующий вид [1, 2, 8]:

$$\text{ИМ} = (AB/CD) \times 100 \%,$$

где AB – расстояние от срединной линии наиболее выступающей точки дуги легочной артерии, CD – $1/2$ базального диаметра грудной клетки.

$$\text{ТИ} = (KL/MN) \times 100 \%,$$

где KL – поперечный диаметр тени сердца,

MN – базальный диаметр грудной клетки,

$$\text{КТИ} = (\text{ОР}/\text{RS}) \times 100 \%,$$

где ОР – поперечник тени сердца,

RS – поперечник грудной клетки.

Относительная погрешность определения ОППО не превышала 4,2%, а относительная погрешность расчета ИМ, КТИ и ТТИ – 6,2%, 6,8% и 7,3% соответственно.

Расчет информационной энтропии: информационную энтропию (H), характеризующую информационную неопределенность системы, при условии независимости каждого из событий среди всех случившихся событий рассчитывали по следующей формуле [2, 5]:

$$H = -\sum_i^n p_i \log_2 p_i$$

где n – число элементов системы,

p_i – вероятность данного значения параметра, причем $\sum(p_i) = 1$.

При равномерном распределении вероятностей система характеризуется максимальной величиной H (H_{\max}), которая рассчитывается по формуле:

$$H_{\max} = \log_2(n)$$

Для расчета H и H_{\max} использовали оцифрованные изображения рентгеновского снимка и найденные экспериментально вероятности распределения пикселей по величинам их яркостей в патологической области на рентгенограмме легкого.

В связи с необходимостью сопоставления результатов, полученных для систем, содержащих разное количество элементов (разных площадей как рентгенограммы легких, так и патологической области на рентгенограмме), значение информационной энтропии нормировали по ее максимальному значению:

$$h = H/H_{\max}$$

Статистическая обработка данных проводилась средствами прикладной программой системы «Statistica» [6]. Достоверность отличий между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента, а для выборок с ненормальным распределением применяли U-тест Манна-Уитни [3, 4].

Результаты и их обсуждение. Рентгенологически диагноз ВУП был подтвержден в первые сутки жизни у 32,2% недоношенных новорожденных, у 58,9% на вторые – третьи сутки жизни и в 8,9% – после 5 – 7 суток жизни. Рентгенологические признаки РДС выявлялись с первых часов жизни в 100%. В группе ВУП+РДС в 77,8% случаев после 1–3-х суток жизни у детей диагностировались данные в пользу пневмоний (очаговая инфильтрация, усиление легочного рисунка) и у 22,2% в первые сутки жизни.

С помощью компьютерной программы «Диагностика дыхательных нарушений у новорожденных» анализировали рентгеновский снимок обоих легких недоношенных новорожденных согласно следующему алгоритму:

1. Оцифрованные изображения рентгеновских снимков помещают в компьютерную программу для дальнейшей обработки результатов.

2. Расчет доли (ОППО) осуществляется последовательно на каждом из легких (левом и правом), изображенных на рентгеновском снимке (рис. 1). Для этого пользователю предоставляется два идентичных изображения легких новорожденного. Для обработки предназначено изображение, расположенное слева. На изображении, расположенном справа, предоставляется результат этой обработки.

3. Прежде всего, на исходном изображении легких новорожденных с помощью компьютерной мыши необходимо выделить анализируемое легкое (рис. 1). Затем автоматически строится гистограмма распределения пикселей изображения выделенного легкого по яркости (рис. 2).

4. Далее с помощью ползунков, отмечается часть гистограммы, пиксели которой предположительно принадлежат патологической области и результат выделения появляется на изображении того же объекта с выделенной областью, расположенном справа (рис. 3). При необходимости, в случае неудовлетворительного, с точки зрения пользователя, результата выделения патологической области, имеется возможность вернуться к гистограмме легкого (рис. 2) и откорректировать область ее выделения. Эту операцию можно осуществлять многократно до тех пор, пока результат выделения не будет удовлетворять пользователя.

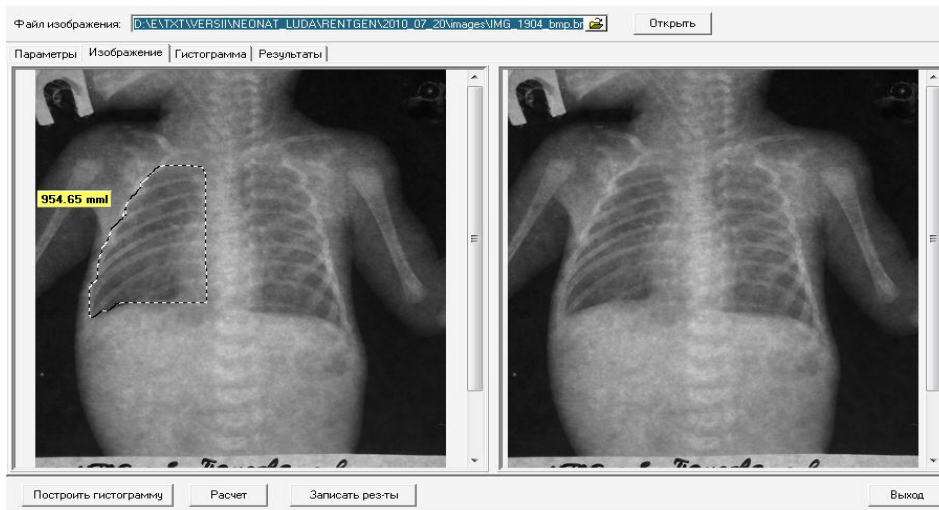


Рис. 1. Рентгеновский снимок легких новорожденного. На изображении слева показано левое легкое, выделенное с помощью компьютерной мыши

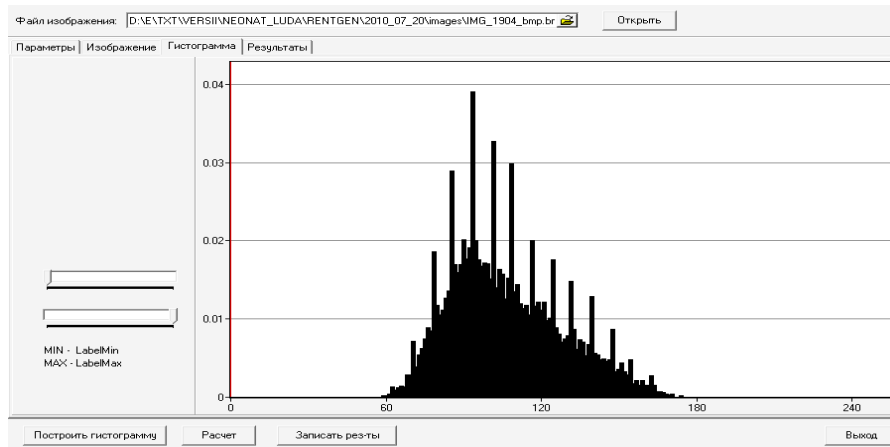


Рис. 2. Результат построения с изображением гистограммы распределения пикселей на изображении легкого, выделенного на рис. 1, по яркости

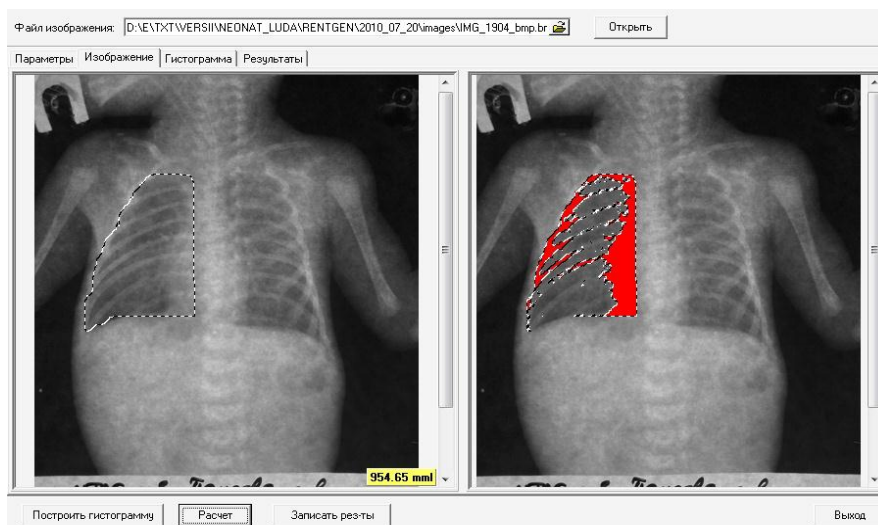


Рис. 3. Исходное изображение с выделенным левым легким (слева) и патологической областью, найденной в результате анализа изображения с помощью гистограммы (справа)



5. После подтверждения пользователем правильности выделения патологической области автоматически рассчитываются следующие параметры: площадь исходной выделенной с помощью мыши области в пикселях, относительная площадь патологической области (ОППО, %), ее информационная энтропия абсолютная (Н) и относительная (h). Аналогичным образом те же показатели определяются на другом легком.

6. С помощью программы «Диагностика дыхательных нарушений у новорожденных» [2] легко могут быть рассчитаны индекс Мура (ИМ, %), тимо-торакальный индекс (ТТИ, %) и кардиоторакальный индекс (КТИ, %) [1, 8]. С помощью компьютерной мыши отмечаются соответствующие точки на рентгенограмме легких, по расстояниям между которыми эти индексы рассчитываются [1, 2, 8]. Программа по запросу автоматически предоставляет результаты расчетов.

7. Все результаты, полученные с помощью программы «Диагностика дыхательных нарушений у новорожденных», а также данные о новорожденном автоматически записываются в файл результатов, который удобен для импорта в пакеты программ для статистической обработки данных.

Анализ рентгеновских снимков у недоношенных новорожденных, имеющих респираторные нарушения, с помощью компьютерной программы представлен в таблице 1.

Установлено, что у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями значения ОППО справа, независимо от заболевания, больше, чем ОППО слева ($p < 0,01$). При ВУП и при РДС величины ОППО справа почти одинаковы ($p > 0,05$) и равны $\approx 17\%$. При ВУП ОППО справа больше, чем ОППО слева в 2,9 раза. При РДС соответственно – в 1,3 раза больше. Тогда как при ВУП+РДС величина ОППО (справа и слева) примерно в 2 раза больше ($p < 0,001$), чем при ВУП или при РДС.

В случае наличия на рентгенограмме левого легкого патологических изменений, величина ОППО закономерно увеличивается в ряду ВУП > РДС > ВУП+РДС, увеличиваясь от $\approx 6\%$ при ВУП примерно в 2 раза ($p < 0,001$) при РДС и примерно в 4 раза ($p < 0,001$) при ВУП+РДС (табл. 1). Значения, как ОППО справа, так и ОППО слева, при ВУП+РДС отличаются от таковых при ВУП или при РДС ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$).

Таблица 1

Рентгенологические показатели органов грудной клетки у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями в 1-е сутки жизни (M ± m)

Показатель	Контроль n=30	ВУП n=90	РДС n=90	ВУП+РДС n=90
ОППО справа, %	0	17,6±9,90	17,2±11,4 ($p > 0,05$)	36,1±13,7 ($p < 0,001$), ($p_1 < 0,001$)
Н справа, усл. ед.	6,00±0,083	5,80±0,24	6,00±0,073 ($p < 0,001$)	5,75±0,29 ($p > 0,05$), ($p_1 < 0,001$)
h справа, отн. ед.	0,898±0,013	0,869±0,036	0,900±0,012 ($p < 0,001$)	0,862±0,044 ($p < 0,05$), ($p_1 < 0,001$)
ОППО слева, %	0	6,14±5,63	13,7±10,0 ($p < 0,001$)	25,8±9,04 ($p < 0,001$), ($p_1 < 0,001$)
Н слева, усл. ед.	6,10±0,084	6,08±0,105	6,03±0,106 ($p < 0,001$)	5,99±0,066 ($p < 0,001$), ($p_1 < 0,001$)
h слева, отн. ед.	0,913±0,012	0,909±0,016	0,904±0,016 ($p > 0,05$)	0,889±0,018 ($p < 0,001$), ($p_1 < 0,001$)
ИМ, %	38,0±6,49	38,6±9,08	34,7±9,71 ($p < 0,05$)	34,4±5,88 ($p < 0,05$), ($p_1 > 0,05$)
ТТИ, %	44,6±8,95	41,0±6,47	40,1±8,04 ($p > 0,05$)	33,2±8,27 ($p < 0,05$), ($p_1 > 0,05$)
КТИ, %	56,2±4,71	54,5±5,80	54,7±5,55 ($p > 0,05$)	46,9±6,90 ($p < 0,001$), ($p_1 < 0,001$)

Примечание. p – отличие по отношению к ВУП,
p1 – отличие по отношению к РДС

Уменьшение значения показателей энтропии свидетельствует о том, что патологическая область становится менее однородной. При этом абсолютные значения Н у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями в зависимости от того или иного заболевания изменяются за-



кономерно (табл. 1). При ВУП и при ВУП+РДС величина H справа меньше на 0,2 – 0,25 усл. ед., тогда как при только РДС значение H справа совпадает со значением, полученным в контрольной группе. С другой стороны, значения H слева изменяются противоположно таковым для ОППО слева, и имеют тенденцию к уменьшению в ряду ВУП>РДС>ВУП+РДС (табл. 1). Однако, при ВУП+РДС величина H слева отличается от значения, полученного в контрольной группе примерно на 0,1 усл. ед., и от величин, установленных при ВУП или РДС ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$).

Величины относительной информационной энтропии (h), рассчитанные для правого легкого (h справа) и для левого легкого (h слева) проявляют закономерности, аналогичные тем, которые выявлены в случае H . Имеется уменьшение среднего значения h справа при ВУП+РДС по сравнению со средним значением, найденным при ВУП ($p < 0,05$), (табл. 1). В случае РДС обсуждаемая величина отличается ($p < 0,001$) от значений, полученных при ВУП (табл. 1). Относительно h слева следует заметить, что ее величина у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями меньше, чем в контрольной группе, и имеет тенденцию к уменьшению в ряду ВУП>РДС>ВУП+РДС.

Анализ индексов (табл. 1), традиционно измеряемых при анализе рентгенограммы легких показал, что найденные для условно-здоровых недоношенных новорожденных значения, соответствуют данным литературы [2, 9] и больше по сравнению с таковыми у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями: при РДС на 3,3% и при ВУП+РДС на 3,6%. При сравнении в группах недоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами ИМ, было выявлено достоверное различие в группах ВУП+РДС и ВУП, ВУП и РДС ($p < 0,05$). Показатель ТТИ достоверно различался в группах ВУП+РДС и ВУП ($p < 0,05$). Анализ КТИ показал достоверное отличие в группах в ВУП+РДС и ВУП ($p < 0,001$) и ВУП+РДС и РДС ($p_1 < 0,001$).

На основании полученных данных, мы предприняли попытку разработать алгоритм дифференциальной диагностики ВУП, РДС и ВУП+РДС. Критерии по которым оценивалась вероятность наличия того или иного заболевания получены, как нижние границы доверительных интервалов средних значений с доверительной вероятностью $P=95\%$ ($p < 0,05$), округлённое до целых (табл. 1):

1. Если ОППО справа = ОППО слева = 0, то новорожденный не имеет дыхательных нарушений. В противном случае, следует рассчитать относительную информационную энтропию для ОППО справа и ОППО слева (соответственно, h справа и h слева).

2. Если ОППО справа $\geq 30\%$, и ОППО слева $\geq 20\%$, и h справа $\leq 0,88$ отн.ед., и h слева $\leq 0,91$ отн.ед., то предполагается наличие ВУП+РДС.

3. Если ОППО справа $< 30\%$, и ОППО слева $< 20\%$, h справа $> 0,88$ отн. ед., то предполагается наличие РДС.

4. В том случае, если ОППО справа $< 30\%$, и ОППО слева $< 20\%$, и h справа $< 0,88$ отн. ед., то предполагается наличие ВУП.

Результаты, полученные согласно приведенному алгоритму, проанализировали на точность и надежность [3]. В случае ВУП+РДС точность составила 95,1%, а надежность – 99,0%. В случае РДС получена точность 81,2%, и надежность 77,2%. В случае ВУП точность оказалась равной 80,2%, а надежность – 83,2%.

Таким образом, разработанная рентгенологическая компьютерная программа для ранней дифференциальной диагностики дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных показала высокую результативность и может быть рекомендована для работы в практическом здравоохранении.

Литература

1. Вороньжев И.А. Дифференциальная диагностика отёков лёгких у новорождённых / И.А. Вороньжев // Международный медицинский журнал. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 132-136.
2. Герасимов И. Г. Компьютерная система для оценки состояния лёгких новорождённых на основании анализа рентгеновского снимка / И. Г. Герасимов, Д. С. Архипов, Л. А. Левченко // Наукові праці Донецького Національного технічного університету. Серія: Проблеми моделювання та автоматизації проектування. – 2011. – С. 194-200.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов / Е.В. Гублер – М.: Медицина, 1987. – 294 с.
4. Зосимов А.Н. Доказательное рецензирование медицинских диссертаций / А.Н. Зосимов, Л.К. Пархоменко. – Харьков: Факт, 2008. – 150 с.
5. Кабатов Ю.Ф. Вероятностно-статистические методы в медицинских исследованиях и надёжность медицинской аппаратуры / Ю.Ф. Кабатов, М.Б. Славин. – М.: Медицина, 1971. – 296 с.
6. Лях Ю.Е. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов – Донецк, 2006. – 214 с.
7. Наказ № 484 від 21.08.08 р. МОЗ України «Про затвердження клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами». – К., 2008. – 57 с.
8. Рентгенодіагностика гострих захворювань органів дихання у дітей / [за ред. І.О. Крамного]. – Харків: Крок, 2006. – 172 с.
9. Barnett E.D. Bacterial infections of the respiratory tract / E.D. Barnett, J.O. Klein // Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant / [eds.: J.S. Remington, J.O. Klein]. – Boston: WB Saunders, PA, 2001. – P. 1006-1018.



THE DIAGNOSIS OF RESPIRATORY DISTURBANCES IN PREMATURE INFANTS WITH THE HELP OF THE COMPUTER PROGRAM

T. M. KLIMENKO¹
L.A. LEVCHENKO²

*¹⁾ Kharkiv Medical Academy
of postgraduate education,
Ukraine*

*²⁾ Donetsk National Medical
University of named M. Gorky,
Ukraine*

e-mail: klimenko.t@inbox.ru

In this paper, for the diagnosis of respiratory disorders in premature infants (CP, RDS and CP+RDS) is proposed by the authors of the x-ray computer program «Diagnostics of respiratory disorders in newborns». Due to this system we have the opportunity to italicize pathological zone semi-automatically, to estimate of the proportion of its area in relation to the entire body, to calculate for its informational entropy, the anatomical and morphological indexes (IM, TTI, CTI). The data are noted automatically in the table, in which it is convenient to make the analysis of the received results.. On the basis of the findings, the authors attempted to develop an algorithm for differential diagnosis of CP, the RDS and CP+RDS, which has high accuracy and reliability.

Keywords: respiratory disorders, premature newborns, x-ray.



УДК 616.379-008.64:616-07

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МЕДЛЕННО ПРОГРЕССИРУЮЩИМ АУТОИММУННЫМ ДИАБЕТОМ ВЗРОСЛЫХ В СРАВНЕНИИ С БОЛЬНЫМИ КЛАССИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2 ТИПА

Т.М. ТИХОНОВА

*Институт проблем
эндокринной патологии
имени В. Я. Данилевского
НАМН Украины»*

e-mail: tanya_tykhonova@mail.ru

В статье представлены результаты сравнительной оценки клинической характеристики больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых (МПАДВ), сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа. Установлено, что, несмотря на возможность развития МПАДВ в любом возрасте, наиболее характерным для дебюта заболевания является возрастной период от 35 до 54 лет. При этом на этапе манифестации СД больные МПАДВ в среднем по группе достоверно старше больных СД 1 типа и достоверно моложе больных СД 2 типа. ИМТ у больных МПАДВ в среднем по группе определялся достоверно выше, чем аналогичный показатель у больных СД 1 типа, и ниже, чем у больных 2 типа. Наличие избыточной массы тела и даже абдоминального типа ожирения не являются критериями исключения диагноза МПАДВ. Структура сопутствующей патологии у больных МПАДВ сопоставима с таковой у больных СД 2 типа, преобладающими являются сердечно-сосудистые заболевания.

Ключевые слова: медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых, характеристика больных.

В настоящее время сахарный диабет (СД) рассматривается как одна из самых распространенных хронических патологий, заболеваемость которой удваивается каждые 10-15 лет, приобретая характер неинфекционной эпидемии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 г. количество больных СД составит 380 млн и 435 млн – в 2030 г. При этом реальные темпы прироста заболеваемости значительно опережают даже столь удручающие прогнозы статистиков [1]. Трудности своевременной диагностики и адекватной терапии СД непосредственно связаны с неоднородностью патогенетических механизмов его развития и клинических проявлений.

Сейчас не вызывает сомнения концепция гетерогенности СД, а проведенная в последние годы систематизация основных вариантов течения данного эндокринного заболевания способствовала установлению и выделению в качестве подтипа СД 1 типа особой формы СД – медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых (МПАДВ, Latent autoimmune diabetes of the adults – LADA) [2, 3]. К клиническим признакам данной формы СД изначально относили: возраст манифестации заболевания старше 35 лет, нормальный или несколько сниженный индекс массы тела больных [4]. Между тем, результаты последующих исследований свидетельствуют о неоднозначности указанных клинических критериев. Privancka P. и соавторы установили средний возраст манифестации МПАДВ 33,4±2,15 лет, при этом возрастной диапазон дебюта заболевания определялся в пределах от 22 до 44 лет [5]. Полученные данные о возможном развитии данной формы СД у молодых лиц и даже детей явились основанием для выделения, по аналогии с LADA, латентного аутоиммунного диабета молодых (Latent autoimmune diabetes in the young – LADY), указывается также и на рост доли пациентов LADY среди больных СД [6]. Относительно фенотипических особенностей больных МПАДВ данные еще более противоречивы. Результаты исследования Action LADA 7 свидетельствуют о фенотипической идентичности больных СД 2 типа и МПАДВ [7]. В то же время, Privancka P. и соавторы установили среди больных МПАДВ преобладание лиц с нормальной и пониженной массой тела в отличие от СД 2 типа, при котором преобладали больные с нормальным и избыточным весом. В среднем по группе ИМТ у больных МПАДВ не превышал нормальный уровень (24,9 кг/м²) и составлял 22,0±0,55 кг/м², что было достоверно ниже, чем у больных СД 2 типа [5]. Схожесть клинико-фенотипических признаков у больных МПАДВ и СД 1 типа подтверждается и другими исследователями [8]. Противоречат приводимым данным результаты сравнительного анализа антропометрических показателей больных МПАДВ и СД 1 типа в российской популяции, которые указывают на достаточно высокий ИМТ у больных МПАДВ (28,8 кг/м²) в дебюте заболевания, значительно превышающий аналогичный показатель у больных СД 1 типа (21,0 кг/м²; $p < 0,001$), и свидетельствуют о возможном наличии ожирения у определенной части больных МПАДВ [9].

Отмеченные противоречия, по-видимому, связаны с установленной гетерогенностью МПАДВ [10]. В результате ряда исследований, проведенных в различных популяциях, получены доказатель-

ства наличия метаболического синдрома (МС) у определенной части больных с верифицированным диагнозом МПАДВ [11, 12]. Некоторые авторы утверждают о столь выраженной гетерогенности этой группы больных, что предлагают подразделять два типа LADA: LADA-1 тип с клиническим характером течения, присущим для СД 1 типа, и LADA-2 типа с фенотипическими проявлениями СД 2 типа [13].

Таким образом, данные о клинико-фенотипической характеристике больных МПАДВ в настоящее время достаточно противоречивы, что затрудняет выделение лиц с возможным развитием данной формы заболевания на этапе манифестации и своевременную диагностику.

Целью настоящего исследования явилось установление на основании проведенного сравнительного анализа характеристики больных МПАДВ и больных классическими вариантами течения СД 1 и 2 типа значимых клинических признаков больных МПАДВ для оптимизации своевременной диагностики данной формы СД.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 262 больных СД, которые были разделены на 3 группы.

К первой (основной) группе были отнесены 121 больной (52 мужчины и 69 женщин, средний возраст $48,64 \pm 10,03$ лет), у которых по данным клинико-иммунологического исследования был диагностирован МПАДВ. Верификация диагноза осуществлялась с помощью определения антител к цитоплазматическому антигену островков Лангерганса (ICA ab) с использованием набора Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against Islet Cell Antigens (USA: Biomerica), к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD ab) с помощью набора Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against GAD Antigens (USA: Biomerica), к тирозинфосфатазе (IA-2 ab) с использованием набора Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against IA-2A (USA: Medipan). Титр антител расценивался как положительный при превышении оптической плотности исследуемой сыворотки оптической плотности контроля. Контрольную группу составляли репрезентативные по полу и возрасту здоровые лица с неотягощенной наследственностью по СД.

Во вторую группу были включены 60 больных СД 1 типа (35 мужчин и 25 женщин, средний возраст $34,38 \pm 10,88$ лет) с классическим острым началом заболевания, у 15 из них – с развитием пре- и коматозных состояний на этапе манифестации.

К третьей группе были отнесены 81 больной СД 2 типа (36 мужчин и 45 женщин, средний возраст $52,72 \pm 7,21$ лет), назначение которым пероральной сахароснижающей терапии приводило к стойкой суб- или компенсации углеводного обмена.

Вторая и третья группы представляли собой группы сравнения. Диабетический анамнез у всех больных групп наблюдения составлял от 0,5 до 6,5 лет. В большинстве случаев была установлена средняя тяжесть СД. Тяжелое течение заболевания было диагностировано у 18 больных МПАДВ и у 19 больных СД 1 типа.

Наличие и степень ожирения определяли по индексу массы тела (ИМТ), согласно критериям ВОЗ (2000) [14]. ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к показателю роста в метрах, возведенному в квадрат. ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м² оценивали как избыток массы тела, от 30,0 до 34,9 кг/м² – как ожирение I степени, от 35,0 до 39,9 кг/м² – как ожирение II степени, 40,0 и выше – как ожирение III степени. Тип ожирения оценивали по общепринятому индексу ОТ/ОБ (отношение объема талии к объему бедер в сантиметрах). Абдоминальный тип ожирения определяли у женщин при значении индекса ОТ/ОБ больше 0,85, у мужчин – более 0,9. Значение ОТ, характерные для МС, определяли по критериям NCEP – АТР III: более 89 см для женщин и более 102 см для мужчин [15].

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся с помощью программ «Biostat» и «STATISTICA V6». С учетом нормального распределения данных рассчитывались среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), стандартная ошибка среднего (m). Достоверность отличий оценивали по критерию Стьюдента (t) с поправкой Бонферрони и с помощью критерия χ^2 .

Результаты. На основании проведенного сравнительного анализа возрастных, антропометрических показателей, а также структуры сопутствующей патологии были получены следующие данные.

Средний возраст манифестации заболевания у больных 1 группы составлял $45,02 \pm 9,96$ лет, у больных 2 и 3 групп наблюдения – $31,75 \pm 11,02$ лет и $48,76 \pm 7,21$ лет, соответственно. Дебют СД 1 типа приходился на молодой возраст и не встречался в старшей возрастной группе, случаев развития СД 2 типа не зафиксировано у лиц до 25 лет. При этом, в отличие от классических вариантов течения СД 1 и 2 типа, манифестация МПАДВ наблюдалась во всех возрастных когортах (табл. 1). Максимальное число больных 1 группы (87 человек) приходилось на возраст от 35 до 54 лет (71,9%).

Таблица 1

Возрастная характеристика больных групп наблюдения при манифестации СД

Возраст манифестации СД (в годах)	МПАДВ 1 группа (n = 121)		СД 1 типа 2 группа (n = 60)		СД 2 типа 3 группа (n = 81)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<25	3	2,48	18	30,0	-	
25 – 44	49	40,50	34	56,67	25	30,86
45 – 59	62	51,24	8	13,33	53	65,42
60 – 75	7	5,79	-		3	3,70

Анализ антропометрических показателей свидетельствует, что у больных основной группы наблюдения (1 группа) ИМТ при определении его пределах от 17,99 кг/м² до 40,09 кг/м² в среднем составлял 26,06±4,12 кг/м². У больных 2 группы диапазон данного показателя был от 17,97 кг/м² до 34,34 кг/м² при среднем уровне 23,60±3,40 кг/м². У больных 3 группы при среднем ИМТ 31,64±4,67 кг/м² колебания данного параметра выявлялись от 21,31 кг/м² до 43,21 кг/м².

Для проведения сравнительной оценки частоты избыточной массы тела и ожирения в зависимости от варианта течения заболевания больные каждой из выделенных групп были распределены по уровню ИМТ (табл. 2). С учетом определения коэффициента ОТ/ОБ, 23 больных МПАДВ имели антропометрические маркеры МС.

Таблица 2

Распределение больных в группах по ИМТ

ИМТ (кг/м ²)	МПАДВ 1 группа (n=121)		СД 1 типа 2 группа (n=60)		СД 2 типа 3 группа (n=81)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<18,5	1	0,83	2	3,33	0	0
18,5-24,9	54	44,63	38	63,33	6	7,41
25,0-29,9	44	36,36	18	30	22	27,16
30,0-34,9	19	15,70	2	3,33	38	46,91
35,0-39,9	2	1,65	0	0	11	13,58
>40,0	1	0,83	0	0	4	4,94

Среди сопутствующей патологии у обследуемых лиц преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, значительно реже выявлялась патология почек и желудочно-кишечного тракта (табл. 3). По данным анамнеза изучена также частота сосудистых катастроф (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда).

Таблица 3

Структура сопутствующей патологии у больных групп наблюдения

Патология	МПАДВ 1 группа (n=121)		СД 1 типа 2 группа (n=60)		СД 2 типа 3 группа (n=81)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сердечно-сосудистые заболевания						
Гипертоническая болезнь	62	51,24	9	15,0	56	69,14
Ишемическая болезнь сердца	51	42,15	9	15,0	43	53,07
Острое нарушение мозгового кровообращения	6	4,96	1	1,67	4	4,94
Инфаркт миокарда	2	1,65				
Другие заболевания						
Хронический холецистит (в том числе калькулезный)	16	13,22	2	3,33	10	12,35
Хронический пиелонефрит	11	9,09	3	5,00	12	9,92

Обсуждение результатов. При проведении сравнительного анализа полученных результатов установлено возможное развитие МПАДВ в любом возрастном периоде с максимальной частотой в возрасте от 35 до 54 лет (71,9%). Между тем, средний возраст манифестации МПАДВ, СД 1 и СД 2 типа свидетельствует, что на данном этапе больные МПАДВ в общем по группе были достоверно старше больных СД 1 типа ($t=8,868$; $p<0,05$) и достоверно младше больных СД 2 типа ($t=2,825$; $p<0,05$), что отчасти согласовывается с данными других исследований [16].

Несмотря на то, что при выделении МПАДВ как отдельной формы СД 1 типа, одним из критериев был определен нормальный и/или несколько сниженный ИМТ [4], полученные нами данные относительно среднего уровня ИМТ выше $25,0 \text{ кг/м}^2$ у больных МПАДВ согласуются с результатами последующих исследований, в частности, в российской популяции [9]. При этом ИМТ у больных МПАДВ в среднем по группе был достоверно выше, чем аналогичный показатель у больных СД 1 типа ($t=3,732$; $p<0,05$) и ниже, чем у больных СД 2 типа ($t=9,148$; $p<0,05$).

Среди больных МПАДВ преобладали лица с нормальной (44,63%) и избыточной массой тела (36,36%). Наличие ожирения установлено лишь в 18,18 % случаев. Аналогичное распределение больных по уровню ИМТ наблюдалось во 2 группе, в которой 93,33% больных имели нормальную и избыточную массу тела. В отличие от МПАДВ, при СД 2 типа преобладали лица с повышенной массой тела и ожирением (92,59%). При отсутствии достоверной разницы в частоте повышенной массы тела среди больных МПАДВ и СД 2 типа ($df = 1$; $\chi^2 = 1,473$, $p=0,2250$), ожирение достоверно чаще выявлялось при СД 2 типа, чем при МПАДВ ($df = 1$; $\chi^2 = 44,403$, $p=0,000$).

Полученные нами данные о наличии у 21 больного с верифицированным диагнозом МПАДВ антропометрических кластеров МС, согласуются с результатами ряда исследований, свидетельствующих о фенотипической гетерогенности больных МПАДВ с развитием у определенной части из них МС [11, 12, 13]. Таким образом, наличие избыточной массы тела и даже антропометрических маркеров МС не может явиться критериями исключения диагноза МПАДВ.

Структура сопутствующей патологии у больных МПАДВ была аналогична таковой у больных СД 2 типа. При этом выявлено, что, несмотря на отсутствие достоверной разницы в частоте ишемической болезни сердца среди больных МПАДВ и СД 2 типа ($df = 1$; $\chi^2=1,914$, $p=0,167$), а также значительно большей распространенности гипертонической болезни у больных СД 2 типа, чем при МПАДВ ($df = 1$; $\chi^2=5,682$, $p=0,017$), достоверной разницы, по данным анамнеза, в частоте развития сосудистых катастроф в сравниваемых группах получено не было ($df = 1$; $\chi^2=0,036$, $p=0,850$). С учетом приведенных выше сведений о более молодом возрасте больных МПАДВ по сравнению с больными СД 2 типа, указанные данные подтверждают точку зрения некоторых авторов об изначально агрессивном течении МПАДВ [17].

Выводы:

1. Несмотря на возможность развития МПАДВ в любом возрасте, наиболее характерным для дебюта заболевания является возрастной период от 35 до 54 лет. При этом на этапе манифестации СД больные МПАДВ в среднем по группе достоверно старше больных СД 1 типа и достоверно моложе больных СД 2 типа.
2. ИМТ у больных МПАДВ в среднем по группе определялся достоверно выше, чем аналогичный показатель у больных СД 1 типа, и ниже, чем у больных 2 типа. Наличие избыточной массы тела и даже абдоминального типа ожирения с антропометрическими маркерами МС не являются критериями исключения диагноза МПАДВ.
3. Структура сопутствующей патологии у больных МПАДВ сопоставима с таковой у больных СД 2 типа, при этом преобладающими являются сердечно-сосудистые заболевания.
4. У больных МПАДВ выявлена достаточно высокая частота сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе.

Литература

1. Дедов, И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6-13.
2. Desai, M. Autoimmune diabetes in adults: lessons from the UKPDS / M. Desai, A. Clark // Diabet. Med. – 2008. – Vol. 25, Suppl. 2. – P. 30-34.
3. Смирнова, О.М. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения / О.М. Смирнова, И.В. Кононенко, И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2008. – № 4. – С. 18-23.
4. Latent autoimmune diabetes mellitus in Adults (LADA): the Role of Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase in Diagnosis and Prediction of Insulin Dependency / P.Z. Zimmet, T. Tuomi, I. R. Mackay [et al.] // Diabetic Medicine. – 1994. – Vol. 11. – P. 299-303.
5. Characteristics and Prevalence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) / P.P. Brahmshatriya, A.A. Mehta, B.D. Saboo, R.K. Goyal // ISRN Pharmacol. – 2012. doi: 10.5402/2012/580202.



6. Latent autoimmune diabetes in the young / S. Zachariah, M.O. Sharfi, S.S. Nussey, G. Bano // *Clin. Med.* – 2008. – Vol. 8 (5). – P. 552-553.
7. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7 / M. I. Hawa, H. Kolb, N. Schloot [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36 (4). – P. 908-13.
8. Djekic, K. Latent autoimmune diabetes of adults is phenotypically similar to type 1 diabetes in a minority population / K. Djekic, A. Mouzeyan, E. Ipp // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97(3). – P. 409-413.
9. Никонова, Т. В. Сахарный диабет 1 типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуно-генетические и гормонально-метаболические аспекты: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.02 / Т. В. Никонова; ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ. – М., 2011. – 38 с.
10. Heterogeneity of Patients With Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Linkage to Autoimmunity Is Apparent Only in Those With Perceived Need for Insulin Treatment: Results from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) study / M.A. Radtke, K. Midthjell, T. I. Nilsen, V. Grill // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32 (2). – P. 245-250.
11. Metabolic Syndrome and Autoimmune Diabetes: Action LADA 3 / M. I. Hawa, C. Thivolet, D. Mauricio [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 160-164.
12. Bandurska-Stankiewicz, E. Latent autoimmune diabetes in adults – LADA diabetes / E. Bandurska-Stankiewicz, I. Praszkiwicz, L. Surdykowski // *Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna.* – 2006. – Vol. 6, № 4. – P. 173-181.
13. Relation between insulin resistance and glutamic acid decarboxylase antibody titers in latent autoimmune diabetes in adults / X. Li, G. Huang, X. Yan [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2010. – Vol. 30 (6). – P. 1247-1249.
14. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical report series no. 894. – Geneva : WHO, 2000. – 23 p.
15. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486-2497.
16. Latent autoimmune diabetes in adults in a population-based cohort of Polish patients with newly diagnosed diabetes mellitus / B. Szepietowska, A. Głębicka, U. Puch [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 4, № 8 (3). – P. 491-495.
17. Поздняк, А.О. Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): вопросы и перспективы лечения / А.О. Поздняк // *Мед. альманах.* – 2008. – № 4. – С. 170-172.

DIFFERENTIAL CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SLOWLY PROGRESSIVE AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS (LADA) COMPARED WITH THOSE WITH CLASSIC VERSIONS OF TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

T.M. TYKHONOVA

SI “V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine, Kharkiv

e-mail: tanya_tykhonova@mail.ru

The article presents the results of a comparative evaluation of clinical characteristics of patients with slowly progressive autoimmune diabetes in adults (LADA), type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM). It was found that, despite of the possibility of LADA at any age, the most characteristic of onset of this form of DM is the age period from 35 to 54 years. At the stage of DM manifestation LADA patients group are significantly older than patients with type 1 DM and significantly younger than those with type 2 DM. BMI in LADA patients group was determined significantly higher than that in patients with type 1 DM, and lower – than in type 2 DM patients. The presence of overweight and even abdominal type of obesity are no exclusion criteria for diagnosis of LADA. Structure of comorbidity in patients with LADA is comparable to that in type 2 DM patients. The predominant are the cardiovascular diseases.

Keywords: slowly progressive diabetes in adults (LADA), clinical characteristics of patients.

УДК 616.432:616-006:616.71-007.152:616-007.61:612.433.664

РОЛЬ ЛЕПТИНА В ФОРМИРОВАНИИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АКРОМЕГАЛИЕЙ

М.Р. МИКИТЮК^{1,2}**О.О. ХИЖНЯК²**¹⁾ *Харковская медицинская академия
последипломного образования*²⁾ *Институт проблем
эндокринной патологии
имени В.Я. Данилевского
НАМН Украины**e-mail: myroslavamk@mail.ru*

Показано, что лептин является предиктором увеличения линейных показателей левого желудочка у больных с активной формой акромегалии (n=60). Представлены результаты пошагового мультифакторного регрессионного анализа, иллюстрирующие как прямое, так и опосредованное влияние лептина на формирование гипертрофии миокарда левого желудочка у больных акромегалией.

Ключевые слова: акромегалия, гормон роста, лептин, гипертрофия миокарда левого желудочка.

В настоящее время под термином «акромегалоидная кардиомиопатия» понимают концентрическую билатеральную гипертрофию желудочков сердца с интерстициальным фиброзом, в типичных случаях без их дилатации, сформировавшуюся на фоне длительной гиперсекреции соматотропного гормона гипофиза (СТГ) и инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИФР-1), и приведшую к нарушению функциональных параметров сердечной деятельности [1]. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) с клинической точки зрения принято считать ранним, распространенным и патогномичным признаком акромегалоидной кардиомиопатии [2].

Исследования последних лет показали, что лептин не только регулирует аппетит и пищевое поведение индивидуума, но и имеет широкий спектр других эффектов в периферических органах и тканях, в том числе и в сердечно-сосудистой системе [3, 4]. Все больше экспериментальных и клинических исследований указывают на возможное участие лептина в ремоделировании миокарда. В эксперименте показана способность кардиомиоцитов крыс продуцировать лептин и экспрессировать рецепторы к нему [5], а также роль лептина как в развитии гипертрофии кардиомиоцитов изолированного желудочка сердца крысы [6], так и в сохранении нормальной структуры сердца [7].

У больных с сердечной недостаточностью описано повышение плазменной концентрации лептина независимо от наличия ожирения [8]. Установлена роль лептина в развитии ГЛЖ у больных с артериальной гипертензией (АГ) [9]. Показано, концентрация лептина в крови является фактором, независимо от уровня артериального давления (АД) определяющий толщину миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных с АГ.

Таким образом, представленные данные экспериментальных и клинических исследований позволяют рассматривать сердце как орган-мишень для лептина. В этой связи представляет интерес возможная роль лептина в формировании ГЛЖ у больных акромегалией, поскольку концентрация последнего, как показали исследования, ассоциирована с уровнем СТГ в крови [10].

Цель исследования – изучить роль лептина в формировании ГЛЖ у больных акромегалией.

Материалы и методы. Обследовано 60 больных акромегалией (22 мужчины и 38 женщин) возрастом от 18 до 75 лет; средний возраст составил (49,17±12,10) лет.

Акромегалия de novo диагностирована у 18 (30%) больных. Диагноз акромегалии устанавливали в учетом рекомендаций консенсуса 2009 года [11].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали, как отношение массы тела (кг) к росту (м²). Обхват талии (ОТ) определяли с помощью сантиметровой ленты. Процентное содержание жира в организме (Fat,%) определяли с помощью электронного биоимпедансного анализатора Omron BF-306 (Япония).

Уровень артериального давления измеряли на плечевой части левой верхней конечности на уровне сердца с помощью классического механического сфигмоманометра CS-110 Premium с манжетой соответствующего размера после 5-10 мин. пребывания в покое в положении сидя; учитывали среднее трех последовательных измерений. АГ диагностировали при уровне АД>140/90 мм рт. ст. [12].

Кровь для гормонального исследования получали из локтевой вены натощак. Уровни гормонов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе Stat Fax 2100. Для определения уровня СТГ, концентрации ИФР-1 и лептина в крови использовали коммерческие наборы реагентов фирмы «ELISA» (DRG Diagnostics, USA).

Ультразвуковое сканирование сердца проводили на аппарате Aloka SSD-1100 (Япония) в сек-



торальном и М-модальном режимах. Измерение толщины стенок и размеров полостей сердца проводили согласно рекомендациям Американского комитета экспертов по эхокардиографии [13]. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) (см) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) (см) в диастолу, конечный диастолический (КДР) и систолический размер (КСР) ЛЖ (см) и рассчитывали следующие показатели:

1. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) (г) по формуле R. Devereux, N. Reichek [14]: $ММЛЖ = 1,04 * ([ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР]^3 - [КДР]^3) - 13,6$ г.

2. Относительную толщину стенок (ОТС) по формуле: $ОТС = 2 * ТЗСЛЖ / КДР$.

Наличие и степень выраженности ГЛЖ определяли по ТМЖП и индексу ММЛЖ согласно дополнению к рекомендациям EAE и ASE 2011 года [15].

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc. USA). Нормальность распределения переменных определяли с помощью теста Шапиро-Уилка. Для сравнения нескольких групп с нормальным распределением переменных применяли однофакторный дисперсионный анализ. Для статистической оценки различий между эмпирическими и теоретическими частотами вариационного ряда применяли критерий «хи-квадрат» (χ^2). Для выявления связи между клиническими, биохимическими и гормональными показателями применяли регрессионный анализ. Определяли показатели вероятности отличий (P). Проверку нулевых гипотез проводили с использованием критериев F и χ^2 при уровне

значимости $P \leq 0,05$. Полученные результаты представлены в таблицах в виде $\pm s$; Me; Min-Max, де

– среднее арифметическое, s – стандартное отклонение, Me – медиана, Min – минимальное значение показателя в выборке, Max – максимальное значение показателя в выборке.

Результаты. Как следует из таблицы 1, у всех обследованных нами больных имела место активная форма акромегалии.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных акромегалией

Параметр	Статистический показатель	Группа сравнения (n=19)	Больные акромегалией				
			Общая выборка (n=60)	P_1	Мужчины (n=22)	Женщины (n=38)	P_2
1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст, годы	\bar{X} Me s Min-Max	48,9 49,0 13,8 26,0-82,0	49,17 51,0 12,1 18,0-75,0	0,94	46,1 47 12,5 18,0-71,0	50,9 52,5 11,7 29,0-75,0	0,14
Длительность заболевания, мес	\bar{X} Me s Min-Max	-	178,6 156,0 106,5 24,0-456,0	-	198,9 174,0 108,8 48,0-420,0	166,8 156,0 104,8 24,0-456,0	0,26
ИМТ, кг/м ²	\bar{X} Me s Min-Max	25,7 25,8 3,9 17,6-33,1	30,8 30,2 5,2 21,5-45,4	0,0002	30,1 28,8 5,7 21,5-45,4	31,1 31,7 4,8 22,0-41,9	0,48
ОТ, см	\bar{X} Me s Min-Max	86,3 89,0 9,5 70,0-106,0	97,8 98,0 11,5 74,0-126,0	0,0002	101,5 100,0 11,9 81,0-126,0	95,4 96,0 10,8 74,0-119,0	0,05
Fat, %	\bar{X} Me s Min-Max	32,8 32,4 8,2 18,9-44,2	29,02 30,05 8,29 12,8-40,4	0,15	23,2 24,0 7,1 12,8-34,4	33,7 35,7 6,04 19,5-40,4	0,0001



Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
СТГ, нг/мл	Me s Min-Max	0,9 0,45 1,4 0,01-6,5	25,10 15,4 25,1 2,6-144,9	0,0002	20,2 15,4 18,4 2,7-75,6	27,7 17,9 27,9 2,6-144,9	0,29
ИРФ-1, нг/мл	Me s Min-Max	269,3 280,0 79,9 145,0-380,0	592,9 563,7 340,2 101,0-1354,0	0,006	589,2 567,8 364,7 101,0-1271,0	594,9 521,0 331,3 101,0-1354,0	0,95
Лептин, нг/мл	Me s Min-Max	9,53 10,3 5,2 1,5-17,0	11,8 7,3 11,9 1,5-50,0	0,51	5,8 4,8 2,8 2,8-11,8	15,1 8,5 13,5 1,5-50,0	0,006
АГ	n/%	-	40/66,7	-	12/54,5	28/73,7	0,13
САД, мм.рт.ст.	Me s Min-Max	122,0 120,0 8,3 110,0-140,0-	141,2 150,0 23,2 80,0-180,0	0,0005	134,5 140,0 26,2 80,0-166,7	145,3 150,0 20,5 98,3-180,0	0,08
ДАД, мм.рт.ст.	Me s Min-Max	75,5 75,0 6,05 70,0-90,0	86,7 90,0 13,7 58,0-116,7	0,0008	85,8 81,7 15,7 60,0-116,7	87,2 90,0 12,7 58,0-116,7	0,7
ТМЖП, см	Me s Min-Max	0,89 0,90 0,07 0,8-1,0	1,23 1,2 0,26 0,83-2,0	0,0001	1,27 1,2 0,36 0,9-2,0	1,21 1,2 0,21 0,83-1,8	0,59
ТЗСЛЖ, см	Me s Min-Max	0,89 0,9 0,07 0,8-1,0	1,2 1,2 0,28 0,83-2,4	0,0001	1,28 1,20 0,43 0,9-2,4	1,16 1,2 0,17 0,83-1,5	0,22
ОТС, см	Me s Min-Max	0,37 0,37 0,03 0,32-0,41	0,46 0,44 0,09 0,28-0,71	0,0002	0,45 0,42 0,12 0,28-0,71	0,46 0,45 0,09 0,28-0,65	0,66
ММЛЖ, г	Me s Min-Max	83,7 85,0 14,2 55,0-112,0	287,9 283,2 129,7 81,5-823,8	0,0001	334,6 287,19 177,88 116,0-824,84	266,37 268,43 97,16 81,5-484,51	0,13
ГЛЖ	n/%	-	31/51,7		9/40,9	22/57,9	0,2

Примечание:

P_1 – уровень статистической значимости различий общей выборки и группы сравнения по критерию Фишера;

P_2 – уровень статистической значимости половых различий по критерию Фишера

У больных акромегалией независимо от пола выявлены статистически значимо более высокие уровни САД и ДАД, значения линейных показателей ЛЖ и ММЛЖ (табл. 1).

Учитывая сохраняющийся половой диморфизм концентрации лептина в крови у больных акромегалией (табл. 1), анализ зависимостей между ним и линейными показателями ЛЖ проводили как в общей выборке, так у мужчин и женщин отдельно. В общей выборке не выявлено значимых ассоциаций ТМЖП, ТЗСЛЖ и ММЛЖ с концентрацией лептина в крови. У женщин с концентрацией лептина нелинейно ассоциировались ТЗСЛЖ и ММЛЖ ($r=0,52$, $P=0,007$) и ($r=0,43$, $P=0,03$), соответ-

ственно). Концентрация лептина в крови у женщин определяет 24,4% дисперсии ТЗСЛЖ и 18,8% ММЛЖ ($R^2=24,4\%$ и $R^2=18,8\%$, соответственно). У женщин зависимость ТМЖП от концентрации лептина в крови не достигала статистической значимости и имела характер тенденции ($r=0,38$, $P=0,06$).

Несмотря на отсутствие значимых зависимостей линейных показателей ЛЖ от концентрации лептина у больных акромегалией в общей выборке выявлено наличие линейной ассоциации ОТС ЛЖ с концентрацией лептина в крови ($r=0,38$, $P=0,02$), который определяет 6,47% дисперсии этого показателя ($R^2=6,47\%$) (рис. 1).

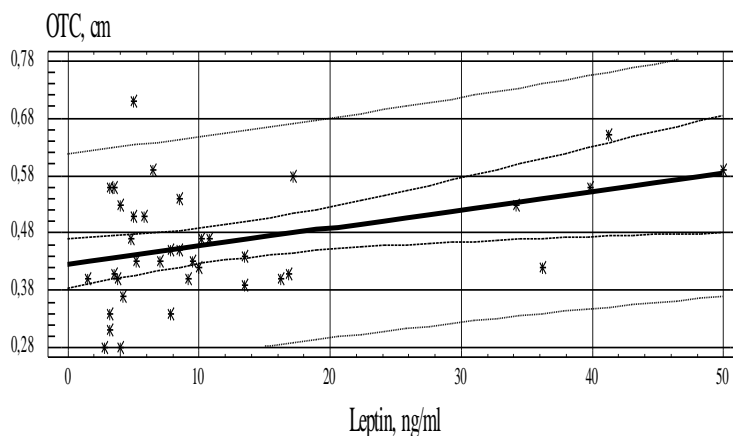


Рис. 1. Зависимость ОТС ЛЖ от концентрации лептина в крови у больных акромегалией

При этом анализ ассоциации ОТС ЛЖ с концентрацией лептина в группах по полу выявил ее наличие только у женщин ($r=0,53$, $P=0,007$). Концентрация лептина у женщин определяет 27,6% дисперсии ОТС ЛЖ.

В настоящее время установлена роль лептина в патогенезе ожирения и высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ожирением [16]. В этой связи проводили анализ ассоциаций между ИМТ, ОТ и Fat,%, с была ассоциирована концентрация лептина в крови ($r=0,51$, $P=0,0002$), ($r=0,31$, $P=0,04$) и ($r=0,48$, $P=0,009$), и линейными показателями ЛЖ и ММЛЖ как в общей выборке, так и в группах по полу. В общей выборке больных акромегалией выявлено нелинейную ассоциацию ТМЖП, ТЗСЛЖ и ММЛЖ с ИМТ ($r=0,35$, $P=0,03$), ($r=0,45$, $P=0,005$) и ($r=0,57$, $P=0,0002$), соответственно, который определяет 12,2% дисперсии ТМЖП, 20,2% – ТЗСЛЖ и 32,4% – ММЛЖ. У мужчин с ИМТ ассоциировалась ММЛЖ ($r=0,75$, $P=0,005$), у женщин ТМЖП ($r=0,39$, $P=0,047$), ТЗСЛЖ ($r=0,59$, $P=0,001$) и ММЛЖ ($r=0,58$, $P=0,002$), соответственно.

В общей выборке отмечено наличие значимых нелинейных ассоциаций ТМЖП, ТЗСЛЖ и ММЛЖ с ОТ ($r=0,46$, $P=0,004$), ($r=0,54$, $P=0,0006$) и ($r=0,46$, $P=0,005$), соответственно, который определяет 15,9% дисперсии ТМЖП, 29,2% – ТЗСЛЖ и 20,8% – ММЛЖ. У мужчин с ОТ нелинейно ассоциировались ММЛЖ ($r=0,68$, $P=0,02$), ТМЖП ($r=0,56$, $P=0,056$) и ТЗСЛЖ ($r=0,56$, $P=0,057$); у женщин – ТМЖП ($r=0,44$, $P=0,03$), ТЗСЛЖ ($r=0,59$, $P=0,002$), ОТС ($r=0,36$, $P=0,07$) и ММЛЖ ($r=0,43$, $P=0,03$).

В общей выборке больных акромегалией не выявлено зависимости линейных показателей ЛЖ и ММЛЖ от Fat,%. В тоже время, у женщин с Fat,% линейно ассоциировались ТМЖП ($r=0,73$, $R^2=53,6\%$, $P=0,03$), ТЗСЛЖ ($r=0,63$, $R^2=40,0\%$, $P=0,02$) и ММЛЖ ($r=0,57$, $R^2=31,9\%$, $P=0,04$), у мужчин – ММЛЖ ($r=0,72$, $R^2=52,1\%$, $P=0,03$). Fat,% как ни один другой из анализируемых антропометрических параметров, определяет вариабельность линейных показателей ЛЖ и ММЛЖ у больных акромегалией обоих полов.

У больных акромегалией обоих полов не выявлено зависимости САД и ДАД от уровня лептинемии ($r=0,25$, $P=0,07$) и ($r=0,28$, $P=0,046$), соответственно). Уровень САД и ДАД значимо ассоциируются с уровнем лептина в крови только у женщин ($r=0,42$, $P=0,01$) и ($r=0,55$, $P=0,001$), соответственно, что отражает половой диморфизм этих зависимостей. Уровень лептина у женщин определяет 18,5% дисперсии САД и 29,9% ДАД ($R^2=18,5\%$ и $R^2=29,9\%$, соответственно).

Уровни САД и ДАД в общей выборке линейно ассоциировались с ИМТ ($r=0,46$, $P=0,0004$) и ($r=0,40$, $P=0,002$), соответственно) и ОТ ($r=0,37$, $P=0,005$) и ($r=0,32$, $P=0,02$), соответственно). С Fat,% в общей выборке ассоциировалось только САД ($r=0,40$, $P=0,03$). У мужчин САД и ДАД нелинейно ассоциировались с ИМТ ($r=0,54$, $P=0,01$) и ($r=0,52$, $P=0,02$), соответственно) и ОТ ($r=0,53$, $P=0,01$) и ($r=0,46$, $P=0,04$), соответственно). У женщин САД и ДАД ассоциировались с ИМТ ($r=-0,49$,

$P=0,003$) и ($r=-0,44$, $P=0,01$, соответственно) и ОТ ($r=0,39$, $P=0,02$) и ($r=0,33$, $P=0,06$), соответственно). Ассоциацию САД с Fat,% выявлено только у женщин ($r=0,47$, $P=0,046$).

Обсуждение результатов. Данные литературы относительно концентрации лептина в крови у больных акромегалией существенно разнятся. Большинство авторов описывает снижение концентрации лептина у больных акромегалией по сравнению со здоровыми [10, 17]. Полученные нами результаты относительно отсутствия значимых различий концентрации лептина у больных акромегалией по сравнению со здоровыми сопоставимы с данными Ю.Ю. Беловой [18] и, по-видимому, связаны с особенностями полового состава исследуемой выборки и ее антропометрических параметров (табл. 1).

На сегодняшний день отсутствуют четкие представления об особенностях зависимости концентрации лептина от системы СТГ/ИРФ-1 у больных акромегалией. Lisset C. и соавт. указывают, что СТГ обладает способностью стимулировать секрецию лептина у здоровых особ [19]. Следовательно, можно предположить, что у больных акромегалией сохраняется эта закономерность. Однако, выявленная нами отрицательная нелинейная зависимость концентрации лептина от уровня СТГ в крови у больных акромегалией ($r=-0,29$, $P=0,04$) не подтверждает это предположение (рис. 2).

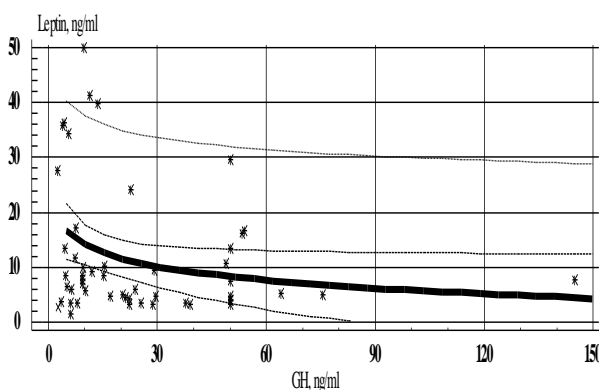


Рис. 2. Зависимость концентрации лептина от уровня СТГ в крови у больных акромегалией

Как следует из рисунка 2, у больных акромегалией наблюдается снижение концентрации лептина по мере увеличения уровня СТГ в крови. Нами не выявлено зависимости концентрации лептина от концентрации ИРФ-1 в крови.

Оценка вклада лептина в формирование ГЛЖ у больных акромегалией не представляется возможной без учета влияния СТГ и ИРФ-1. С этой целью проводили пошаговый мультифакторный регрессионный анализ, где зависимыми переменными выступали ТМЖП, ТЗСЛЖ, ОТС и ММЛЖ, независимыми – пол, уровень СТГ и логарифмически преобразованную концентрацию лептина в крови (log-лептин) (модель 1); пол, уровень СТГ и log-лептин (модель 2); пол, уровень СТГ в крови, ИМТ, ОТ и Fat,%, с которыми ассоциирована концентрация лептина в крови (модель 3); пол, уровень СТГ в крови, ОТ, САД и ДАД, с которыми ассоциирована концентрация лептина в крови (модель 4) (табл. 2).

Таблица 2

Результаты пошагового мультифакторного регрессионного анализа

Зависимая переменная	Независимая переменная	Статистический показатель			
		B	β	t	P
1	2	3	4	5	6
	Модель 1				
ТМЖП	пол	0,47	0,11	4,43	0,0001
	log-лептин	0,18	0,08	2,15	0,04
ТЗСЛЖ	пол	0,30	0,12	2,55	0,02



Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6
	СТГ	0,005	0,002	2,08	0,045
	log-лептин	0,24	0,08	2,84	0,008
ОТС	пол	0,15	0,03	4,48	0,0001
	log-лептин	0,08	0,03	3,16	0,003
ММЛЖ	пол	156,25	15,78	9,90	0,00001
	Модель 2				
ТМЖП	пол	0,47	0,11	4,43	0,0001
	log-лептин	0,18	0,08	2,15	0,039
ТЗСЛЖ	пол	0,28	0,12	2,40	0,022
	ИРФ-1	0,0005	0,0002	2,37	0,02
	log-лептин	0,18	0,08	2,22	0,03
ОТС	пол	0,12	0,04	3,28	0,002
	ИРФ-1	0,0001	0,00006	2,01	0,05
	log-лептин	0,08	0,03	2,92	0,006
ММЛЖ	пол	156,25	15,78	9,90	0,00001
	Модель 3				
ТМЖП	ОТ	0,01	0,0006	22,25	0,00001
ТЗСЛЖ	ОТ	0,01	0,0007	18,70	0,00001
ОТС	ОТ	0,005	0,0002	21,16	0,00001
ММЛЖ	пол	-95,45	45,70	-2,09	0,049
	ИМТ	14,15	2,53	5,59	0,00001
	Модель 4				
ТМЖП	САД	0,009	0,0003	34,22	0,00001
ТЗСЛЖ	САД	0,008	0,0003	31,45	0,00001
ОТС	САД	0,003	0,0001	31,20	0,00001
ММЛЖ	пол	-81,10	0,42	-2,32	0,03
	САД	2,99	0,42	7,05	0,00001

Примечание: В – коэффициент регрессии; β – стандартизованный коэффициент регрессии.

Как следует из таблицы 2, концентрация лептина в крови является предиктором увеличения ТМЖП ($t=2,15$; $P=0,04$), ТЗСЛЖ ($t=2,84$; $P=0,008$) и ОТС ($t=3,16$; $P=0,003$). При замене уровня СТГ на концентрацию ИРФ-1 (модель 2), концентрация лептина в крови не утрачивала своего значения предиктора для ТМЖП, ТЗСЛЖ и ОТС ($t=2,15$; $P=0,039$), ($t=2,22$; $P=0,03$) и ($t=2,92$; $P=0,006$), соответственно).

Анализ моделей 3 и 4 показал, что строгим предиктором увеличения ТМЖП, ТЗСЛЖ от ОТС является ОТ ($t=22,25$; $P=0,00001$), ($t=18,70$; $P=0,00001$) и ($t=21,16$; $P=0,00001$), соответственно), ММЛЖ – ИМТ ($t=5,59$; $P=0,00001$).

Резюмируя вышеизложенное можно заключить, что представленные в работе результаты иллюстрируют прямое и опосредованное участие лептина в формировании ГЛЖ у больных с активной формой акромегалии.

Выводы:

1. У больных акромегалией выявлены половые особенности зависимостей линейных показателей левого желудочка и массы миокарда левого желудочка от концентрации лептина в крови и ас-



социированных с ним клинических показателей (антропометрические параметры, уровень артериального давления).

2. Концентрация лептина в крови у больных активной формой акромегалии является предиктором увеличения линейных показателей левого желудочка.

3. Влияние лептина на линейные показатели левого желудочка и массу миокарда левого желудочка у больных активной формой акромегалии опосредованно через влияние ассоциированных с ним антропометрических параметров (индекс массы тела, обхват талии) и уровня систолического артериального давления.

Литература

1. Matta M.P., Caron P. Acromegalic cardiomyopathy: a review of the literature [Text] // Pituitary. – 2003. – № 6. – P. 203-207.
2. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management [Text] / A. Colao, D. Ferone, P. Marzullo, G. Lombardi / Endocr. Rev. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 102-152.
3. Coppack, S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue [Text] // Proc Nutr Soc. 2001. Vol. 60. – P. 349-356.
4. Obesity and appetite-related hormones [Text] / S. Chearskul, S. Koopitwut, S. Pummoung [et al.] / J. Med. Assoc. Thai. – 2012. – Vol. 95, № 11. – P. 1472-1479.
5. Rat heart is a site of leptin production and action [Text] / Purdham D.M., Zou M.X., Rajapurohitam V., Karmazyn M. / Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – № 287. – P. 2877-2884.
6. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes [Text] / Rajapurohitam V., Gan X.T., Kirshenbaum L.A., Karmazyn M. / Circ. Res. – 2003. – № 93. – P. 277-279.
7. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice [Text] / L.A. Barouch, D.E. Berkowitz, R.W. Harrison, C.P. O'Donnell, J.M. Hare / Circulation. – 2003. – № 108. – P. 754-759.
8. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure [Text] / P.C. Schulze, J. Kratzsch, A. Linke [et al.] / Eur. J. Heart Fail. – 2003. – № 5. – P. 33-40.
9. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension [Text] / J. Hypertension. – 2006b. – № 23. – P. 789-801.
10. Serum leptin levels in acromegaly—a significant role for adipose tissue and fasting insulin glucose ratio [Text] / Bolanowski M., Milewicz A., Bidzińska B., Jedrzejuk D., Daroszewski J., Mikulski E. / Med. Sci. Monit. – 2002. – Vol. 8, № 10. – P. 685-689.
11. Guidelines for Acromegaly Management: An Update [Text] / S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch [et al.] / J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2009. – Vol. 94, № 5. – P. 150-1517.
12. Chobanian, A. V. The Seventh Report of the Joint National Committee— to on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [Text] / A. Chobanian, G. Bakris, H. Black [et al.] / JAMA. – 2003. – Vol. 289, № 19. – P. 2560-2572.
13. Lang, R.M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology [Text] / R.M. Lang, M. Biering, R. B. Devereux [et al.] / J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2005. – № 18. – P. 1440-1463.
14. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic Validation of the Method [Text] // Circulation. – 1977. – Vol. 55. – P. 613-618.
15. Nagueh, Sh. F. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography [Text] / Sh. F. Nagueh, Ch. P. Appleton, T.C. Gillebert [et al.] / Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – № 10. – P. 165-193.
16. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела [Текст] // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 309-311.
17. Perturbations in adiponectin, leptin and resistin levels in acromegaly: lack of correlation with insulin resistance [Text] / Silha J.V., Krsek M., Hana V. [et al.] / Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2003. – Vol. 58, № 6. – P. 736-742.
18. Состояние углеводного и липидного обмена при акромегалии [Текст] / Е.И. Марова, Ю.Ю. Белова, А.Д. Деев, Н.Н. Молитвословова / Ожирение и метаболизм. – 2005. – № 2. – С. 19-25.
19. Lissett C, Clayton P., Shalet S. The acute leptin response to GH [Text] // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, № 9. – P. 4412-4415.



ROLE OF LEPTIN IN THE FORMATION OF MYOCARDIAL HYPERTROPHY OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

M. MYKYTYUK^{1,2}

O. KHYZHNYK²

*¹⁾ Kharkiv Medical Academy
of Postgraduate Education, Ukraine*

*²⁾ Institute of Problems of Endocrine
Pathology named after
V.J. Danilevsky NAMS, Ukraine*

e-mail: myroslavamk@mail.ru

It is shown that leptin is a predictor of increased linear left ventricular performance in patients with active form of acromegaly (n = 60). We presents the results of step multivariate regression analysis, illustrating the direct and indirect effects of leptin on formation of hypertrophy of the left ventricle in patients with acromegaly.

Keywords: acromegaly, growth hormone, leptin, hypertrophy of the left ventricle.

УДК: 616.223-007.17+616.33-07-092

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ НА ФОНЕ МИКРОАСПИРАЦИИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОДЕРЖИМОГО

Е.Ю. БРЫКСИНА^{1,2}
А.В. ПОЧИВАЛОВ¹

*Воронежская государственная
медицинская академия
имени Н.Н. Бурденко*

*МБУЗ «Центральная районная
больница» Неклиновского района
Ростовской области*

e-mail: VolkovaZhenya@list.ru

В исследование было включено 373 ребенка, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Проводилось исследование трахеобронхиального аспирата (ТБА) на наличие маркера микроаспирации желудочного содержимого – пепсина с последующим анализом количества случаев и характера течения развившейся бронхолегочной дисплазии (БЛД) у пациентов на фоне микроаспирации и без нее. Выявлено, что у детей с микроаспирацией частота развития и тяжесть течения БЛД при всех степенях гестационной зрелости была выше и нарастала пропорционально увеличению активности пепсина в ТБА и снижению срока гестации.

Ключевые слова: трахеобронхиальный аспират, пепсин, микроаспирация, бронхолегочная дисплазия.

Введение. БЛД занимает особое место в структуре неонатальной заболеваемости в виду высокой клинической значимости [1, 2]. Учитывая структурно-функциональную взаимосвязь бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта, обусловленную общностью эмбрионального происхождения, а также высокую частоту дисфункций желудочно-кишечного тракта в неонатальном периоде на фоне незрелости антирефлюксных механизмов и наличие широкого спектра факторов, способствующих микроаспирации желудочного содержимого, целесообразно изучить степень влияния данной патологии на характер течения БЛД.

Цель исследования. Изучение частоты развития и особенностей течения бронхолегочной дисплазии у детей с верифицированной микроаспирацией желудочного содержимого.

Теоритический анализ. Одним из основных морфологических изменений в бронхолегочной системе при БЛД является очаговое фиброзное перерождение легочной ткани с развитием деформации бронхиального дерева и гиперинфляцией соседних участков [3, 4]. Повреждающее действие компонентов дуоденального и желудочного происхождения, вследствие микроаспирации, инактивирует сурфактант, стимулирует местную воспалительную реакцию и пролонгирует инфекционно-воспалительный процесс, способствуя тем самым фиброзу ремоделированию ткани легкого на фоне слабых репаративных способностей гестационно незрелого, подверженного действию патологических факторов организма [5].

Бронхообструктивный синдром, являющийся одним из компонентов клинической картины БЛД, также может быть связан с микроаспирацией желудочного содержимого. Выделяют два основных патогенетических механизма развития бронхообструкции вследствие микроаспирации: 1) за счет стимуляции кислотно-пептическим содержимым желудка вагусных рецепторов, расположенных в дистальной части пищевода; 2) путем непосредственного воздействия желудочного или дуоденального содержимого на слизистую оболочку бронхиального дерева, при этом местный раздражающий эффект вызывает бронхоконстрикцию, а аспирированные частицы могут обтурировать воздухопроводящие пути, либо вызвать местную экссудативно-воспалительную реакцию с отеком слизистой и развитием бронхообструкции [6, 7].

К механизмам, препятствующим развитию аспирационного синдрома относится не только адекватная перистальтическая активность пищевода и сократительная функция нижнего пищеводного, пилорического сфинктеров, но и координация акта глотания с закрытием голосовой щели, которая может быть нарушена в связи с недоношенностью, тяжелой гипоксией, токсическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), натальной травмой шейного отдела позвоночника (ШОП) [8, 9]. Кашлевой рефлекс, стимулируемый аспирацией, также играет защитную роль, но при действии вышеназванных патологических факторов, имеет место его угнетение, максимально выраженное у глубоко недоношенных детей с крайне незрелой рефлекторной деятельностью [10].

Проведение ИВЛ способствует микроаспирации желудочного и дуоденального (при сочетании дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов) содержимого за счет интубации и седации [11].



Бронхолегочной патологией, сочетающейся с микроаспирацией в неонатальном периоде, являются аспирационные пневмонии, бронхоспастические состояния, возможно нарушение ритма дыхания и развитие апноэ. Микроаспирация сопровождается повреждением слизистой оболочки дыхательных путей на всем протяжении, а также эпителия альвеол. В патологический процесс вовлекается эндотелий микроциркуляторного русла легких, с повышением проницаемости сосудов и развитием интерстициального отека, скоплением жидкости в полости альвеол, что приводит к нарушению функции газообмена [5, 6, 7, 12].

Таким образом, сочетанная бронхолегочная и желудочно-кишечная патология взаимодействуют друг с другом по типу взаимного отягощения, что делает необходимым комплексный подход в решении патогенетических, клинических, диагностических и лечебно-реабилитационных вопросов.

Материалы и методы. В исследование было включено 373 ребенка, в возрасте от 1 дня до 4 месяцев жизни, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде.

Критерии включения в исследование: новорожденные дети, находящиеся на искусственной вентиляции легких.

Критерии исключения из исследования: наличие врожденных пороков развития, положительный неонатальный скрининг на муковисцидоз, гемодинамически значимый открытый артериальный проток (проведение оперативной коррекции), некротический энтероколит II, III стадий.

В зависимости от срока гестации пациенты были подразделены на группы: 1 группа включала 44 ребенка из них 22 доношенных ребенка (подгруппа 1А) и 21 ребенок, рожденный в 35-37 недель гестации (подгруппа 1В), 2 группа была представлена 185 детьми: 77 доношенных детей (подгруппа 2А) и 108 детей, рожденных в 34-32 и 31-29 недель гестации (подгруппа 2В), в 3 группу вошли 47 детей с гестационным менее 29 недель.

Группу сравнения, сопоставимую по возрасту на начало исследования, полу, ГВ, продолжительности ИВЛ после рождения, сопутствующим заболеваниям с основными группами исследования, составили 97 детей, не имевшие микроаспирации желудочного содержимого: 1 группа – 25 доношенных детей; 2 группа – 22 ребенка со сроком гестации 37-35 недель; 3 группа – 31 ребенок со сроком гестации 34-32 и 31-29 недель; 4 группа – 19 детей, со сроком гестации менее 29 недель.

Диагностика микроаспирации желудочного содержимого проводилась посредством применения разработанного способа выделения пепсина в ТБА (патент № 2480753) [13]. Выделение пепсина осуществлялось методом гель-фильтрации на сефадексах, а активность пепсина определяли по Ансону и Мирскому в модификации М.П. Черникова по величине экстинкции (десятичный логарифм отношения интенсивности световых потоков до и после прохождения ими светопоглощающего слоя, прямо пропорциональна активности пепсина) – унифицированный метод, основанный на способности пепсина расщеплять белковую молекулу гемоглобина с освобождением тирозина и триптофана, не осаждаемых трихлоруксусной кислотой.

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки осуществлялось с помощью аппарата РУМ-20 (Россия) по стандартной методике. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки проводилась динамически с кратностью, соответствующей тяжести бронхолегочной патологии.

Диагноз БЛД устанавливался на основании клинических и рентгенологических критериев. Клинические критерии включали искусственную вентиляцию легких на первой неделе жизни и (или) респираторную терапию с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (nose continuous positive airway pressure, NCPAP); терапию кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше (кислородозависимость); дыхательную недостаточность, бронхообструктивный синдром в возрасте 28 дней и старше, зависимость от кислорода, развивающуюся при проведении кислородотерапии (ИВЛ, NCPAP). Рентгенологические критерии включали: интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброз, лентообразные уплотнения [14].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 6» (USA, 2001).

Результаты и их обсуждение. Согласно динамическому определению активности пепсина в ТБА, максимальные значения экстинкции в 1 группе были отмечены на 10-14 дни исследования: $0,539 \pm 0,024$, с последующим снижением. У пациентов со сроком гестации 34-29 недель и менее 29 недель уровень активности пепсина нарастал в динамике и у длительно вентилирующихся детей на 21 день исследования составил $1,133 \pm 0,012$ и $1,647 \pm 0,022$ соответственно. Наибольшие значения экстинкции $1,647 \pm 0,022$ имели место у детей в 3 группе, срок гестации которых был ниже 29 недель.

Проведенное исследование выявило, что у детей с микроаспирацией частота развития БЛД при всех степенях гестационной зрелости статистически значимо превышала соответствующие показатели в группе сравнения ($p=0,004$) и нарастала по мере снижения срока гестации ($p=0,00026$). Так количество детей, страдающих БЛД в 1, 2 и 3 группах составило 27,3%, 31,3%, 95,7% соответственно.

Тогда как в группе сравнения в 1, 2, 3 и 4 группах данные показатели составили 4,0%, 27,3%, 32,3% и 63,2% соответственно.

Тяжесть течения БЛД нарастала пропорционально снижению срока гестации и нарастанию выраженности микроаспирации желудочного содержимого. Так, максимальное количество случаев тяжелого течения БЛД у детей с микроаспирацией было отмечено в 3 группе. Пациенты группы сравнения при всех сроках гестации отличались отсутствием случаев тяжелого течения и статистически значимым ($p < 0,0005$) преобладанием легкого течения БЛД. Следует отметить, что у детей, рожденных в одинаковые сроки гестации, но с различными значениями экстинкции в ТБА, более тяжелое течение БЛД имело место при большей активности пепсина ($p = 0,0035$) (рис. 1).

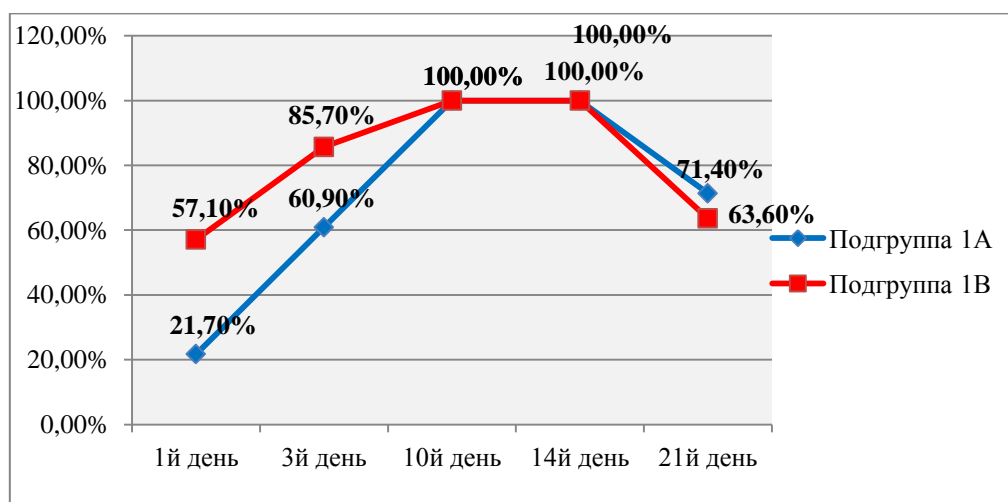


Рис. 1. Сравнительная характеристика количества случаев и тяжести течения БЛД на фоне микроаспирации и без нее

Согласно результатам анализа структуры БЛД, в исследованной совокупности детей имело место преобладание классической формы БЛД недоношенных, но распределение количества детей с данной формой БЛД, а также с БЛД доношенных и «новой» БЛД статистически значимо отличались у детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее. Так структура БЛД в основных группах исследования была следующей: БЛД доношенных – 8,7%, классическая форма БЛД недоношенных – 77,4%, «новая» БЛД – 13,9%. В группе сравнения данные показатели составили: 3,4%, 65,5% и 31,0% соответственно (рис. 2).

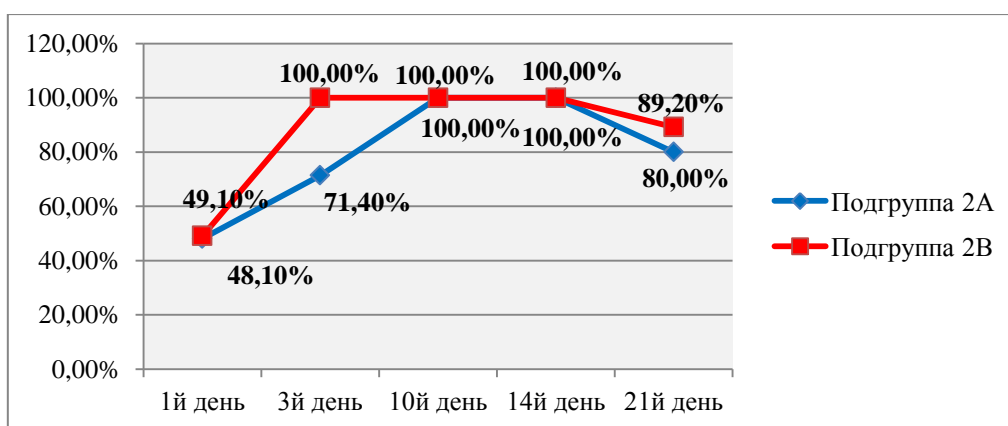


Рис. 2. Структура БЛД. Различия между показателями основных групп и группы сравнения достоверны ($p < 0,005$).

Легочная гипертензия у пациентов с микроаспирацией имела более яркую и стойкую в динамике рентгенографическую картину, что, в частности, было связано с выраженным соединительнотканным ремоделированием интерстиция, а также структурных компонентов сосудистой стенки с гипертрофией её гладкомышечной оболочки.

Как показало катamnестическое наблюдение на протяжении 3 лет, у детей с микроаспирацией желудочного содержимого такие исходы БЛД как бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит,

хронический бронхит, локальный пневмофиброз имели место в 27,8%, 31,3%, 13,9%, 48,7% случаев соответственно, клиническое выздоровление отмечено у 0,9% пациентов. В группе сравнения распределение исходов БЛД было обратным и у основного количества пациентов (55,2%) к концу 3 года жизни было отмечено клиническое выздоровление; бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, локальный пневмофиброз встречались в достоверно ($p < 0,005$) меньшем проценте случаев: 17,2%, 24,1%, 10,3%, ни один из пациентов не имел хронического бронхита (рис. 3).

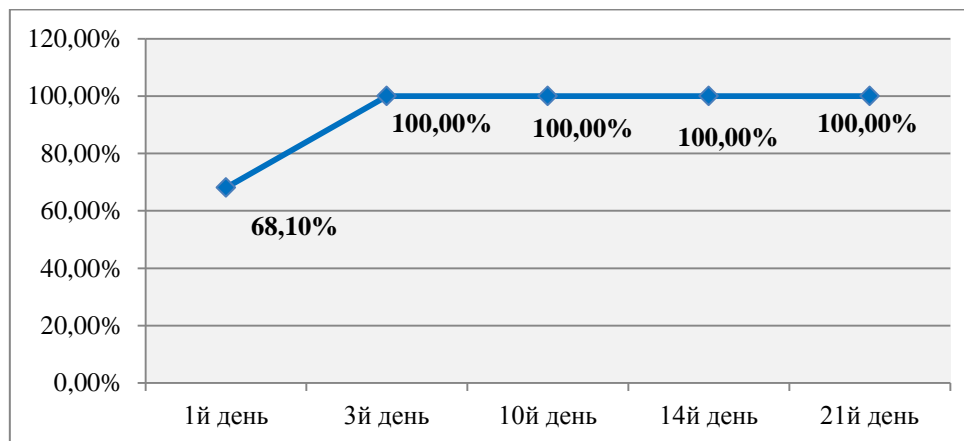


Рис. 3. Исходы БЛД у детей с микроаспирацией желудочного содержимого и без нее

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли микроаспирации желудочного содержимого в этиопатогенезе БЛД вследствие кислотно-пептического воздействия на структуры трахеобронхиального дерева и интерстиций с развитием воспалительной реакции и последующей фиброзной трансформацией паренхимы легких. На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Пациенты, рожденные преждевременно, отличались более ранним нарастанием и менее выраженным регрессом количества случаев микроаспирации желудочного содержимого в сравнении с доношенными детьми.
2. Активность пепсина в трахеобронхиальном аспирате нарастала по мере снижения гестационного возраста на момент рождения с максимальными показателями у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель.
3. Максимальные значения экстинкции в 1 и 2 группах исследования были отмечены в период с 10 по 14 дни исследования, тогда как в 3 группе наибольшая активность пепсина была зафиксирована на 21 день, что свидетельствовало о прогрессирующем характере микроаспирации желудочного содержимого у детей, рожденных в сроке гестации менее 29 недель.
4. У детей с микроаспирацией желудочного содержимого БЛД развивалась в достоверно большем количестве случаев и характеризовалась более тяжелым течением и преобладанием классической формы БЛД недоношенных.
5. К концу 3 года жизни у 55,2% детей страдавших БЛД без микроаспирации желудочного содержимого имело место клиническое выздоровление, тогда как у пациентов с микроаспирацией данный исход имел место только у 0,9% пациентов с БЛД.

Литература

1. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2010.
2. Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2010.
3. Bancalary E., Claire N., Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in patogenesis, epidemiology and definition. *Seminars in neonatology*. 2003; 8: 63 – 71.
4. Di Lorenzo C, Hyman PE. Gastrointestinal motility in neonatal and pediatric practice. *Gastroenterol. Clin. North. Amer.* 1996; 25: 203–224.
5. Akinola E., Rosenkrantz T.S., Pappagallo M., et al. Gastroesophageal reflux in infants < 32 weeks gestational age at birth: lack of relationship to chronic lung disease. *Am J. Perinatol.* 2004; 21 (2): 57-62.



6. Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M. et al. Prevalence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux During Infancy A Pediatric Practice-Based Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997; 151 (6): 569-572.
7. Krishnan U., Mitchell D.J., Messina I., et al. Assay of tracheal pepsin as a marker of reflux aspiration. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35(3): 303-308.
8. Патнер А.Ю. Неврология новорожденных: острый период и поздние осложнения. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 368 с.
9. Яцык Г. В., Беляева И. А. Патогенез желудочно-кишечных расстройств у новорожденных. Современные проблемы профилактической педиатрии: Матер. VIII конгресса педиатров России. – М., 2003: 440.
10. Fuloria M., Hiatt D., Dillard R.G., O'Shea T.M. Gastroesophageal reflux in very low birth weight infants: association with chronic lung disease and outcomes through 1 year of age. *J. Perinatol.* 2000; 20 (4): 235-239.
11. Дементьева Г.М. Осложнения при проведении ИВЛ у новорожденных детей. Клиника. Лечение: пособие для врачей / Г.М. Дементьева, Е.С. Кешишян. – М.: Медицина, 1996. – 59 с.
12. Брыксина Е.Ю. Диагностика гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде / Е.Ю. Брыксина, В.С. Брыксин // Вестник Тамбовского Университета. Сер. Естественные и технические науки. – Тамбов, 2013. – Т. 18. – Вып. 5. – Часть 3. – С. 2882-2885.
13. Почивалов А.В., Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С., Василенко Д.Ю. Способ рогнозирования тяжести течения бронхолегочной патологии на фоне гастроэзофагеального рефлюкса у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких. Патент на изобретение № 2480753 по заявке № 2012112393/15 от 02.04.2012, приоритет от 02.04.2012, МПК G 01 N^o 33/483. – 11 с.
14. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М.: Российское респираторное общество, 2009. – С. 18.

DYNAMICS OF PEPSIN POTENCY IN TRACHEOBRONCHIAL ASPIRATE WITH CHILDREN EXPOSED TO ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION IN NEONATAL PERIOD

E.Y. BRYKINA

A.V. POCHIVALOV

*Voronezh State Medical
Academy of N.N. Burdenko*

e-mail:

Volkova_Zhenya@list.ru

373 premature newborns were exposed to artificial pulmonary ventilation (APV) in neonatal period. Tracheobronchial aspirate (TBA) was tested for marker of micro-aspiration of gastric contents – pepsin with further analysis of number of cases and course specifics of the developed bronchopulmonary dysplasia (BPD). We identify that with children with micro-aspiration frequency of BPD development for all degrees of gestational maturity was higher and increased in proportion to expansion of pepsin in tracheobronchial aspirate and reduction of gestation period.

Keywords: tracheobronchial aspirate, pepsin, micro-aspiration, bronchopulmonary dysplasia.

ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ Г. БЕЛГОРОДА

Т.А. РОМАНОВА¹
А.И. ГОМЗЯКОВА¹
Н.В. КОВАЛЁВА²

¹⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

²⁾ *Детская областная клиническая больница, г. Белгород*

e-mail: romanova@bsu.edu.ru

В статье представлена информация о выявляемости детей с муковисцидозом в г. Белгороде и Белгородской области. Обследовано 24 ребенка в возрасте от 0 до 18 лет. В процессе проведенной работы установлено, что ЭКГ-признаками (электрокардиографическими) лёгочного сердца были: нарушения ритма сердца, нарушение процессов реполяризации, изменения в миокарде метаболического характера.

Ключевые слова: муковисцидоз, потовый тест, хроническое легочное сердце, бронхообструктивный синдром.

Введение. Муковисцидоз – одно из самых распространенных аутосомно-рецессивных генетических заболеваний с тяжелым течением и высоким риском летального исхода в раннем детском возрасте. Заболевание является важной медико-социальной проблемой большинства стран, включая Российскую Федерацию (РФ). Ранняя диагностика заболевания с использованием современных методов лечения в специализированных центрах позволяет предотвратить раннее появление осложнений, улучшить нутритивный статус и качество жизни ребенка с муковисцидозом.

Муковисцидоз – наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением экзокринных желез (внешней секреции) и проявляющееся тяжелыми нарушениями функций органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и других органов и систем [4].

По различным данным заболевание встречается с частотой от 1:2500 до 1:8000 новорожденных, что свидетельствует о значительной распространенности носительства соответствующего гена.

Цель исследования:

1. Осветить выявляемость больных муковисцидозом в Белгороде и области.
2. Выявить изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) у детей с хроническим легочным сердцем.
3. Оценить значение ранней диагностики и своевременно начатого лечения для снижения частоты обострения бронхолегочного процесса и компенсации развития легочного сердца.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 24 амбулаторных карт детей, находящихся на диспансерном учете у пульмонолога Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская областная клиническая больница» (ОГБУЗ «ДОКБ»). Учитывались пол, возраст ребенка на момент установления диагноза «муковисцидоз», анамнестические данные, клинические проявления заболевания, результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, частота развития осложнений.

Результаты и обсуждение. На сегодняшний день под наблюдением находится 24 больных ребенка. Из них 12 мальчиков и 12 девочек. Это говорит о том, что заболевание развивается в равной степени у обоих полов (рис. 1).

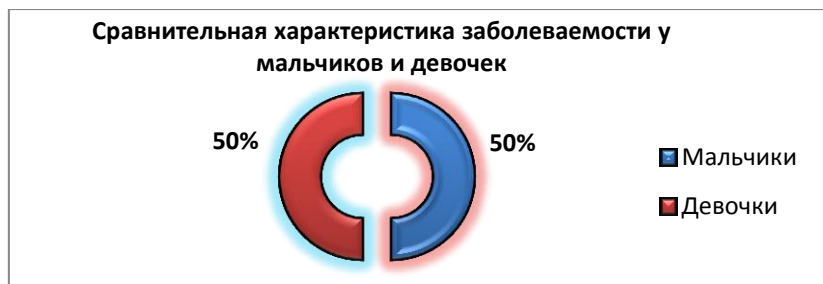


Рис. 1. Сравнительная характеристика заболеваемости у мальчиков и девочек

На начало 2014 г. средний возраст больных составил 8 лет. Три пациента, что составило 12,5%, превысили 15-летний возрастной рубеж.

В результате неонатального скрининга диагноз муковисцидоз поставлен 10 больным, что составило 41,7%.

В ОГБУЗ «ДОКБ» обследуются все дети с упорным, торпидным к традиционной терапии бронхообструктивным синдромом, двухсторонними хроническими бронхолегочными процессами, с пневмониями, отличающимися затяжным течением, в особенности с высевом синегнойной палочки, ателектазированием, дети с хроническим синуситом, прежде всего с полипозным.

Пиелокарпиновый тест проводится всем больным с синдромом нарушенного кишечного всасывания, признаками цирроза печени, пациентам с мекониальным илеусом и его эквивалентами, детям с частыми и затяжными течениями остро респираторного заболевания (ОРЗ). Каждый положительный потовый тест проводится повторно специально обученным врачом пульмонологом [1].

Наибольшее число положительных пиелокарпиновых тестов, проведённых в группах риска по муковисцидозу, было получено среди пациентов с бронхообструктивным синдромом (12 человек – 50%), который отличался плохой обратимостью, упорством течения, требовал проведения антибактериальной терапии. У этих детей подозрение на муковисцидоз возникло в связи с затяжным течением ОРЗ, осложнившимся бронхитом.

У 4 из них (16,7%) бронхообструктивный синдром сочетался со стеатореей.

У 10 детей (41,7%) основанием для проведения потового теста были признаки экзокринной панкреатической недостаточности: стеаторея, учащенный, обильный, зловонный стул, отсутствие должествующих возрастных прибавок массы. Из них у 3 больных признаки экзокринной недостаточности сочетались с фиброзом печени, у 1 – с мекониальным илеусом.

2 ребенка (8,3%) переехали в Белгородскую область с уже установленным диагнозом.

У 12 (50%) детей обследование на содержание электролитов в потовой жидкости было проведено в связи с распространённым гнойным бронхолегочным процессом. У всех детей с признаками панкреатической недостаточности диагноз был установлен в раннем возрасте (рис. 2).

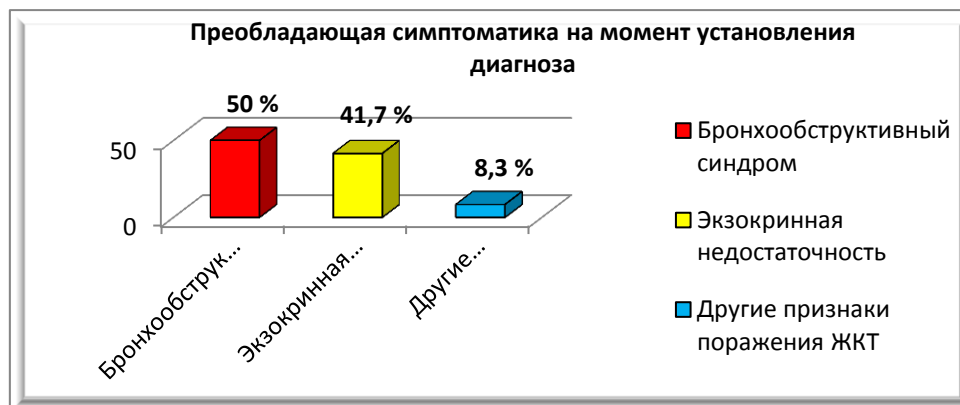


Рис. 2. Преобладающая симптоматика на момент установления диагноза

К сожалению, говорить о ранней диагностике муковисцидоза не приходится так как у 5 детей, (20,8%) диагноз был установлен в возрасте старше 3 лет (табл. 1), 1 пациент был старше 15 лет (4,2%). В клинической картине у этих больных ведущим являлся хронический бронхолегочный процесс. Нутритивный статус страдал в меньшей степени (рис. 3).

Таблица 1

Распределение больных муковисцидозом по сроку диагностики заболевания

	Возраст больных				Всего
	По скринингу	До 3 лет	3-15 лет	Старше 15 лет	
Количество больных	10 (41,7%)	8 (33,3%)	5 (20,8%)	1 (4,2%)	24 (100%)

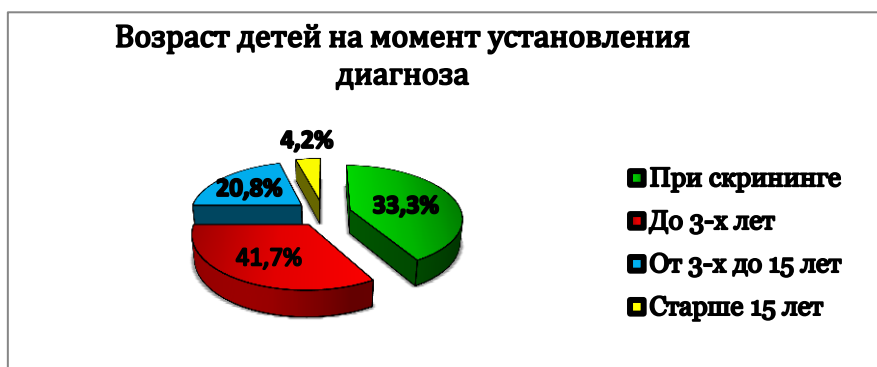


Рис. 3. Возраст детей на момент установления диагноза

Пилокарпиновый тест проводился с помощью анализатора "Нанодакт". Результаты были хорошо сопоставимы. Прибор позволяет производить диагностику муковисцидоза в первые дни жизни. Уникальная методика анализа исключает отдельную фазу сбора пота и позволяет проводить анализ в течение нескольких минут. Преимущество данного метода состоит в том, что для получения надежных результатов требуется небольшое количество потовой жидкости (только 3 микролитра пота) [1].

В современных условиях диагностика считается завершённой после генетического исследования.

Для более углубленного обследования и коррекции лечения дети, больные муковисцидозом, направляются в отделение медицинской генетики РДКБ (Российская детская клиническая больница) и отделение аллергологии и пульмонологии НЦ ЗД РАМН (Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук) г. Москвы.

При необходимости, в период обострения бронхолегочного процесса дети, больные муковисцидозом направляются на стационарное лечение в педиатрическое отделение № 1 и педиатрическое отделение № 2 ОГБУЗ «ДОКБ», где проходят полное обследование и лечение в соответствии с требованиями медико-экономических стандартов.

Среди детей с муковисцидозом существенно преобладали больные со смешанными формами заболевания: 23 ребенка, что составило 95,8% и 1 ребенок (4,2%) имел кишечную форму заболевания.

У 2-х больных со смешанной формой отмечались признаки цирроза печени с формированием портальной гипертензии, у 3 детей имел место клинически значимый хронический полисинусит.

Почти у всех детей, находившихся под наблюдением, имелись признаки поражения бронхолегочной системы: длительный навязчивый кашель (23 человека – 95,8%), перкуторно легочной звук с коробочным оттенком (9 человек – 37,5%), аускультативно в легких отмечалось жесткое дыхание (21 человек – 87,5%), единичные хрипы (6 человек – 25%).

На рентгенограмме у 15 детей, что составило 62,5%, отмечалось сочетание признаков: усиление легочного рисунка, повышение воздушности легочных полей. Из них у 2-х детей – бронхоэктазы, у 2-х детей поперечник сердца несколько расширен.

У 5 детей, что составило 20,8%, имелись изолированные проявления в виде усиления легочного рисунка.

На рентгенограммах у 4 детей, что составило 16,7%, изменений не выявлено.

У 1 пациента с преимущественно кишечной формой муковисцидоза при глубоком клиническом анализе и обследовании можно отметить появление редкого кашля с выделением слизисто-гноющей мокроты при наслоении ОРЗ, периодические боли в животе и признаки стеатореи.

Каждый ребёнок с момента постановки диагноза наблюдается врачом педиатром по месту жительства и пульмонологом ОГБУЗ «ДОКБ», которые хорошо знакомы с особенностями течения заболевания у данного больного, находятся в хорошем контакте с его родителями и ближайшим окружением, могут объективно оценить социальные условия жизни и микроклимат семьи больного, что во многом определяет успех проводимой терапии [2].

Каждый больной при стабильном состоянии не реже 1 раза в квартал приглашается на приём для клинического обследования и контроля за правильностью проведения базисной терапии.

При стабильном состоянии больного и отсутствии признаков прогрессирования заболевания не реже 2 раз в год производится параклиническое обследование [6]:

- клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов, длительности кровотечения, свёртываемости крови, протромбинового индекса, глюкоза крови, общий анализ мочи, копрология;
- биохимические исследования – протеинограмма, мезенхимальные и печёночные пробы, амилаза;

- уровень иммуноглобулинов, в т.ч. специфические IgE к *Aspergillus*, ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы);
- бактериологическое исследование мокроты на флору (с количественной оценкой и антибиотикограммой), а также люминесцентная микроскопия и посев на микобактерии туберкулёза;
- исследование функции внешнего дыхания с проведением фармакологических тестов, определение сатурации кислорода;
- УЗИ (ультразвуковое исследование) органов брюшной полости;
- рентгенограмма органов грудной клетки;
- фиброгастродуоденоскопия;
- ЭКГ, ЭХО-КГ (эхокардиография).

По показаниям осуществляется компьютерная томография лёгких, пневмосцинтиграфия, а при показателях $ОФВ_1 < 50\%$ (объем форсированного выдоха за 1 с) – остеоденситометрия.

На основании результатов клинико-лабораторного исследования оценивается состояние ребёнка, при необходимости проводится коррекция базисной терапии, осуществляется контроль за соблюдением ранее полученных рекомендаций по питанию, правильному применению ферментов, проведению ингаляций, кинезотерапии, аутогенного дренажа, пикфлоуметрии и т.д.

Течение заболевания в основном определяется тяжестью бронхолёгочного процесса. Дети, требующие проведения внутривенной антибактериальной терапии госпитализируются в отделение сроком на 14, а при необходимости и более дней.

Так же, как и пять лет назад, отмечается преобладание высева из мокроты больных *Staphylococcus aureus* (14 человек – 58,3%). В настоящее время увеличился процент высева *Pseudomonas aeruginosa*, характеризующегося полирезистентностью к антибактериальным препаратам. С внедрением современных бактериологических идентификационных систем появилась возможность дифференцировки не только *Pseudomonas aeruginosa*, но и таких патогенов, как *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus mitis*, грибы рода *Candida*, *Enterobacter cloacae* и т.д. [5].

Следует признать, что не последняя роль в распространении агрессивной флоры связана с отсутствием условий для разобщения больных в стационаре, куда больные госпитализируются как в случае обострения бронхолёгочного процесса, так и для проведения плановой внутривенной антибактериальной терапии. Инфузии антибактериальных препаратов на дому не получили широкого распространения, прежде всего в связи с неудовлетворительными социально-бытовыми условиями в семьях и отсутствием законодательной базы (рис. 4)



Рис. 4. Состав этиологически значимой микрофлоры

При анализе динамики клинической симптоматики у больных обращало на себя внимание доминирование с возрастом бронхолёгочного процесса над хронической панкреатической недостаточностью. В связи с этим, у некоторых детей сформировалось одно из осложнений заболевания – хроническое легочное сердце (у 8 детей, что составило 33,3%). Из них 2 ребенка имеют компенсированную форму легочного сердца, 6 – субкомпенсированную [3].

Формирование этого осложнения связано с частыми обострениями бронхообструктивного синдрома, высевом у большинства детей *Pseudomonas aeruginosa*, а также с кислородной недостаточностью сердечной мышцы. В результате вышеизложенного можно сделать вывод, что в процессе течения заболевания происходит гипертрофия и дилатация правых отделов сердца. Это приводит к недостаточности кровообращения вследствие гипертензии малого круга кровообращения.



При обследовании детей с хроническим легочным сердцем имеются изменения на ЭКГ:

- синусовые тахи- и брадиаритмии – 6;
- повышение электрической активности правого предсердия – 2;
- повышение электрической активности левого желудочка – 1;
- выраженные нарушения процессов реполяризации в миокарде – 1;
- миграция водителя ритма – 1;
- ваготонический зубец Т – 1;
- изменения в миокарде метаболического характера – 1.

На ЭХО-КГ этих детей:

- гиподинамическая реакция миокарда;
- фаза относительной компенсации.

Все дети получают необходимую терапию, направленную на улучшение дренажной функции бронхов, коррекцию нарушений желудочно-кишечного тракта, а также препараты, предназначенные для снижения риска развития и коррекции уже имеющихся осложнений.

Вывод:

1. Таким образом, мероприятия по оказанию медицинской помощи детям с муковисцидозом в г. Белгороде и области позволили повысить выявляемость больных с данной патологией.

2. У детей с хроническим легочным сердцем при муковисцидозе на ЭКГ отмечаются признаки нарушения ритма сердца, процессов реполяризации, а также изменения в миокарде метаболического характера.

3. Вследствие ранней диагностики и своевременно начатого лечения удалось добиться длительной ремиссии, снизить частоту обострений бронхолегочного процесса и компенсировать в дальнейшем развитие легочного сердца.

Литература

1. Капранов Н.И. Муковисцидоз. Ранняя диагностика и лечение // Актуальные вопросы медицины. – М., 2011. – С. 101.
2. Капранов Н.И.. Муковисцидоз (Современные достижения и актуальные проблемы) // Методические рекомендации. – М. – 2008. – С. 124.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Муковисцидоз (Современные достижения и актуальные проблемы) // Методические рекомендации. – М. – 2011. – С. 92.
4. Клинические рекомендации по ведению детей с муковисцидозом // XVII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15.02.20013. – С. 17.
5. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Выпуск 10. – М., 2010. – С. 107-122.
6. Приказ № 841 от 13.12.2006 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным кистозным фиброзом (при оказании специализированной помощи)». – С. 6.

PULMONARY HEART DISEASE AS A COMPLICATION OF CYSTIC FIBROSIS CHILDREN BELGOROD

T.A. ROMANOVA¹
A.I. GOMZYAKOVA¹
N.V. KOVALEVA²

¹⁾ *Belgorod National
Research University*

²⁾ *Children's Regional
Clinical Hospital Belgorod*

e-mail: romanova@bsu.edu.ru.

The article provides information about the children's detection with cystic fibrosis in Belgorod and Belgorod region. We tested 24 children aged from 0 to 18 years. In the process of the work it was founded that ECG signs (electrocardiographic) pulmonary heart disease were: cardiac arrhythmias, impaired repolarization, changes in myocardial metabolic nature.

Keywords: cystic fibrosis, sweat test, chronic pulmonary heart, bronchial obstruction.

УДК 616.53-002.256 : 615.281 : 614.27

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Л.В. СИЛИНА
А.И. ОВОД
О.Е. БЕНДРИК
К.В. ОГАНИСЯН

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: olenka030789@mail.ru

В статье изложены результаты фармакоэкономического исследования акне (угревой болезни), являющееся полиморфным мультифакториальным заболеванием, в основе которого лежит патология пилосеборейного комплекса, связанного с его функциональной активностью и с развитием воспалительных и невоспалительных высыпаний на участках кожи, богатых сальными железами. Проведено сравнение двух схем лекарственной терапии: I группе больных назначался антибактериальный препарат юнидокс, входящий в стандарт лечения больных с акне, II группе – азитромицин. Лечение данной категории больных осуществлялось в амбулаторных условиях за счет личных средств, поэтому важно оценить экономические затраты пациента на приобретение лекарственных средств. Фармакоэкономическая оценка эффективности схем лекарственной терапии позволяет осуществить выбор препарата с экономической и клинической выгодой. Дана экономическая оценка общих затрат, включающих лекарственную терапию, лабораторно-диагностическое обследование и немедикаментозные методы лечения. Изучено качество жизни больных акне.

Ключевые слова: угревая болезнь, фармакоэкономический анализ, затраты на лечение, качество жизни.

Угревая болезнь (УБ, акне) – одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, которым страдает до 90-95% населения земного шара. Вследствие большого разнообразия патогенетических механизмов и клинических форм акне методы терапии данного заболевания постоянно обновляются. На сегодняшний день, несмотря на значительные успехи в терапии УБ, проблема совершенствования лечения, а также дальнейшее изучение причин развития заболевания остаются весьма актуальными [1].

Актуальность проблемы обусловлена не только широкой распространенностью заболевания, но и нарушением качества жизни пациентов, страдающих угревой болезнью. Несмотря на то, что заболевание не относится к ургентным состояниям, оно нередко является причиной тревоги, депрессии и, в некоторых случаях, может приводить к суицидам. При этом характер жалоб и их эмоциональная окраска не всегда зависят от выраженности клинических проявлений [6]. Таким образом, страдает как физическое, так и психическое здоровье человека. В этой связи УБ имеет важное, не только чисто медицинское значение, но и играет роль психологического и социального фактора. Этим объясняется необходимость стойкого, эффективного лечения акне, основу которого составляет антибактериальная терапия и ретиноиды.

Необходимость регулярно обращаться к теме оптимизации антибактериальной терапии УБ обусловлена двумя причинами: изменением чувствительности и резистентности возбудителей акне и появлением в клинической практике новых antimicrobных препаратов. В этой связи, вызывает большой интерес изучение эффективных и экономически рентабельных схем антибактериальной терапии угревой болезни. Для сокращения затрат на проведение антибактериальной терапии существует ряд возможностей: повышение знаний врачей; локальный мониторинг структуры антибиотикорезистентности; ступенчатая терапия; монотерапия; короткие курсы антибиотикотерапии и другие.

Цель исследования – определение и сравнительный анализ клинической и фармакоэкономической эффективности антибактериальной терапии УБ.

Материалы и методы: объектами исследования являлись 70 амбулаторных больных с акне, наблюдавшихся в ОГУЗ «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (КОККВД) в 2010-2012 гг., анкеты социологического исследования данной группы больных. Исходной информацией служили: 70 амбулаторных карт, 70 анкет социологического опроса по изучению качества жизни; официальные источники информации о лекарственных средствах (ЛС): Государственные реестры ЛС (2004, 2008, 2011-2012 гг. Интернет-версия); справочник синонимов ЛС (2010-2012 гг.); стандарт оказания медицинской помощи больным с акне [2]; цены на ЛС.

В процессе исследования были использованы следующие методы: системный, анамнестический, клинико-диагностический, статистический, фармакоэкономический («затраты-эффективность»), социологический анализы, экономико статистические методы.



Результаты. Критерии включения больных в исследование были следующие:

- лица обоего пола;
- диагноз – угревая болезнь, средняя степень тяжести (диагноз заболевания установлен в соответствии с X Международной статистической классификацией болезней: акне по МКБ 10 – L 70.0);
- длительность лечения 1 месяц;
- информированное согласие пациентов.

В ходе исследования все пациенты были разделены на две группы. В I группе в качестве базового лекарственного средства (ЛС) применялся антибактериальный препарат юнидокс, входящий в стандарт лечения больных с акне, в дозировке по 100 мг два раза в сутки в течение 10 дней, во II группе – препарат азитромицин, не входящий в стандарт лечения больных с акне, в дозировке 500 мг в сутки в течение 6 дней.

На первом этапе исследования проводился маркетинговый анализ ассортимента ЛС, применяемых в терапии акне. Выявлено, что на фармацевтическом рынке (ФР) России представлено 28 международных наименований ЛС (МНН) в виде 94 торговых наименований (ТН) и 240 лекарственных препаратов (ЛП), используемых для лечения акне. Данный ассортимент ЛС был распределен в восемь фармакотерапевтических групп, значительная доля которых приходится на средства для лечения и профилактики инфекционных заболеваний (77%). Установлено, что на региональном рынке представлено 54,3% ТН и 35,8% ЛП от российского ФР, что свидетельствует о среднем уровне доступности ЛС для амбулаторных пациентов с акне.

На следующем этапе нами была проведена фармакоэкономическая и экономическая оценка технологий лечения больных с акне. Предварительно в результате сегментационного анализа по основным социально-демографическим характеристикам, полученным на основании анализа амбулаторных карт больных акне, выявлено, что пациентами, обратившимися за медицинской помощью, преимущественно являются женщины (65,7%) в возрасте 15-25 лет (67%), основная категория респондентов представлена учащимися (50%). Доминирующее число больных проживают в г. Курске – 70%, что связано с местоположением лечебного учреждения.

Для оценки прямых медицинских затрат нами был проведен анализ фактической лекарственной терапии. Установлено, что для лечения использовались ЛС в виде дополнительной лекарственной терапии в двух группах больных (табл. 1).

Таблица 1

Основная и дополнительная лекарственная терапия в двух группах

№ п/п	Схема лекарственной терапии	Наименования лекарственных средств	
		1	Основная
2	Дополнительная	Аевит, капс. № 50	Молочко Видаля
		Бифиформ, капс. № 30	Раствор левомицетина 1% 40 мл
		Изотрексин, гель, 30 г	Цинктерал, таб. 124 мг
		Ихтиоловая мазь 20% 25 г	

В ходе фармакоэкономической оценки лекарственной терапии была проанализирована эффективность лечения пациентов с акне (табл. 2).

Таблица 2

Результаты оценки эффективности лечения пациентов с акне

Показатели	Группа I –	Группа II –
	стандартная комплексная терапия с использованием юнидокса, (%)	комплексная терапия с использованием азитромицина, (%)
1. Клиническая эффективность:		
1.1. Выздоровление	25,7	65,7
1.2. Положительная динамика	64,0	31,0
1.3. Отсутствие динамики	10,3	3,3
1.4. Продолжительность антибактериальной терапии, дни	10	6

Как видно из данных таблицы 2, в результате применения препарата юнидокс (I группа), входящего в стандарт лечения акне, выздоровление отмечалось у 25,7% исследуемых, у 64% пациентов – улучшение клинической симптоматики; объективные изменения в данной группе пациентов наблюдались на седьмой день лечения в виде уменьшения количества открытых и закрытых комедонов и площади локализации высыпаний среди большинства пациентов. При приеме препарата азитроми-

цин (II группа), не входящего в стандарт терапии акне, улучшение клинической симптоматики было отмечено на пятый день лечения; в конце курса комплексной терапии выздоровление наблюдалось у 65,7% исследуемых пациентов, среди 31% пациентов отмечалась положительная клиническая динамика с уменьшением степени тяжести. Неэффективность лечения не была отмечена ни в одном из случаев лечения данными антибактериальными препаратами. Таким образом, эффективность амбулаторного лечения акне составила 25,7% и 65,7% для двух групп соответственно ($P \leq 0,05$).

С целью более детальной оценки эффективности антибактериального лечения проведен сравнительный анализ побочных эффектов, возникающих в результате применения азитромицина и юнидокса (рис. 2).

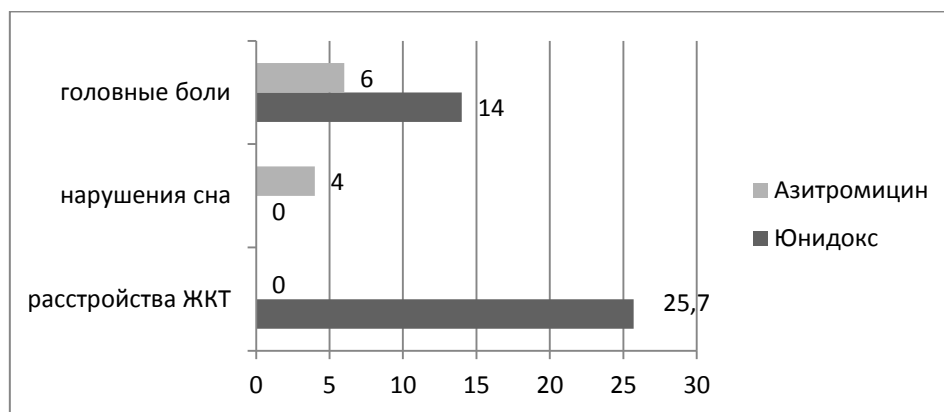


Рис. 2. Побочные эффекты в результате приема антибактериальных препаратов юнидокс и азитромицин

Как видно из данных рисунка 2, препарат юнидокс вызывал раздражение верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающееся различной симптоматикой, среди 25,7 % исследуемых. Пациенты отмечали отсутствие аппетита (12%), тошноту (5,7%), боли в эпигастальной области, связанные с приемом пищи (8%), часть пациентов (15%) кроме перечисленных симптомов предьявляли жалобы на чувство дискомфорта в кишечнике (боли в околопупочной области, вздутие живота, расстройство стула). При приеме препарата азитромицин побочных эффектов со стороны ЖКТ практически не наблюдалось. Нарушения сна (4%) и головная боль (6%) отмечалась в группе пациентов, получавших азитромицин. Исследуемые, принимавшие в качестве антибактериального препарата юнидокс, отмечали расстройства со стороны нервной системы в виде головной боли (14%). Побочные эффекты исчезали после прекращения приема антибактериальных препаратов.

На следующем этапе исследования был проведен экономический анализ прямых медицинских затрат на лечение пациентов с акне, которые включали стоимость лекарственной терапии, немедикаментозной терапии и методов исследования [3, 5] (рис. 3).



Рис. 3. Структура прямых медицинских затрат на лечение больных с акне

Пациентам обеих групп проведен комплекс стандартных лабораторно-диагностических исследований на базе лаборатории КОККВД:

- анализ на Demodex;
- определение гормонального статуса (пролактин, ЛТГ, ФСГ, эстрадиол, ДЭА– сульфат);
- определение чувствительности к антибиотикам.

Затраты на обследование одинаковы для I и II групп пациентов и составляют по 38666 руб. соответственно. В период лечения, для улучшения эффективности лекарственной терапии, применялись немедикаментозные методы лечения: мануальная чистка лица и дарсенвализация, общая стоимость которых составляет 17640 руб. для каждой из групп. Стоимость методов диагностики и нелекарственной терапии не учитывалась при фармакоэкономических расчетах, но включена в экономическую оценку лечения акне.

Общие прямые медицинские затраты составили для I группы 126120,85 руб., для II группы – 114441 руб., средняя стоимость лечения 1 пациента – 3603,45 руб. и 3269,74 руб. соответственно. В дальнейшем дана оценка затратности этапного лечения акне (рис. 4).

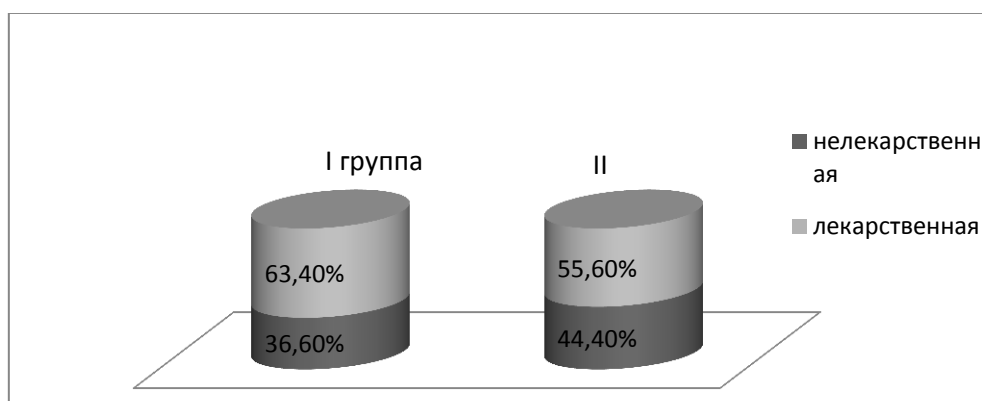


Рис. 4. Структура прямых медицинских затрат в двух группах

Затратность этапного лечения УБ более чем на 50% обусловлена лекарственной терапией. Данный факт показывает, что стоимость ЛС оказывает существенное влияние на общие затраты лечения пациентов с акне. В то же время при сравнительном анализе расходов на ЛС выявлено, что в I группе эти затраты в 1,1 раза больше, чем во II группе (63,4% и 55,6% соответственно), $P \leq 0,01$.

Для оценки фармакоэкономической эффективности был рассчитан коэффициент CER (соотношение затраты/ эффективность) по формуле [9]:

$$CER = DC / EF,$$

где: CER – соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, на один случай полного выздоровления);

DC – прямые медицинские затраты (126120,85 руб. и 114441 руб. соответственно);

EF – эффективность лечения (абсолютное число случаев клинического выздоровления, которое составляет 9 и 23 пациента соответственно).

Сравнение коэффициента CER выявило, что данный показатель для I группы исследования больше, чем для II группы и составляет 14013,4 и 4975,7 соответственно. Наименьший коэффициент «затраты–эффективность» показывает наиболее выгодную с фармакоэкономической точки зрения лекарственную технологию, в которой требуются наименьшие затраты на достижение единицы эффективности [7]. В данном случае в роли критерия эффективности выступил показатель общей клинической эффективности в каждой из сравниваемых групп. Наименьшим коэффициентом «затраты–эффективность» обладает препарат азитромицин, применяемый в качестве базовой терапии во II группе исследования и не входящий в стандарт медицинской помощи больным с акне. Установлено, что применение данного лекарственного средства в качестве препарата выбора при лечении УБ является более предпочтительным с экономической точки зрения.

На заключительном этапе было изучено качество жизни данной группы пациентов согласно разработанной нами модифицированной анкеты на основе опросника «Дерматологический индекс качества жизни», включающей 23 вопроса [4]. Социологическое исследование позволило оценить основные проблемы пациентов, связанные с акне. Установлено достоверное улучшение качества жизни респондентов в обеих группах после курса лечения (уменьшение дискомфорта, жжения, болезненности). Проведенный анализ субъективной оценки затрат на приобретение ЛС на один курс терапии показал, что пациенты расходуют преимущественно до 500 рублей (32%) или свыше 1000 рублей (38%), треть пациентов (30%) на медикаментозное лечение тратят от 500 до 1000 рублей.



Большая часть пациентов (72%) приобретают все назначенные врачом ЛС в аптеке, практически каждый четвертый пациент с акне (28%) отказывается от покупки рекомендованных ЛС, что связано с рядом причин: отсутствием финансовых средств (36%), отсутствием уверенности в эффективности лекарственного препарата (32%), желанием получить дополнительную информацию о лекарственном препарате (14%), желанием получить совет родных и близких пациента (16%).

Выводы. Таким образом, результаты исследования показали, что наблюдается выраженная клиническая эффективность лечения акне с применением комплексной терапии в сочетании с азитромицином по сравнению с группой больных, получавших стандартное лечение. Побочные эффекты со стороны желудочно – кишечного тракта отмечались в результате применения препарата юнидокс, жалобы на головную боль и нарушения сна присутствовали у пациентов обеих групп.

Этапное лечение акне характеризуется высокой затратностью на лекарственную терапию, отмечается значимое доминирование фармакоэкономической результативности комплексного лечения акне с применением антибактериального препарата азитромицин над стандартной терапией, основанной на использовании юнидокса.

Литература

1. Биткина, О.А. Акне: этиология, патогенез, вопросы терапии / О.А. Биткина, Н.К. Никулин // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2009. – № 4. – С. 67-70.
2. ГОСТ Р 52600-2006 Стандарт оказания медицинской помощи больным с акне. – М.: Изд-во стандартов, 2011. – 54 с.
3. Овод А.И. Анализ стоимости лечения беременных женщин, больных сифилисом / А.И. Овод, М.Д. Муковнина // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – № 2. – С. 18-23.
4. Качество жизни больных угревой сыпью / И.С. Им, А.А. Мартынов // Сборник тезисов научных работ VIII Всероссийской конференции дерматовенерологов «Новые технологии в организации дерматовенерологической помощи населению Российской Федерации» (22 марта 2004, г. Москва). – М. – 2004. – 7 с.
5. Овод А.И.. Экономический анализ технологий лечения больных с урогенитальными инфекциями / А.И. Овод, М.Д. Муковнина // В мире научных открытий. – 3 (15). – 2011. – С. 36-45.
6. Орлова, Н.А. Основные принципы и проблемы этиопатогенетической терапии акне. / Н.А. Орлова, Т.Н.Кушкина, С.А.Масюкова. // Эксперим. и клин. дерматокосметол. – 2006. –№ 6. – С. 58-64
7. Ягудина, Р. И. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.А. Комаров // Фармакоэкономика. – 2011. – № 3. – С. 3-6.

PHARMACOECONOMICAL EFFICIENCY OF THE TREATMENT OF MODERATE SEVERITY ACNE DISEASE

**L.V. SILINA
A.I. OVOD
O.E. BENDRICK
K.V. OGANISYAN**

Kursk State Medical University

e-mail: olenkao30789.mail.ru

The article reveals the data of the pharmacoeconomical research of the acne disease, which is a polymorphic multifactorial condition on a background of pathological pyloseborrheic complex, connected with its functional activity and development of the inflammatory and non-inflammatory eruptions on the skin areas, enriched with sebaceous glands. Comparative analysis of the two therapeutic schemes was done: the first group received antibacterial drug Unidox, included into the acne disease's treatment standards, second group – Azythromycin. The treatment is of an ambulatory character, provided by the patients' personal funds, that's why it is important to estimate the economical expenses of a patient. It enables to choose a medicine optimal in clinical and economical efficiency. An economical analysis of general expenses, including medicamentous treatment, laboratory investigations and non-medicamentous therapy is given. The life quality of patients with acne has been investigated.

Keywords: acne disease, pharmacoeconomical analysis, therapy expenses, life quality.



УДК 618.17-008.8-053:577.175.7

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

**Е.А. БУДРЕЙКО
Т.А. НАЧЕТОВА**

*ГУ «Институт охраны
здоровья детей и подростков
НАМН Украины», г. Харьков*

e-mail: doc67@list.ru

Для выявления особенностей показателей углеводного обмена у девочек 13-17 лет с вторичной аменореей (ВА) проводили исследование уровней глюкозы и инсулина в сыворотке крови, выполняли стандартный глюкозотолерантный тест, рассчитывали индекс НОМА, гипергликемический коэффициент Бодуэна, гипогликемический коэффициент Рафальского и коэффициент Сокольникова. Показано, что у большинства девочек развитие ВА происходит на фоне нарушения показателей углеводного обмена и наиболее информативным критерием формирующегося нарушения углеводного обмена у данного контингента больных является гипогликемический коэффициент Рафальского. Установлено, что по сравнению с девочками с регулярным менструальным циклом, инсулинорезистентность чаще наблюдается у больных с вторичной аменореей, возникшей с менархе, с нормальным весом и могла носить компенсаторный характер для обеспечения стероидогенеза у этих пациенток.

Ключевые слова: девочки-подростки, вторичная аменорея, инсулин, глюкоза.

Нарушения менструальной функции, возникшие в период пубертата, очень часто сохраняются в репродуктивном возрасте и приводят к бесплодию, акушерским осложнениям и перинатальным потерям [1]. Прежде всего это касается вторичной аменореи (задержки менструаций не менее чем на 6 месяцев), частота которой за последние десятилетия выросла почти вдвое [2]. Анализ литературных данных свидетельствовал о том, что в большинстве исследований, посвященных этой проблеме, проводилось изучение гормонального статуса при данном заболевании, а углубленное исследование углеводного обмена выполняли, как правило, лишь при наличии ожирения у пациенток с СПКЯ [3-5].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей углеводного обмена у девочек-подростков с вторичной аменореей (ВА).

Для реализации поставленной цели 109 девочкам в возрасте 13-17 лет с ВА проводили исследование уровня глюкозы и инсулина и рассчитывали величину индекса НОМА по общепринятой методике. Больных с ВА в зависимости от характера менструального цикла до возникновения ВА распределили на 3 группы (группа I (n = 48, менструации у девочки были не чаще, чем 1 раз в 6 месяцев), группа II (n = 36, возникновению ВА предшествовали различные нарушения менструального цикла), группа III (n = 25, до появления ВА менструальный цикл был регулярным).

Кроме того, 42 девочкам больным с ВА проводили стандартный глюкозотолерантный тест (СГТТ) и рассчитывали гипергликемический коэффициент Бодуэна (отношение уровня глюкозы через 30 или 60 мин к уровню натощак), составляющий в норме < 1,7; гипогликемический коэффициент Рафальского (отношение уровня глюкозы в крови у пациента через 2 часа к исходному уровню натощак, величина которого у здоровых людей колеблется в пределах 0,9-1,04; и коэффициент Сокольникова (отношение разности максимального и тощакового уровней к разности максимального и минимального), величина которого не должна превышать 1 [6]. Гликемическую кривую относили к «плоскому» типу, если уровень глюкозы в крови при проведении СГТТ через час после первого анализа не поднимался на 50%.

Определение содержания в сыворотке крови инсулина проводили на установке для радиоиммунохимических исследований «Наркотест» (реактивы «IMMUNOTECH», Чехия), глюкозы – ферментативным методом.

Группу сравнения (ГС) составили 84 девочки того же возраста с регулярным менструальным циклом. В зависимости от величины ИМТ он были разделены на 3 группы – ГС1 (величина ИМТ соответствует возрастным показателям), ГС2 (показатели ИМТ меньше возрастных нормативов) и ГС3 (значения ИМТ превышают нормативные данные).



Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statgraphics Centurion». Для оценки достоверности различий в сравниваемых группах применяли методы Стьюдента, углового преобразования Фишера (ϕ) и Вилкоксона-Манна-Уитни (u).

У всех обследованных девочек и их родителей было получено информированное согласие на проведение исследований. Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике нашего института.

Как показали результаты исследования, ряд показателей углеводного обмена отличался в группах с различными клиническими вариантами ВА. Так, уровень инсулина и частота инсулинорезистентности были выше у пациенток с ВА I и ВА II по сравнению с больными с ВА III, а величина индекса НОМА – у больных с ВА I по сравнению с девочками с ВА III (табл. 1).

Таблица 1

Особенности показателей состояния углеводного обмена у больных с вторичной аменореей

Клинический вариант ВА	Инсулин M±m, Me	НОМА M±m, Me	Гиперинсулинемия	Инсулино-резистентность
			Частота,%	Частота,%
ВА I n = 48	15,16±1,08 14,2 ^u	2,82±0,25 2,94 ^u	20,8	37,5 ¹
ВА II n = 36	14,93±1,58 11,95 ^u	2,80±0,51 2,24	22,0	38,9 ¹
ВА III n = 25	9,44±1,34 8,5	2,21±0,41 1,84	8,0	8,0

Примечание: u – $P_u < 0,05$ по сравнению с ВА III; 1 – $P_\phi < 0,05$ по сравнению с ВА III.

Это могло быть результатом отличающейся частоты отклонений ИМТ от нормативных показателей при разных клинических вариантах ВА. Так, при ВА III дефицит массы тела регистрировался у 40,0% обследованных, что было в два раза чаще, чем при ВА I и ВА II (20,4% соответственно; $P_\phi < 0,05$). Показатели ИМТ, превышающие возрастные нормативы имели место у трети пациенток как с ВА I, так и с ВА II, в то время как в группе с ВА III данные значения ИМТ не были зарегистрированы ни у одной девочки.

При анализе межгрупповых различий обращал на себя внимание факт, что во всех группах с ВА показатели уровня инсулина, индекса НОМА, частота гиперинсулинемии и инсулинорезистентности соответствовали таковым у девочек из ГС с соответствующими значениями ИМТ, за исключением пациенток с ВА РЕГ с нормальным весом (табл. 2). Эти больные имели более низкие показатели уровня инсулина, чем девочки из ГС 1, что могло быть результатом того, что подавляющее большинство из них ограничивали себя в еде, соблюдая «косметическую диету» и часто имели повышенные значения уровня кортизола, обладающего контринсулярным эффектом [7].

У девочек с регулярным менструальным циклом уровень инсулина, величина индекса НОМА, частота гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при повышенных значениях ИМТ была большей, чем при нормальном и пониженном ИМТ.

У больных с ВА I концентрация инсулина, величина индекса НОМА и частота инсулинорезистентности при повышенных показателях ИМТ была выше, чем при его нормальных и низких значениях. Следует отметить, что частота инсулинорезистентности у девочек с нормальным ИМТ в данной группе значительно превышала таковую у пациенток из этой же группы с дефицитом массы тела, а также у больных с ВА III у девочек с регулярным менструальным циклом с нормальным весом. На наш взгляд, инсулинорезистентность в этой группе обследованных может носить физиологический характер и быть связана с необходимостью компенсаторного повышения инсулина для обеспечения становления менструальной функции. Важную роль инсулина в функционировании половой системы подчеркивают многие литературные источники последних лет. Приводятся данные про стимулирующее влияние инсулина на синтез ЛГ, ФСГ, стероидогенез, и ингибирующее – на уровень сексстероидсвязывающего глобулина, за счет чего происходит повышение свободных фракций половых гормонов [8-10].



Таблица 2

**Особенности показателей состояния углеводного обмена
у девочек-подростков с вторичной аменореей в зависимости от ИМТ**

Клинический вариант ВА		Инсулин M±m, Me	НОМА M±m, Me	Гиперинсулинемия	Инсулино-резистентность
				Частота, %	Частота, %
ВА I	ИМТ в норме n = 23	13,76±1,48 13,0	2,46±0,23 2,40 ¹	17,4	39,1 ³
	ИМТ повышен n = 14	19,27±2,35 17,6 ²	3,74±0,51 3,62	35,7 ²	57,1 ²
	ИМТ снижен n = 11	12,85±1,16 14,0	2,11±0,52 2,51	9,1	9,1
ВА II	ИМТ в норме n = 17	12,68±1,84 11,0 ¹	1,78±0,28 1,90 ¹	11,8 ¹	29,4 ¹
	ИМТ повышен n = 13	21,13±2,81 19,8 ²	4,61±1,04 3,95 ²	46,2 ²	69,2 ²
	ИМТ снижен n = 6	7,85±2,03 8,3	1,72±0,44 1,88	0,0	0,0
ВА III	ИМТ в норме n = 15	9,17±1,21 9,0	2,33±0,37 2,10	6,7	6,7
	ИМТ снижен n = 10	9,87±2,93 7,25	2,03±0,95 1,26	10,0	10,0
ГС 1 (ИМТ в норме) n = 39		12,03±0,85 12,0 ¹	2,17±0,23 2,21 ¹	10,3 ¹	13,1 ¹
ГС 2 (ИМТ повышен) n = 37		21,22±1,83 18,20 ²	4,38±0,41 3,97 ²	37,5 ²	64,8% ²
ГС 3 (ИМТ снижен) n = 8		12,28±1,53 11,7	2,79±0,38 2,86	12,5	12,5

Примечание: 1- $P_p < 0,05$ между группами с повышенным и сниженным ИМТ; 2- $P_p < 0,05$ между группами с нормальным и повышенным ИМТ; 3- $P_p < 0,05$ по сравнению с ГС 1 и ВА I со сниженным ИМТ ВА III с нормальным ИМТ.

У пациенток с ВА II все перечисленные показатели состояния углеводного обмена при повышенном ИМТ были выше, чем при нормальных или сниженных значениях данного индекса. У девочек с ВА III уровень инсулина, индекса НОМА, частота гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при нормальном весе и его дефиците не отличались между собой.

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о зависимости ряда показателей состояния углеводного обмена не только от ИМТ, но и от клинического варианта ВА.

Об этом же свидетельствовали данные СГТТ, являющегося одним из наиболее информативных методов выявления нарушения толерантности к углеводам [11]. Повышение гликемии натощак (уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л) не был зарегистрирован ни у одной больной.

Как показали результаты его исследования, уровень глюкозы через 60 минут после ее приема достоверно повышался по сравнению с тощаковым во всех группах девочек с ВА, однако «плоский тип» гликемической кривой имели 59,4% обследованных. Уровень глюкозы через 120 минут достоверно снижался по сравнению со вторым его измерением только у девочек из группы ВА I и ВА II (табл. 3).

Таблица 3

**Средние значения СГТТ у девочек-подростков с ВА
в зависимости клинического варианта заболевания**

ИМТ	Количество обследованных	Уровень глюкозы		
		Тощаковый	Через 60 мин	Через 120 мин
ВА I	9	3,97±0,27	4,88±0,31	4,61±0,31
ВА II	10	4,01±0,23	6,26±0,46 ¹	4,72±0,32
ВА III	23	4,44±0,12	6,09±0,34 ¹	5,07±0,17

Примечание: 1- $P < 0,05$ по сравнению с уровнем через 120 мин.

На эти результаты могли оказывать влияние особенности характера глюкозотолерантного теста в зависимости от индекса массы тела. Установлено, что уровень глюкозы через 60 минут после ее



приема достоверно повышался по сравнению с тощаковым независимо от величины ИМТ. При третьем измерении глюкозы ее уровень был ниже, чем при втором измерении только у девочек с ВА с нормальными показателями ИМТ, а показатели уровня глюкозы через 120 минут после ее приема превышали тощаковый уровень у больных с ВА с нормальными значениями ИМТ и величинами ИМТ, превышающими возрастные нормативы (табл. 4).

Средние значения СГТГ у девочек-подростков с ВА в зависимости от показателей ИМТ

Таблица 4

ИМТ	Количество обследованных	Уровень глюкозы		
		Тощаковый	Через 60 мин	Через 120 мин
нормальный	21	4,29±0,15	6,03±0,31 ²	4,82±0,19 ¹
повышенный	10	4,31±0,18	6,19±0,50	5,24±0,26 ¹
сниженный	11	4,06±0,21	5,28±0,48	4,71±0,30

Примечание: 1–P<0,05 по сравнению с тощаковым уровнем; 2–P<0,05 по сравнению с уровнем через 120 мин.

Нарушение толерантности к углеводам выявлялось ни у одной пациентки. Повышение коэффициента Бодуэна более 1,7 так же не было зарегистрировано ни у одной из наших пациенток, что свидетельствовало об отсутствии патологических изменений соотношения всасывания глюкозы и инсулиносекреции. Коэффициент Рафальского был повышен у 68,7% девочек с ВА (независимо от величины ИМТ и клинического варианта ВА), что говорило о недостаточности выброса инсулина в ответ на нагрузку глюкозой. Коэффициент Сокольниковой был повышен только у 1 девочки с ВА.

Таким образом, у большинства девочек развитие ВА происходит на фоне нарушения показателей углеводного обмена и наиболее информативным критерием формирующегося нарушения углеводного обмена у данного контингента больных является гипогликемический коэффициент Рафальского. По сравнению с девочками с регулярным менструальным циклом, инсулинорезистентность чаще наблюдается у больных с вторичной аменореей, возникшей с менархе, с нормальным весом и может носить компенсаторный характер для обеспечения стероидогенеза у этих пациенток. Полученные данные свидетельствуют о необходимости оценки состояния углеводного обмена у девочек-подростков с вторичной аменореей и совместного наблюдения детского гинеколога и эндокринолога данного контингента больных.

Литература

1. Штель Н.Н. Профилактика и диагностика плацентарной недостаточности у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Н.Н. Штель; Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Амурской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – М., 2012. – 22 с.
2. Klein D.A. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management [Text] / D.A. Klein, M.A. Poth // Am. Fam. Physician. – 2013. – Vol. 87, № 11. – P. 781-788.
3. Insulin release and daily glucose change in polycystic ovary syndrome women with normal glucose tolerance [Text] / M.F. Tao J.P., Zhu, J. Zhou [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 89, № 10. – P. 659-663.
4. Clinical manifestations, biochemical, ultrasonographic and metabolic of polycystic ovary syndrome in adolescents [Text] / Rehme M.F., Pontes A.G., Goldberg T.B. [et al.] // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2013. – Vol 35, № 6. – P. 249-254.
5. Cırik D.A. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? [Text] / D.A. Cırik, B.J. Dilbaz // J.Turk. Ger. Gynecol. Assoc. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 49-55.
6. Яровой С.П. Особенности углеводного обмена на фоне бронхиальной астмы и экстрасистолической аритмии у детей [Текст] / С.П. Яровой // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 3 (58). – С. 286-288.
7. Predictors of menstrual resumption by patients with anorexia nervosa [Text] / C. Arimura, T. Nozaki, S. Takakura [et al.] // Eat. Weight. Disord. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 226-233.
8. Longitudinal study of insulin resistance and sex hormones over the menstrual cycle: the BioCycle Study [Text] / E.H. Yeung, C. Zhang, S.L. Mumford [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, № 12. – P.5435-5442.
9. Sensitive and specific markers for insulin resistance, hyperandrogenemia, and inappropriate gonadotrophin secretion in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study from Bahrain [Text] / J. Golbahar, M. Al-Ayadhi, N.M. Das, K. Gumaa // International Journal of Women's Health. – 2012. – № 4. – P. 201-206.
10. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls [Text] / L. Ibáñez, K.K. Ong, A. López-Bermejo [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. – 2014. – № 4. – P. 18-24
11. Eckel R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // Lancet. – 2005. – Vol. 365. – P. 1415-1428.



FEATURES OF HYDROCARBON METABOLISM IN ADOLESCENT GIRLS WITH SECONDARY AMENORRHEA

O.A. BUDREIKO
T.A. NACHOTOVA

*SI "Institute of Children and
Adolescents Health Care of the
National Academy of Medical
Sciences
of Ukraine", Kharkiv*

e-mail: doc67@list.ru

In order to reveal the features of hydrocarbon metabolism in girls aged 13-17 with secondary amenorrhea (SA), the serum levels of glucose and insulin were determined; the standard glucose tolerance test was performed; the HOMA index, Bodwen's hyperglycemic coefficient, Rafalsky's hypoglycemic coefficient, Sokolnikov's coefficient were calculated. In the majority of girls, the development of SA was accompanied by a disturbance of the hydrocarbon metabolism parameters; the most informative marker of a developing hydrocarbon metabolism disturbance was Rafalsky's hypoglycemic coefficient. Insulin resistance was more frequent in the girls with normal body weight and SA appeared during menarche; in such patients it could have a compensatory, steroid-genesis providing character.

Keywords: adolescent girls; secondary amenorrhea; insulin; glucose.

СТОМАТОЛОГИЯ

НЕКОТОРЫЕ ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕМИНЕРАЛИЗИРУЮЩЕГО КОМПЛЕКСА «ФТОР-ЛЮКС»

Е.А. КУЗЬМИНА¹
А.А. КОПЫТОВ²
А.С. ЕФИМОВА²
О.С. САРАЙКИНА²

¹⁾ ООО «ТехноДент», г. Белгород

²⁾ Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

e-mail: tehnodent31@mail.ru

Несмотря на интенсивное развитие стоматологии проблема профилактики и лечения заболеваний твёрдых тканей зубов остаётся актуальной. В статье приводятся данные, раскрывающие динамику электрохимизма, интенсивность и реминерализацию эмали по параметру кристаллизации реминерализующего комплекса с рабочим названием «Фтор-Люкс».

Ключевые слова: реминерализация эмали, дентина, фторо-выделение, кристаллообразование.

Проблема лечения кариеса и не кариозных заболеваний твёрдых тканей зубов остается одной из актуальных проблем современной стоматологии. Несмотря на применение различных методов профилактики и лечения, распространенность этой патологии в нашей стране увеличивается с каждым годом [2]. В комплексном лечении патологии твёрдых тканей зубов значимое место отводится реминерализующей терапии, в том числе с использованием фосфорно-кальциевых солей. Однако высокая распространенность и интенсивность данных заболеваний требует разработки методов повышения эффективности применения реминерализующих средств [3].

Можно предположить, что на особенности развития кариеса и не кариозных заболеваний твёрдых тканей зубов взрослого населения оказывает влияние не только сниженная минерализация эмали, но и сниженная минерализация дентина [1]. При этом установленный факт сниженной минерализации дентина при кариесе постоянных зубов в детском возрасте также требует разработки новых подходов к лечению данной патологии [5].

Согласно современным литературным данным, для профилактики заболеваний твёрдых тканей зубов применяют антибактериальные и фторидсодержащие препараты, повышающие резистентность твердых тканей зубов и снижающие активность неблагоприятных факторов. Однако авторы проведенных научных исследований указывают на кратковременное профилактическое действие апплицируемых препаратов [1, 3, 7].

Достаточно часто в профилактике заболеваний твёрдых тканей зубов применяют фторид кальция, а точнее, подобный ему по составу преципитат, образующийся на поверхности зуба после применения фторсодержащих препаратов [6].

Одним из путей повышения уровня эффективности профилактики и лечения заболеваний твёрдых тканей зубов является поиск новых и совершенствование известных способов. С нашей точки зрения для профилактики и лечения широкого спектра данного вида патологии, поражающего отличающиеся анатомически и локализацией ткани, наиболее целесообразно применение реминерализующих препаратов, хорошо адаптирующихся к твердым тканям зуба, повышающих их резистентность, рассчитанных на применение в различных клинических ситуациях.

В связи с этим, для решения вопроса о целесообразности дальнейшей коммерциализации, актуально проведение сравнительного лабораторного исследования, подтверждающего (опровергающе-



го) конкурентные преимущества реминерализующего комплекса «Фтор-люкс» (Techno-Dent, Россия), отличительными чертами которого является избирательность применения в различных клинических ситуациях.

Задачи исследования:

- дать оценку эффективности фторирующего лака «Фтор-Люкс» путём сравнения динамики электрохимизма пленок фторирующих материалов;
- определить интенсивность реминерализации препарата для глубокого фторирования «Фтор-Люкс» по параметру кристаллизации фторирующих компонентов в различных температурных режимах.

Решение первой задачи. К исследованию были приняты три лака для поверхностного фторирования. Бифлюорид – 12 (VOCO, Германия) – бесцветная суспензия, изготовленная на основе древесной смолы, обладающая приятным вкусом и запахом фруктов. Основные действующие компоненты лака – CaF_2 (6% фторид кальция) и NaF (6% фторид натрия). Фторлак (Радуга-Р, Россия) – вязкая темно-бурая жидкость с запахом хвои. Раствор содержит натрия фторид, спирт этиловый, шеллак, пихтовый бальзам и хлороформ. Лак фторирующий Фтор-Люкс (Techno-Dent, Россия), содержащий три активных фторирующих компонента с различной степенью растворимости: фторид натрия, фторид кальция и аминоксид; пленкообразователь и загуститель природного происхождения; растворители.

Использовали приборы. Весы лабораторные электронные РА 2102С; иономер рН-150МИ с электродом ЭСК-10603; термостат электрический суховоздушный ТС-1/80 СПУ; секундомер механический однострелочный СОП пр-2а-3-000.

Ход работы. Перед началом работы с нерабочей стороны гравировали предметные стёкла, нанося границы поверхности нанесения лака. Площадь нанесения была установлена равной 2 см x 2 см. Затем маркировали и взвешивали предметные стёкла из расчёта 5 стёкол на каждый исследуемый лак. Навеску 0,1г препарата наносили ровным слоем при помощи аппликатора, выдерживали экспозицию, обуславливающую высыхание лака. Стёкла с образовавшейся плёнкой помещали в чашку Петри, залитую первой порцией (объёмом 30 мл) буферного раствора с рН = 5,0 – 5,5. Чашку помещали в термостат, поддерживающий температуру $(37 \pm 0,2)^\circ\text{C}$. Через 15, 30 минут и затем каждый час в течение 12 часов с помощью рН-метра, оснащенного селективным электродом, определяющим фторид-ионы, оценивали электрохимизм лаков, основываясь на динамике повышения концентрации ионов фтора в буферном растворе. Затем первую порцию буферного раствора сливали, заливали предметные стёкла 30мл свежего буферного раствора, и снова помещали ёмкость со стёклом в термостат на 12 часов. Через 15, 30 минут и каждый час в течение 12 часов измеряли концентрацию фторид ионов, перешедших в буферный раствор. Общее время выдержки образцов, погружённых в буферный раствор, составило 24 часа.

Результаты. Динамика насыщения буферного раствора фторид-ионами из плёнки, образованной лаками Бифлюорид-12 и Фтор-люкс, в течение первого часа нахождения в термостате значимым образом не отличалась. Концентрация фторид-ионов в первой порции буферного раствора составила $312 \pm 17,3$ ppm и $320 \pm 19,3$ ppm соответственно. В ёмкостях с Фторлаком наблюдался более слабый электрохимизм плёнки, концентрация фторид-ионов в буферном растворе определялась на уровне $230 \pm 11,2$ ppm. Через 12 часов в растворах наблюдался различный уровень концентрации: в ёмкостях со стёклами, покрытыми Фторлаком, концентрация фторид-ионов была равна $560 \pm 17,3$ ppm. В ёмкостях со стёклами, покрытыми Бифлюоридом-12 и Фтор-Люксом, концентрация фторид-ионов составила $1080 \pm 70,5$ ppm и $1590 \pm 66,8$ ppm соответственно. Фторовыделение лаками в первую порцию буферного раствора представлено в таблице 1.

Таблица 1

Динамика повышения концентрации фторид-ионов в первой порции буферного раствора (ppm)

Время час	0,4	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Бифлюорид-12	187 $\pm 9,0$	312 $\pm 17,3$	480 $\pm 29,8$	690 $\pm 34,3$	750 $\pm 47,6$	810 $\pm 69,1$	870 $\pm 68,7$	930 $\pm 77,2$	970 $\pm 84,9$	1020 $\pm 96,3$	1060 $\pm 91,7$	1070 $\pm 88,4$	1080 $\pm 84,5$	1080 $\pm 70,5$
Фторлак	62 $\pm 3,7$	125 $\pm 7,8$	230 $\pm 11,2$	320 $\pm 17,4$	370 $\pm 18,4$	450 $\pm 21,6$	480 $\pm 23,6$	510 $\pm 24,9$	530 $\pm 26,5$	560 $\pm 24,4$	560 $\pm 22,7$	560 $\pm 21,6$	560 $\pm 18,5$	560 $\pm 17,3$
Фтор-Люкс	187 $\pm 12,3$	320 $\pm 19,3$	620 $\pm 46,5$	820 $\pm 51,7$	1060 $\pm 62,8$	1190 $\pm 66,4$	1270 $\pm 65,9$	1330 $\pm 64,1$	1440 $\pm 68,0$	1500 $\pm 71,6$	1560 $\pm 70,6$	1570 $\pm 68,4$	1580 $\pm 72,9$	1590 $\pm 66,8$

После смены буферного раствора электрохимизм плёнок проявлялся различной динамикой фторовыделения. Через 12 часов концентрация фторид-ионов в ёмкости с Бифлюоридом-12 составила $570 \pm 9,8$ ppm, в ёмкости с Фторлаком $140 \pm 8,0$ ppm. Наибольшая динамика электрохимического взаимодействия выявлена в ёмкости с Фтор-Люксом, концентрация фторид-ионов составила $1370 \pm 38,6$ ppm. Минерализация лаками второй порции буферного раствора представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика повышения концентрации фторид-ионов во второй порции буферного раствора (ppm)

Время час	0,4	0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Бифлюорид-12	60 $\pm 4,2$	190 $\pm 7,3$	250 $\pm 14,7$	360 $\pm 16,9$	370 $\pm 14,8$	390 $\pm 12,9$	410 $\pm 14,5$	530 $\pm 14,6$	550 $\pm 14,7$	570 $\pm 15,2$	570 $\pm 14,1$	570 $\pm 13,6$	570 $\pm 13,1$	570 $\pm 9,8$
Фторлак	30 $\pm 3,7$	60 $\pm 5,2$	70 $\pm 5,7$	125 $\pm 9,1$	125 $\pm 9,1$	130 $\pm 9,4$	140 $\pm 9,1$	140 $\pm 9,1$	140 $\pm 8,8$	140 $\pm 8,8$	140 $\pm 8,3$	140 $\pm 8,3$	140 $\pm 8,1$	140 $\pm 8,0$
Фтор – Люкс	70 $\pm 6,4$	250 $\pm 9,8$	380 $\pm 16,6$	750 $\pm 27,3$	880 $\pm 36,9$	1020 $\pm 49,5$	1130 $\pm 47,1$	1190 $\pm 52,2$	1250 $\pm 58,1$	1300 $\pm 52,7$	1320 $\pm 49,8$	1350 $\pm 48,3$	1360 $\pm 42,9$	1370 $\pm 38,6$

При сравнении эффективности лаков, как возможности поддерживать концентрацию фторид-ионов в растворе видно, что через 12 часов нахождения в буферном растворе способность Бифлюорида-12 снизилась на 47,22% Фторлака на 75,0%, Фтор-Люкса на 13,83% (рис. 1).

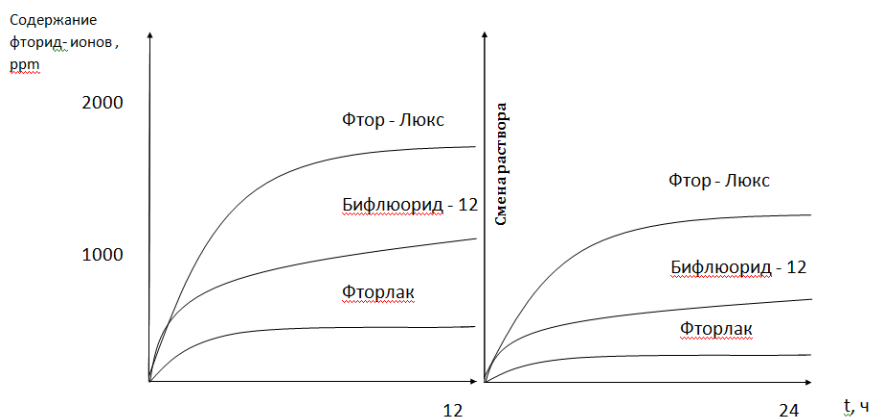


Рис. 1. Сравнительная характеристика выделения фторид-ионов в буферном растворе, как демонстрация эффективности лака Фтор-Люкс

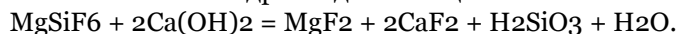
Высокая динамика фторовыделения препарата Фтор-Люкс определяется нетривиальностью химической композиции. Загуститель обеспечивает равномерное распределение фторирующих агентов по всему объему препарата, что позволяет легко гомогенизировать его структуру и наносить лак на поверхность тонким слоем. Пленкообразователь, покрывая поверхность после высыхания лака, медленно резорбируется раствором и пролонгировано выделяет фторирующие компоненты в количествах, необходимых для поддержания концентрации фтора обеспечивая стабильный электрохимизм. Фториды, образуя на поверхности преципитат фторида кальция, склонны к торможению окисления углеводов, что и обеспечивает профилактику кариеса.

Надо полагать, что растворимый фторид натрия, попадая в жидкость непосредственно около кристаллов эмалевых призм, восстанавливает химическое равновесие жидкости. Фторид кальция, нерастворимый в нейтральной среде, в кислой среде полости рта является источником ионов кальция и фтора. Введение в лак аминифторида – органического соединения фтора нового поколения на гидрофильной основе с повышенной фторирующей активностью – обеспечивает образование глобул фторида кальция на поверхности эмали через 30 секунд после нанесения, что предотвращает потерю кальция и уменьшает проницаемость эмали. Фторсодержащая пленка выступает в роли резервуара и



поставщика ионов фтора, стимулирующих образование фторапатита и реминерализацию твердых тканей. Сочетание трех фторидов обеспечивает глубокое и эффективное фторирование с продолжительным действием. Пленкообразователь совместно с загустителем образуют на поверхности зуба или в дефекте эмали изолирующий барьер от термических, химических и тактильных раздражителей. Это мгновенно освобождает пациента от болевых ощущений при гиперестезии зубов сразу после нанесения лака на чувствительные участки зуба.

Решение второй задачи. В основе глубокого фторирования лежит реакция взаимодействия фторсилката магния с гидроксидом кальция:



В результате взаимодействия нерастворимые кристаллические соли — фториды магния и кальция — образуются в геле кремневой кислоты, удерживающей кристаллы в дефекте и ограничивающей их растворимость и вымывание слюной и жидкостями при приеме пищи.

Препарат для глубокого фторирования «Фтор-Люкс» выпускается комплектом в двух флаконах: жидкость № 1 (рН 5,0) представляет собой стабилизированный водный раствор, содержащий фторсилкат-ионы, ионы магния и меди; жидкость № 2 (рН 12,0) содержит устойчивую суспензию высокодисперсной гидроокиси кальция в дистиллированной воде. В зависимости от клинической ситуации очередность нанесения жидкостей меняется.

В процессе решения второй задачи необходимо ответить на вопросы:

1. Влияние на скорость кристаллообразования температуры выше 37°C (процедуры применяемой стоматологами с целью повысить текучесть препарата) и температуры ниже 20°C (возможное применение сразу же после хранения препарата в холодильнике).

2. Влияние различной очередности нанесения жидкости 1 и жидкости 2 на скорость кристаллообразования фторирующих компонентов.

Использовали приборы: термостат электрический суховоздушный ТС-1/80 СПУ, тест-камера Mermmert СТС 256; иономер рН-150МИ, секундомер механический однострелочный СОП пр-2а-3-000.

Препараты помещали в термостат, добивались условленной температуры и органолептически устанавливали факт кристаллообразования (табл. 3), затем факт подтверждали аппаратурным путём (рис. 2, табл. 4).

При температуре 12°C кристаллообразования в течение 240 секунд не происходило, по поверхности массы визуализировалась пленка. При рентгенофазовом анализе кристаллическая фаза не была обнаружена, что говорит о том, что кристаллическая решетка продукта не образовалась.

Таблица 3

Время кристаллообразования препарата для глубокого фторирования «Фтор-Люкс» в зависимости от температуры среды

Температура С°	30 секунд	60 секунд	90 секунд	120 секунд	180 секунд	240 секунд
12						
20				+	+	+
37		+	+	+	+	+
45						

При температуре 20°C визуализировалось изменение внешнего вида массы через 120 секунд от начала смешивания — образовывался аморфный продукт. Надо полагать, что кристаллизация препарата началась с обретением им комнатной температуры. Но, при рентгенофазовом анализе кристаллическая фаза не была обнаружена.

При температуре 37°C кристаллообразование происходит в течение 60 секунд, визуализируется изменение внешнего вида массы. При рентгенофазовом анализе в продукте взаимодействия обнаружены кристаллические фазы фторида кальция и фторида магния (рисунок 2). При этом фторсодержащий продукт содержит фторид кальция (Fluorite 69%) и фторид магния (Sellaite 31%) в соотношении 2,22:1 (табл. 3).

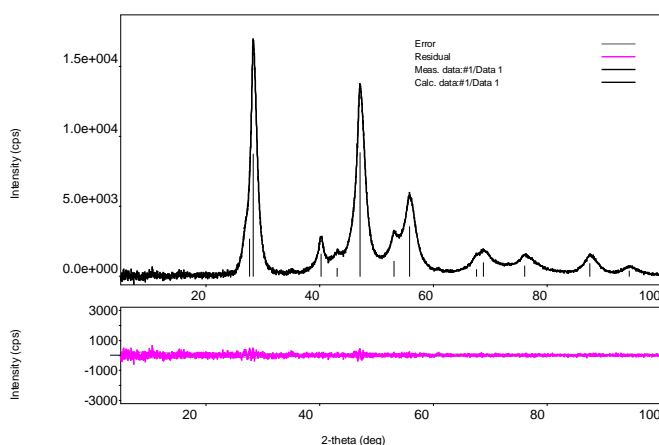


Рис. 2. Рентгенограмма фторсодержащего продукта, полученного при температуре 37°С

Таблица 4

Содержание фторирующих компонентов кристаллической фазы продукта

Phase name	Content(%)
Fluorite, syn	69(9)
Sellaite, syn	31(10)

При температуре 45°С кристаллообразования в течение 240 секунд не происходило, масса становилась аморфной. Аморфная консистенция опровергает предположение о том, что повышение температуры увеличивает текучесть препарата. При рентгенофазовом анализе кристаллическая фаза не была обнаружена, что говорит о том, что кристаллическая решетка не образовалась.

Выводы. Препарату «Фтол-Люкс» свойственен высокий уровень электрохимизма, концентрации ионов фтора во второй порции буферного раствора, через 12 часов после погружения составила 1370±38,6 ppm.

Результаты исследования подтверждают зависимость процесса образования фторирующих компонентов в дефекте и, как следствие, интенсивность реминерализации по параметру кристаллизации препарата для глубокого фторирования «Фтор-Люкс» от различных температурных режимов. Препарат следует хранить при комнатной температуре (20-25)°С. При хранении препарата в холодильнике перед применением его следует выдержать при комнатной температуре в течение 1-1,5 часов.

Литература

1. Глухова Е.А. Применение фторидосодержащих пломбировочных материалов для профилактики и лечения вторичного кариеса зубов: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Воронеж, 2012 – 25 с.
2. Примерова А.С. Клинико-лабораторный анализ применения композитных материалов нового класса при прямой реставрации жевательной группы зубов Ав. – М., 2012. – 25 с.
3. Сальков Е. И. Применение минерализирующего средства «БВ» и высокоэнергетического лазера для лечения поражения твердых тканей зубов у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2012. – 23 с.
4. Скрипкина Г.И., Питаева А.Н., Сунцов В.Г. Осадок ротовой жидкости и процессы минерализации эмали зубов у детей Стоматология детского возраста и профилактика. – 2012. – Т. 11. – № 1. – С. 8-12
5. Шевченко М.А. Разработка путей повышения эффективности лечения кариеса постоянных зубов с незавершенной минерализации твёрдых тканей: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2012. – 25 с.
6. Адриан Люсси (Швейцария), Эльмар Хельвиг (Германия), Иоахим Климек (Германия). Фториды: механизм действия и рекомендации по применению. «Schweizer Monatschrift fur Zahnmedizin». – № 11. – 2012. – С. 1037-1042.
7. Каталог продукции. ООО «ТехноДент», E-mail: tehnodent31@mail.ru.



SOME DISTINCTIVE FEATURES REMINERALIZING COMPLEX «FLUORINE-LUX»

E.A. KUZMINA¹
A.A. KOPYTOV²
A.S. EFIMOVA²
O.S. SARAКINA²

¹ LLC "Tehnodent", Belgorod

*² Belgorod National
Research University*

e-mail: tehnodent31@mail.ru

Despite intensive development of dentistry, the problem of prevention and treatment of diseases of hard tooth tissues remains relevant. The article presents data revealing the dynamics of electrochemical intensity and remineralization by setting crystallization remineralizing complex with the working title "Fluorine-Lux"

Keywords: remineralization of tooth enamel, dentin, perevypolnenie, crystallization.

УДК 616.314.17 – 008.1 – 084

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Ю.А. СЛИНЬКО
И.А. ТУЧКИНА
И.И. СОКОЛОВА
Е.Н. РЯБОКОНЬ

*Харьковский национальный
медицинский университет,
Украина*

e-mail: implant.eco@gmail.com

В статье изложено видение новых подходов к проведению первичной профилактики заболеваний тканей пародонта у беременных женщин. Сделан акцент на повышении мотивации и ответственности будущей матери для сохранения здоровья, в том числе и стоматологического, у себя и своего ребенка. Введены сведения о необходимости поддержания активного двигательного режима во время беременности. Реализация предложенного варианта первичной профилактики заболеваний пародонта возможна как в стоматологических учреждениях, так и в женских консультациях.

Ключевые слова: заболевания пародонта, первичная профилактика, мотивация, гипокинезия, беременность.

Введение. Известно, что уровень и качество оказания медицинской помощи – не единственно определяющий фактор формирования и поддержания соматического и, в том числе и стоматологического здоровья человека. Последнее во многом определяется генетическими факторами, средой проживания и, что не менее важно, способом жизни [6].

В настоящее время проблема образа жизни современного общества является одной из наиболее важных [18]. Среди ведущих факторов способа жизни, негативно влияющих на здоровье человека, наряду с курением, нерациональным питанием, злоупотреблением алкоголем, хроническим стрессом следует акцентировать внимание на малоподвижном образе жизни (гипокинезии) [4, 19].

Потребность в движении была заложена в генах человека как одно из условий нормальной жизнедеятельности организма в суровых условиях внешней среды. Для того, чтобы сберечь жизнь себе и своему потомству, наши предки были вынуждены находиться в постоянном движении. Генетическая программа человека остается неизменной на протяжении последних тысячелетий, а способ его жизни претерпел серьезные перемены. Движение ради выживания перестало быть необходимостью, а научно-технический прогресс помогает современному человеку обеспечить себе комфортные условия при минимальных физических нагрузках.

Именно в последние десятилетия благодаря возросшей автоматизации производственных процессов стало особо ощутимо уменьшение части физической работы. На первый взгляд, кажется, что ничего нет плохого в комфортном существовании человека. Но снижение энергетических затрат привело к тому, что калорийность пищи стала их превышать. Именно это приводит к постепенному изменению биологических основ жизни современного человека и развитию ряда морфофункциональных изменений в его организме.

Первыми от гипокинезии страдают наши мышцы. Слабость мышечной активности, естественно, влечет за собой снижение уровня энергетического обмена и обуславливает развитие полиморфных расстройств практически во всех органах и системах организма человека. К наиболее характерным проявлениям гипокинезии можно отнести детренированность сердечно-сосудистой системы, дыхательных мышц, что приводит к снижению физической работоспособности, устойчивости к перегрузкам, дисрегуляции сосудистого тонуса. Гипокинезия также способствует развитию нарушений в двигательной, эндокринной системах, функционировании желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной, репродуктивной и кроветворной системах. И, наконец, гипокинезия приводит к снижению иммунобиологической реактивности организма, развитию нервно-психической астенизации [1, 4, 5, 8, 9, 12, 13, 17, 19].

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что в настоящее время проблема гипокинезии не только охватывает все большее число людей, но уже рождаются и взрослеют дети, матери которых вели малоподвижный образ жизни во время беременности. Малоподвижный образ жизни, к сожалению, является довольно частым состоянием современной женщины во время беременности [16]. Поэтому изучение влияния гипокинезии на состояние органов и систем потомков, является своевременным и, безусловно, актуальным. В полной мере это относится и к состоянию тканей пародонта, заболевания которых несмотря на значительные усилия ученых и врачей практического здравоохранения имеют неуклонную тенденцию к росту [2, 7]. За последние десятилетия было опубликовано значительное число работ, посвященных причинно-следственным связям болезней пародонта и общих заболеваний различного генеза на фоне анатомо-физиологических особенностей полости рта. Однако, с уверенностью можно утверждать лишь то, что патогенез воспалительных и дистрофически-



воспалительных заболеваний тканей пародонта является системным и поликомпонентным. А с учетом того, что многочисленные схемы лечения не всегда приводят к желаемой длительной стабилизации, целесообразным является перенесение акцента на мероприятия первичной профилактики заболеваний тканей пародонта, разработанные с учетом изменений биологических основ жизни современного человека, среди которых гипокинезия является одним из наиболее значимых.

На первом этапе запланированных исследований были получены данные о влиянии недостаточной двигательной активности на состояние тканей пародонта экспериментальных животных. Так, морфологическое исследование выявило у потомства гипокинетичных самок структурно-функциональные изменения со стороны glanduloцитов поднижнечелюстной слюнной железы, выражающиеся в уменьшении количества данных клеток, объема их цитоплазмы, площади ядер, снижения уровня процессов апоптоза и пролиферации [3]. Выявленные изменения могут привести к нарушению секреторной функции большой слюнной железы и, как следствие, быть пусковым моментом в развитии заболеваний тканей пародонта. Кроме того, пребывание самок крыс в состоянии экспериментальной гипокинезии обуславливает у потомства развитие «непрочной» гипопластичной периодонтальной связки [10]. Также выявлены признаки деструкции периодонтальной связки, которая является одним из ключевых компонентов пародонтального комплекса и обеспечивает опорно-удерживающую, защитную, амортизирующую, пластическую, регуляторную функции. Вышеизложенное свидетельствует об уменьшении адаптационных возможностей пародонтального комплекса потомства под влиянием экспериментальной гипокинезии матерей, что в дальнейшем может привести к формированию предрасположенности к развитию воспалительных заболеваний пародонта [10].

В рамках проведения эксперимента также были получены данные биохимического исследования крови и тканей пародонта подопытных животных, свидетельствующие о нарушении про-/антиоксидантного равновесия в сторону активации прооксидантных механизмов [11]. Выявленный факт говорит о наличии патобиохимического основания для развития морфофункциональных изменений в тканях пародонта опытных животных с возможной клинической реализацией (хроническое воспаление десен) при условии влияния местных и общих негативных факторов.

Таким образом, материнскую гипокинезию можно назвать фактором риска развития деструктивно – воспалительных заболеваний тканей пародонта. Вместе с тем, проведенные исследования позволили установить, что даже непродолжительная физическая нагрузка во время вынашивания потомства гипокинетичными самками существенно улучшает морфофункциональное состояние слюнных желез, периодонтальной связки потомства, восстанавливает про-/антиоксидантное равновесие в крови и тканях пародонта экспериментальных животных, что согласуется с данными других исследователей о позитивном влиянии двигательной активности [14, 15]. Из вышеперечисленного следует, что кратковременные динамические нагрузки снижают риск развития морфофункциональных изменений в тканях пародонта под действием гипокинезии и являются фактором профилактики воспалительных заболеваний десен.

На сегодняшний день сложилось мнение, что формирование осознанного понимания важности проведения своевременной стоматологической профилактики и санации полости рта у беременной женщины должно входить лишь в обязанности врача-стоматолога. С нашей точки зрения, в этом аспекте не должна быть проигнорирована роль как врача женской консультации, так и самой беременной женщины. Важнейшим направлением в решении проблемы сохранения здоровья полости рта в период беременности женщины и ее будущего ребенка является своевременное формирование у нее положительной мотивации к проведению такой профилактики. Кроме того, с нашей точки зрения, целесообразность привлечения к данному направлению работы акушеров-гинекологов объясняется тем, что в период беременности информация из уст именно этих специалистов воспринимается женщиной с особым вниманием и доверием. Таким образом, сохранение и укрепление стоматологического здоровья матери и ее будущего ребенка должно быть общей задачей, в реализации которой участвуют три стороны: первая – врач-стоматолог; вторая – врач-акушер-гинеколог; третья – сама женщина.

Исходя из вышесказанного, **целью** данного сообщения является необходимость обращения внимания беременных женщин, а также специалистов, оказывающих им помощь, на важность формирования положительной мотивации по вопросам профилактики стоматологической профилактики и, в частности, заболевания десен.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели нами была предпринята попытка воздействия на уровень ответственности беременной женщины для сохранения не только собственного, но и для формирования стоматологического здоровья будущего ребенка путем разработки и активной выдачи «Памятки будущей матери».

Результаты. «Памятка будущей матери» создана в виде буклета. В ее начале есть краткая паспортная часть, разъяснения по поводу назначения данного пособия и важности активного общения с врачом-стоматологом. Далее указаны сроки обязательных визитов к стоматологу в зависимости от срока беременности. Размещение данной информации буквально на 1-й странице призвано способствовать акцентированию внимания женщины на таком важнейшем организационном вопросе.

«Памятка будущей матери» также содержит перечень факторов, которые могут нарушить внутриутробное развитие плода и нормальное формирование зубочелюстного аппарата. Далее идет короткое объяснение возможности развития проблемных состояний в полости рта и перечисляются факторы, способствующие возникновению стоматологических заболеваний у беременных.

Далее в «Памятке» дана характеристика понятия «Здоровый образ жизни» с детальным описанием: правильного режима дня и его структурных компонентов – сна, кратности приема пищи, физической активности). После этого идет достаточно подробное обоснование необходимости сохранения двигательной активности будущей матери во время беременности с указанием как негативных последствий ее отсутствия, так и положительных эффектов сохранения должного уровня физической активности. Безусловно, полезным являются сведения об оптимальных вариантах физической нагрузки для беременных (ходьба, плавание, фитнес, пилатес, фитбол и йога для беременных, горизонтальный велотренажер) с указанием оптимальной кратности, интенсивности занятий, гигиенических требований к условиям их проведения. Обязательной для будущих матерей является информация о тех видах физической нагрузки, которые противопоказаны во время беременности. Также мы сочли необходимым информировать беременных о том, какие варианты общих заболеваний, акушерско-гинекологической патологии в настоящее время и в анамнезе у женщины могут явиться поводом для ограничения двигательной активности или даже ее полного запрета. Далее приведен вариант несложной самодиагностики «физиологичности» применения тех или иных вариантов физической нагрузки на основании расчета частоты пульса.

В предложенном информационном буклете также изложены рекомендации по особенностям физических упражнений для женщин с физиологическим течением беременности в зависимости от ее триместра и общие принципы их применения. И, наконец, ниже приведен комплекс специальных упражнений для беременных для регулярного выполнения.

Безусловно, важнейшим для профилактики заболеваний пародонта и стоматологических заболеваний в целом является рациональное питание и правильное проведение гигиены полости рта. Поэтому в «Памятке» есть информация о рекомендованных суточных дозах витаминов, употребления микро– и макроэлементов для беременных и женщин в период лактации. Далее в «Памятке» следует блок для индивидуальных рекомендаций по проведению гигиены полости рта, выбору средств и предметов профилактики заболеваний полости рта (заполняется врачом-стоматологом).

И завершается «Памятка» страницами, на которых врачом-стоматологом будет отражаться статус полости рта беременной по основным показателям – состояние твердых тканей зубов, десен, уровень гигиены в разные сроки наблюдений. Также врач будет иметь возможность вписать рекомендации и дату следующего обязательного посещения стоматолога (рис. 1). «Памятка» выдается пациентам на руки и храниться дома.

Осмотр полости рта до 9-10 недели беременности																
Жалобы со стороны зубов _____																

Формула зубов	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
Сумма пораженных зубов – индекс КПУ = _____																
Жалобы со стороны десен и мягких тканей полости рта _____																

Качество чистки зубов – индекс ГИ = _____																
Степень воспаления десен – проба Писарева-Шиллера – _____																
Рекомендации врача _____																

Дата следующего осмотра: _____																
_____ 20__ года Подпись врача _____																

Рис. 1. Информация о состоянии полости рта беременной в разные сроки наблюдения

«Памятка будущей матери» создана в рамках сотрудничества между ведущими стоматологами и акушерами-гинекологами Харьковского национального медицинского университета при согласовании с акушерско-гинекологической службой одного из районов г. Харькова. Данный информацион-



ный буклет призван способствовать реализации намеченных направлений совместной деятельности по усовершенствованию профилактики основных стоматологических заболеваний, в частности, заболеваний тканей пародонта.

Следует отметить, что буквально при ближайшем (после выдачи «Памятки») визите к акушеру-гинекологу у каждой женщины появились вопросы по материалу, прочитанному в буклете, и желание подробнее их обсудить. Данный факт говорит в пользу правильности выбранного пути повышения мотивации беременных женщин к сохранению не только своего стоматологического здоровья, но и здоровья будущего ребенка.

Выводы:

1. Необходимо усилить акцент на первичной профилактике заболеваний тканей пародонта у детей в антенатальном периоде.

2. Назрела необходимость активно мотивировать беременных к осознанному пониманию важности профилактики заболеваний пародонта у их будущих детей путем поддержания активного двигательного режима самих женщин.

3. Нужно усилить акцент на обязательном «командном подходе» и преемственности по вопросам профилактической работы среди беременных женщин между стоматологами и акушерами-гинекологами.

4. Варианты информационных буклетов для беременных являются перспективным направлением профилактики стоматологических заболеваний не только будущих матерей, но и их детей.

Литература

1. Антонова Л.К. Влияние гипокинезии на состояние здоровья девочек-подростков // Рос. мед. журн. – 2003. – № 3. – С.35-37.
2. Григорян А.С., Грудянов А.И., Рабухипа Н. А. и др. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение. – М.: Мед. Информац. Агентство. – 2004. – 320 с.
3. Губина-Вакулик Г.И., Слинько Ю.А., Соколова И.И., Колоусова Н.Г. Морфологические особенности поднижнечелюстной слюнной железы крыс при экспериментальной гипокинезии их матерей / Світ медицини та біології. – 2013. – № 2. – С.26-28.
4. Качелаева Ю.В., Тахаутдинов Р.Р. Гиподинамия и здоровье человека // В мире научных открытий. – 2010. – № 4-14. – С. 26-27.
5. Лобанов С.А., Емелева Т.Ф., Данилов А.В. и др. Гиподинамия как стрессовый фактор // Медицинский вестник Башкортостана. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 72-74.
6. Нагорна А.М. Соціально-економічні детермінанти здоров'я населення України // Журн. АМН України. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 325-345.
7. Пародонтит / Под ред. проф. Л.А.Дмитриевой. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 504 с.
8. Попов О.Г., Попов Д.О. Структурно-функціональні зміни органів травної системи при гіпокінезії // Тези науково-практ. конф. з міжнародною участю "Від фундаментальних досліджень до прогресу в медицині" (17-18 січня 2005р., м. Харків) – Харків, 2005. – С. 49.
9. Родіонова Н.В. Цитологічні механізми перебудов у кістках при гіпокінезії та мікрогравітації. – К.: Наукова думка, 2006. – 340 с.
10. Слинько Ю.А., Губина-Вакулик Г.И., Соколова И.И., Рябоконт Е.Н. Влияние двигательной активности беременной особи на гистологические особенности периодонтальной связки зубов потомства // Український медичний альманах. – 2013. – № 3 (додаток). – С. 132-135.
11. Слинько Ю.О., Соколова И.И., Рябоконт Е.М., Абрамова Л.П. Деякі показники метаболізму щурів, матері яких перебували у стані гіпокінезії під час виношування // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип.1, том 1 (98). – С. 146-150
12. Тизул А.Я. Болезни человека, обусловленные дефицитом двигательной активности. – М.: Сов.спорт, 2001. – 246 с.
13. Ушаков И.Б. Резистентность организма к экстремальным факторам: физиологические основы, регуляция, прогнозирование / И.Б. Ушаков, А.С. Штемберг // Успехи физиологических наук. – 2011. – Т. 42, № 3. – С. 26-45.
14. Deogenov V.A., Zorbas Y.G., Kakuris K.K., Federenko Y.F. The impact of physical exercise on calcium balance in healthy subjects during prolonged hypokinesia // Nutrition. – 2009. – Vol. 25 (10). – P. 1029-1034.
15. Ertunc M., Atalay A., Yildirim M., Onur R. Exercise and suspension hypokinesia-induced alterations in mechanical properties of rat fast and slow-twitch skeletal muscles // Acta Physiol Hung. – 2010. – Vol. 97 (3). – P. 316-325.
16. Habek D., Kovačević M. Adverse pregnancy outcomes and long-term morbidity after early fetal hypokinesia in maternal smoking pregnancies // Arch Gynecol Obstet. – 2011. – Vol. 283 (3). – P. 491-495.
17. Morukov B.V., Izlykova I.V., Labetskaja O.I. et al. The red blood system in men during long-term head-down bed rest // Aviakosmicheskaja i Ekologicheskaja Meditsina. – 2005. – № 39 (6). – P. 17-22.
18. Physical activity and health in Europe: evidence for action / Edited by Nick Cavill, Sonja Kahlmeier and Francesca Racioppi // WHO Regional Office for Europe, Copenhagen: Denmark. – 2006. – 55 p.
19. Reederker N., Van Der Mast R.C., Giltay E.J. et al. Hypokinesia in Huntington's disease co-occurs with cognitive and global dysfunctioning // Mov. Disord. – 2010. – Vol. 25 (11). – P. 161-168.



WAYS TO IMPROVE THE PRIMARY PREVENTION OF PERIODONTAL DISEASES

Y.A. SLINKO
I.A. TUCHKINA
I.I. SOKOLOVA
E.N. RIABOKON

*Kharkiv National
Medical Universiti,
Ukraine*

e-mail: implant.eco@gmail.com

The article states a vision of new approaches to primary prevention of periodontal tissues diseases of pregnant women. We have focused on the motivation and responsibility increasing to save the mother's health, including dental, her own health and the child's. The information about the need to maintain an active motoring during pregnancy was introduced. Implementation of the proposed options for primary prevention of periodontal diseases is possible to obtain in dental offices, and in antenatal clinics.

Keywords: periodontal diseases, primary prevention, motivation, hypokinesia, and pregnancy.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.33/34-002.2-018.2:582.2731-074

УРОВЕНЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ АЛЬФА И АКТИВНОСТЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КАРРАГЕНАН-ИНДУЦИРОВАННОМ ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТЕ

В.И. ЖУКОВ
А.С. ТКАЧЕНКО

*Харьковский национальный
медицинский университет*

e-mail: antontkachenko@mail.ru

В эксперименте на крысах изучено содержание уровня ФНО- α , активность матриксной маталлопротеиназы-2 (ММР-2) в сыворотке крови крыс с хроническим каррагенан-индуцированным гастроэнтероколитом. Установлено, что данное заболевание сопровождается повышением уровня ФНО- α и активацией ММР-2. Обнаружена однонаправленность повышения уровня ФНО- α и активности ММР-2 на ранних стадиях хронизации воспаления.

Ключевые слова: гастроэнтероколит, каррагенан, ФНО- α , ММР-2.

Введение. В последние годы воспалительные заболевания кишечника привлекают внимание к себе внимание в силу нарастающей распространенности, сохраняющейся высокой частоты хирургических вмешательств, и, следовательно, серьезной медико-социальной значимости. По прогнозам экспертов ВОЗ в XXI веке патология системы пищеварения, наравне с сердечно-сосудистой патологией, в структуре заболеваемости населения будет занимать одно из ведущих мест. Уже сегодня в Украине заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по распространенности среди всех заболеваний занимают 3-е место (9,3%), а в структуре заболеваемости – 7-е (4,2%). С каждым годом отмечается четкая тенденция к увеличению этих показателей [1]. При этом в структуре заболеваемости населения за последние годы намечается увеличение случаев возникновения хронических воспалительных заболеваний кишечника [2-4]. Стало ясно, что характерные особенности диеты могут рассматриваться в качестве возможного источника развития воспалительных заболеваний кишечника. В связи с этим в настоящее время интенсивные усилия направлены на изучение вклада различных специфических компонентов питания [5, 6]. Особое внимание уделяется изучению роли различных пищевых добавок в развитие воспалительных заболеваний ЖКТ, которые могут провоцировать развитие патологических состояний. В обширном ряду всевозможных пищевых добавок, наше внимание привлекла пищевая добавка Е407, известная как каррагенан. Влияние каррагенана как на организм человека в целом, так и на состояние ЖКТ в частности изучается уже на протяжении последних 50 лет. Каррагенаны представляют собой сульфатированные полисахариды красных водорослей, в основе химической структуры которых находится дисахаридное повторяющееся звено, состоящее из остатков D-галактозы, соединенных регулярно чередующимися бета-1,4- и альфа-1,3-гликозидными связями (Rhodophyceae) [7]. В патологической физиологии каррагенан используют для моделирования перитонита, плеврита, артрита и каррагенан-индуцированного отека лап у крыс, при этом введение происходит путем инъекции [8, 9]. Известна также модель язвенно-некротического каррагенан-индуцированного гастроэнтероколита (ГЭК), который развивается при добавлении 2% раствора лямбда-каррагенана в питьевую воду [10]. В Харьковском национальном медицинском университете на базе модели язвенно-некротического каррагенан-индуцированного гастроэнтероколита разработана модель хронического каррагенанового гастроэнтероколита средней степени тяжести, без язвенно-некротического процесса, путем использования более низких доз каррагенана (Патент на изобретение № 97322 от 25.01.12 «Спосіб моделювання хронічного гастроентероколіту»), что позволяет изу-



чать особенности каррагенанового воспаления в кишечнике. Механизмы развития данного заболевания изучены недостаточно.

Некоторые авторы считают, что фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α) является центральным фактором, повреждающим эпителий кишечника при воспалительных процессах. В частности, важность ФНО-α очевидна в инициации воспаления при болезни Крона и язвенном колите. [11, 12]. Поэтому интерес представляет изучение содержания ФНО-α при каррагенан-индуцированном ГЭКе и его возможная роль в патогенезе данного заболевания. Также наше внимание было сфокусировано на особенности ответа внеклеточного матрикса на хроническое каррагенановое воспаление и возможную роль матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) в ремоделировании внеклеточного матрикса, так как влияние каррагенана на активность металлопротеиназ и связь между уровнем ФНО-α и активностью ММП-2 изучены недостаточно.

Целью работы явилось изучение уровня ФНО-α и активности ММП-2 в сыворотке крови крыс с экспериментальным хроническим гастроэнтероколитом.

Материалы и методы. Эксперимент проводили на половозрелых крысах-самках линии Вистар, которые содержались в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на 3 группы. Первая группа состояла из животных, принимавших пищевую добавку каррагенан в течение 2 недель. Вторая группа включала в себя крыс, которые употребляли каррагенан в течение 4 недель. Контрольная группа состояла из интактных здоровых животных. Моделирование заболевания осуществлялось путем свободного доступа экспериментальных животных к 1% раствору каррагенана в питьевой воде. Установлено с помощью биохимических и морфологических методов исследования (Патент на изобретение № 97322 от 25.01.12 «Спосіб моделювання хронічного гастроентероколіту»), что развитие ГЭКа начинается через 2 недели с момента начала приема раствора и прогрессирует в дальнейшем. Содержание животных и манипуляции над ними проводили в соответствии с положениями Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Уровень ФНО-α определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов фирмы «Вектор БЕСТ» (Новосибирск, Российская Федерация). Активность ММП-2 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов фирмы «Quantikine» (Миннеаполис, США). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программы GraphPad Prism 5. Для выявления различий между независимыми группами нормально распределенных величин использовали t-критерий Стьюдента-Фишера; различия между группами считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При развитии хронического каррагенан-индуцированного воспаления кишечника уровень ФНО-α в крови экспериментальных животных повышается в 5,7 раз через две недели после начала приема данной пищевой добавки, а через 4 недели – в 7,1 раза по сравнению с аналогичным показателем у крыс группы контроля (табл. 1). Следовательно, прогрессирование заболевания, сопровождается медленным нарастанием уровня ФНО-α, играющего важную роль в хронизации каррагенанового воспаления. Механизмы ФНО-зависимой инициации и амплификации воспаления в кишечнике являются комплексными и до сих пор изучены недостаточно. В частности, доминирующая роль ФНО-α может быть обусловлена развитием нерегулируемой реакции на люминальные антигены и бактерии-комменсалы [13], что приводит к развитию разрушительного воспалительного ответа в слизистой оболочке кишечника. ФНО-индуцированная потеря энтероцитов может приводить к повышенной проницаемости эпителия и ускоренного тока люминальных антигенов. Вдобавок к этим прямым эффектам на целостность эпителиального барьера, ФНО-α действует косвенно, индуцируя процессы, активирующие воспалительные процессы в собственной пластинке кишечника. Каррагенин-индуцированное хроническое воспаление кишечника может быть обусловлено повышением проницаемости слизистой оболочки для люминальных антигенов, которые не могут элиминироваться клетками иммунной системы с достаточной эффективностью [13].

Таблица 1

Показатели уровня ФНО-α в сыворотке крови экспериментальных животных

Группы животных	ФНО-α (пг/мл)
Контрольная (n=10)	4,135±0,7041
Гастроэнтероколит 2 недели (n=10)	23,55±3,661 p<0,001
Гастроэнтероколит 4 недели (n=10)	29,47±5,235 p<0,001

Эффекты ФНО-α при каррагенановом воспалении могут быть также опосредованы активацией матричных металлопротеиназ. ФНО-α является мощным индуктором матричных металлопротеиназ в



стромальных клетках собственной пластинке кишечника, что было показано на культуре фетальных клеток кишечника Lionetti с соавторами [14]. MMP-2, также известная как желатиназа А или коллагеназа IV типа, является наиболее экспрессируемой матричной металлопротеиназой, встречающаяся практически во всех тканях и клетках, хотя MMP-2 все-таки более известна как фермент принимающий участие в деградации внеклеточного матрикса.

Таблица 2

Показатели функции эндотелия кишечника экспериментальных животных

Группы животных	MMP-2 (нг/мл)
Контрольная (n=10)	7,287±0,2101
Гастроэнтероколит 2 недели (n=10)	22,81±1,212 p<0,0001
Гастроэнтероколит 4 недели (n=10)	11,43±0,3252 p<0,0001

При хроническом каррагенан-индуцированном ГЭКе наблюдается повышение активности MMP-2 в сыворотке крови через 2 недели после начала приема пищевой добавки в три раза. Дальнейшее прогрессирование заболевания сопровождается снижением активности MMP-2, однако активность фермента все равно в 1,5 раза повышена по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

MMP-2 разрушает коллаген IV типа, являющийся основным компонентом базальных мембран [15]. Обнаруженное нами истончение базальной мембраны и исчезновение ее в некоторых участках при морфологическом исследовании препаратов тонкого кишечника может быть обусловлено активацией MMP-2. MMP-2 экспрессируется в основном в мезенхимальных клетках (преимущественно фибробласты) во время развития тканевой регенерации. ФНО- α стимулирует секрецию MMP-2, что позволяет предположить важную роль данного цитокина в ремоделировании внеклеточного матрикса при хронических воспалительных процессах [16]. ФНО- α активирует экспрессию ядерного фактора транскрипции NF- κ B фактор. Активация NF- κ B необходима для индукции экспрессии MT1-MMP (матриксная металлопротеиназа мембранного типа) в фибробластах, которая в свою очередь принимает участие в активации про-MMP-2 [16]. ФНО-индуцируемая продукция MMP-2 приводит, таким образом, к ускорению деградации и ремоделированию внеклеточного матрикса.

Выводы:

1. Увеличение уровня ФНО- α при развитии хронического каррагенан-индуцированного гастроэнтероколита свидетельствует о его значительной роли в механизмах патогенетического процесса.
2. Механизм ФНО-зависимой инициации и амплификации воспаления в кишечнике является комплексным, в частности установленное нами повышение активности MMP-2, имеющим односторонний характер с изменениями уровня ФНО- α на ранней стадии хронизации интестинального воспаления, свидетельствует о влиянии ФНО- α на ответ внеклеточного матрикса при хроническом воспалении.
3. Увеличение активности MMP-2 на начальных стадиях каррагенан-индуцированного гастроэнтероколита и снижение в более поздние сроки свидетельствует об участии данного фермента в ремоделировании внеклеточного матрикса.

Литература

1. Ткач, С.М. Настоящее и будущее гастроэнтерологии / С.М. Ткач // Здоров'я України. – 2008. – С. 33-34.
2. Загорский, С.Э. Хронические воспалительные заболевания у детей и подростков (современный подход) / С.Э. Загорский, Л.М. Беляева // Минск: БелМАПО. – 2007. – С. 4-28.
3. Ekbohm A. The epidemiology of IBD / A. Ekbohm // Inflamm. Bowel. Dis. – 2004. – Vol. 10 (Suppl. 1). – P. 32-43.
4. Насыхова, Ю.А. Молекулярно-генетические аспекты развития воспалительных заболеваний кишечника: болезни Крона и язвенного колита / Ю.А. Насыхова // Автореф. дис. канд. мед. наук Ю.А. Насыхова – Санкт-Петербург – 2012. – 18 с.
5. Ries L.A.G. SEER Cancer Statistics Review 1973-1996. Bethesda / L.A.G. Ries, C.L. Kosary, B.F. Hankey // National Cancer Institute. – 1999. – 60 p.
6. Schottenfeld D. Cancers of the large intestine / D. Schottenfeld, S.J. Winawer // Cancer Epidemiology and Prevention 2nd ed. New York:Oxford University Press. – 1996. – P. 813-840.
7. Соколова, Е. В. Изучение in vitro и ex vivo антиоксидантной активности каррагинанов – сульфатированных полисахаридов красных водорослей / Е.В. Соколова, А.О. Барабанова, В.А.Хоменко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150. – № 10. – С. 398-401.
8. Nicklin S. Effect of orally administered foodgrade carrageenans on antibody-mediated and cellmediated immunity in the inbred rat / Nicklin S., Miller K. // Food. Chem. Toxicol. – 1984. – Vol. 22. – P. 615-621.



9. Di Rosa M. Review: Biological properties of carrageenan / Di Rosa M. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1972. – Vol. 24. – P. 89-102.
10. Pricolo V.E. Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production / V.E. Pricolo, S.M. Madhere, S.D. Finkelstein // *J. Surg. Res.* – 1996. – Vol. 66, № 1. – P. 6-11.
11. Neurath M.F. Predominant pathogenic role of tumor necrosis factor in experimental colitis in mice / Neurath M.F., Fuss I., Pasparakis M., Alexopoulou L. [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 1997. – Vol. 27. – P. 1743-1750.
12. Ricart E. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients / Ricart E., Panaccione R., Loftus E.V. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 722-728.
13. Corazza N.S. Nonlymphocyte-derived tumor necrosis factor is required for induction of colitis in recombination activating gene (RAG)2^{-/-} mice upon transfer of CD4⁺CD45RB^{hi} T cells / Corazza N.S., Eichenberger, H.P. Eugster, C. Mueller // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 190. – P. 1479-1492.
14. Lionetti P. T-cell activation can induce either mucosal destruction or adaptation in cultured human fetal small intestine / Lionetti P, Breese E, Braegger C.P. [et al.] // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 105. – P. 373-381.
15. C. B. Basbaum. Focalized proteolysis: spatial and temporal regulation of extracellular matrix degradation at the cell surface / C. B. Basbaum, Z. Werb // *Cell Biol.* – 1996. – Vol. 8. – P. 731.
16. Han Y.P. TNF-alpha stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF-(kappa)B mediated induction of MT1-MMP / Han Y.P., Tuan T.L., Wu H. [et al.] // *J. Cell Sci.* – 2001. – Vol. 114. – P. 131-139.

LEVEL OF TNF- α AND ACTIVITY OF MMP-2 IN CHRONIC CARRAGEENAN-INDUCED GASTROENTEROCOLITIS

V. ZHUKOV
A. TKACHENKO

*Kharkiv National
Medical University*

e-mail: antontkachenko@mail.ru

The level of TNF- α and activity of MMP-2 were investigated in blood serum of rats with chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis. It was found that this disease was accompanied by increased level of TNF- α and activation of MMP-2. Unidirectional increase of TNF- α concentration and MMP-2 activity was observed in the earlier stages of chronic inflammation.

Keywords: gastroenterocolitis, carrageenan, TNF- α , MMP-2.



УДК 615.32.454.12

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМБИНАЦИИ БУФЕРНОГО КОМПЛЕКСА С РАСТИТЕЛЬНЫМ ЭКСТРАКТОМ НА ОБМЕН КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т.И. ЕРМОЛЕНКО

*Национальный
фармацевтический
университет
г. Харьков, Украина*

e-mail: ermolenko_tamara@mail.ru

В эксперименте на неполовозрелых крысах линии Vistar массой 40050 г изучено влияние флоросукцина на кальциево-фосфорный гомеостаз при экспериментальной острой почечной недостаточности, флоросукцин вводили в двух дозах: 2,0 мл/кг – эффективная доза, установленная в предыдущих исследованиях на половозрелых крысах; 3,2 мл/кг – доза с учетом дозис-фактора, соответствующего возрасту ребенка. Доказано, что действие препарата направлено на восстановление выведения кальция и фосфора мочой. При этом, более эффективно флоросукцин проявлял свои фармакологические свойства в дозе 2,0 мл/кг и имел значительные достоверные преимущества перед препаратом сравнения канефрон Н.

Ключевые слова: флоросукцин, кальциево-фосфорный гомеостаз, уролитиаз, экспериментальная почечная недостаточность, препарат-сравнения канефрон Н.

Введение. Во многих странах, в том числе и в Украине наблюдается тенденция роста заболеваемости мочекаменной болезнью, которая по прогнозам ученых будет иметь дальнейшую тенденцию к росту в связи произошедшими изменениями характера и качества питания людей (употребление в пищу стабилизаторов, консервантов, красителей, преобладание продуктов содержащих белок, повышенное потребление поваренной соли, низкое суточное потребление жидкости и т.д.). Увеличение числа экологических и социальных факторов, оказывающих как прямое, так и косвенное влияние на организм человека также способствует значительной распространенности данной патологии.

Актуальность проблемы уролитиаза обусловлена тем, что в среднем (60% случаев) болезнь диагностируется у лиц наиболее трудоспособного возраста 20–55 лет. Важно отметить, что за последнее время отмечается прогрессивный рост заболеваемости мочекаменной болезнью среди детей. Проведенные исследования (Черепанова Е.В., 2008) позволили выделить факторы риска развития мочекаменной болезни в детской возрастной группе:

– наличие в анамнезе у ближайших родственников факторов риска развития уролитиаза, урологических заболеваний, особенно мочекаменной болезни, сопровождающихся метаболическими нарушениями камнеобразующих веществ – 68,5% наблюдений;

– наличие аномалий мочевыделительной системы у ребенка – 21, % наблюдений;

– проживание семьи в экологически неблагоприятных условиях – 88,5 % наблюдений;

– наличие у родителей вредных привычек (курение, потребление алкоголя) – 16,6% наблюдений;

– особенности течения беременности у матери – отягощенная беременность – на фоне токсикоза (82,7% наблюдений), прием противовирусных и антибактериальных препаратов (16,6% наблюдений) [11].

Повышенное выделение почками продуктов нарушенного обмена в виде кристаллов или конгломератов приводит к повреждению внутриклеточных структур эпителиальных клеток почечных канальцев, что ведет к нарушению их функции – реабсорбции и секреции. Выраженная кристаллурия часто приводит к образованию конкрементов.

Подобные наблюдения могут быть связаны с наличием в моче веществ – гликопротеидов, обладающих способностью модулировать процесс образования конкрементов. Эти вещества экскретируются в мочу клетками тубулярного эпителия и способны ускорять или ингибировать процессы нуклеации, роста и агрегации кристаллов. Влияние макромолекул на процесс камнеобразования довольно сложный и в настоящее время активно изучается.

Консервативная терапия уролитиаза, дисметаболических нефропатий должна быть направлена на устранение этиологических факторов и явлений обструкции тока мочи. В комплекс лечебных мероприятий включают препараты, относящиеся к разным фармакотерапевтическим группам. Так, консервативная терапия уролитиаза включает использование препаратов, способствующих нормализации рН мочи, растворению конкрементов, противовоспалительные, антимикробные и обезболивающие лекарственные препараты. При этом широко используются фитопрепараты [9].

Лекарственные растения содержат большое количество биологически активных веществ. Спектр биологической активности лекарственных растений определяется наличием достаточного числа веществ разных химических классов и групп, которые в том или ином количестве присутствуют практически в каждом лекарственном растении (эфирные масла, флавоноиды, полифенолы, полисахариды и пр.) [10].

Биологически активные вещества лекарственных растений обладают диуретическим, спазмолитическим, антимикробным, мембраностабилизирующим, нефропротекторным и другими видами действия. Так, в комплексной терапии заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей широко применяются препараты канефрон Н, хофитол, леспенефрил и др.

Кроме того, биологически активные вещества лекарственных растений способствуют снижению протеинурии, нормализуют азотистый обмен. При этом, зачастую, несмотря на диуретический эффект растительных препаратов, они обладают способностью восстанавливать ионный баланс.

Таким образом, препараты для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей должны обладать следующими видами действия: нормализовать белковый, азотистый и электролитный обмен, поддерживать рН мочи в пределах физиологических значений, восстанавливать клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию, а так же проявлять спазмолитическую и диуретическую активности. Уменьшая при этом обструкцию мочевых путей и способствуя выведению из организма продуктов распада [4, 5].

Цель работы. Изучить влияние нового оригинального препарата фларосукцин («Борщаговский ХФЗ», Киев), содержащий в своем составе сукцинатный буферный комплекс и суммарный растительный экстракт на электролитный обмен у неполовозрелых животных при экспериментальной почечной недостаточности.

Материалы и методы исследования. Ранее нами было изучено и установлено, что флороял выражало выраженное действие, нормализовал функциональное состояние почек в эксперименте на половозрелых крысах. Представляло интерес так же исследовать его влияние на течение экспериментальной почечной недостаточности у неполовозрелых животных [2, 3].

В качестве препарата сравнения использовали препарат канефрон Н в форме раствора (Vionica, Германия) широко применяемый в детской нефрологии.

Использование животных в научно-исследовательских целях предусматривает гуманное отношение к животным (Закон Украины «О защите животных от жестокого обращения», 2006 г.; Европейская конвенция о защите позвоночных животных, которые используются в исследовательских и других научных целях, Страсбург, 1986 г.) [1]. Все исследования проводились в соответствии с современными научными стандартами, где были предусмотрены все этические аспекты по гуманному отношению к животным в научных исследованиях (протокол Комитета по Биоэтике Национального фармацевтического университета № 11 от 16.11.2011 г.).

Экспериментальные исследования проводились на неполовозрелых белых крысах линии Vistar, обоего пола, возрастом от 0,5 до 1 месяца, что соответствует возрасту детей 2–7 лет, массой 40–50 г. Животные имели свободный доступ к воде и находились на стандартном рационе.

Экспериментальную почечную недостаточность моделировали путем однократного внутримышечного введения 50 % раствора глицерина в дозе 10 мл/кг («глицероловая» модель острой почечной недостаточности). Данные литературы свидетельствуют, что однократное внутримышечное введение животным глицерина в указанной дозе вызывает олигоурию, снижение скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, развитие азотемии. Эти нарушения связаны с развитием ишемии коркового слоя почек, набуханием эпителия извитых канальцев, нарушением их функции [6, 7].

Фларосукцин вводили неполовозрелым животным в двух дозировках: 2,0 мл/кг – эффективная доза установленная в предыдущих исследованиях на половозрелых крысах; 3,2 мл/кг – доза с учетом дозис-фактора, соответствующего возрасту ребенка.

Препарат сравнения канефрон Н вводили животным в дозе 1,0 мл/кг. Доза препарата сравнения определена согласно инструкции для его медицинского применения с учетом коэффициента видовой чувствительности по Ю. Р. Рыболовлеву [8].

Животные были распределены на 5 групп (n=8): 1 – интактные животные; 2 – контроль патологии (внутримышечное введение 50 % раствора глицерина); 3 – патология + фларосукцин в дозе 2,0 мл/кг; 4 – патология + фларосукцин в дозе 3,2 мл/кг; 5 – патология + канефрон Н в дозе 1,0 мл/кг.

Влияние изучаемого препарата на кальциево-фосфорный гомеостаз исследовали по содержанию в крови и суточной моче кальция и фосфора, с помощью стандартных наборов «Фелисит-Диагностика» (Украина).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Изменения считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Известно, что почки играют ключевую роль в метаболизме кальция. Почечная недостаточность характеризуется понижением скорости гломерулярной фильтрации и объема фильтруемой жидкости, в связи с этим нарушается экскреция кальция почками

Обмен кальция и фосфора взаимосвязаны. Повышенное поступление кальция с пищей сопровождается снижением экскреции фосфора с мочой. Повышение концентрации фосфора в крови, по видимому, связано с эффектом гиперкальцемии, способствующей высвобождению внутриклеточного фосфора в кровоток. В то же время, гиперкальцемия может оказывать непосредственный эффект на почки, усиливая тубулярную реабсорбцию фосфора независимо от паратгормона. Восстановление физиологического уровня кальция в крови больных с гипопаратиреоидизмом ведет к увеличению экскреции фосфора с мочой. В эксперименте значительное поступление фосфора у животных после паратиреоидэктомии индуцирует снижение тубулярной реабсорбции фосфора, что связано с сопутствующим снижением концентрации кальция в крови. Поэтому поддержание постоянного уровня кальция может скомпенсировать нарушения реабсорбции фосфора. Повышенный катаболизм с усилением деструкции тканей и метаболический ацидоз ассоциируются с гипофосфатурией, что характерно для почечной недостаточности.

Таким образом, развитие почечной недостаточности характеризуется изменениями содержания в крови и моче, как кальция, так и фосфора. Поэтому представляло интерес изучить влияние препарата Фларосукцин на баланс кальция и фосфора при экспериментальной почечной недостаточности у неполовозрелых животных.

В ходе проведенного исследования было установлено (рис. 1), что однократное внутримышечное введение 50 % раствора глицерина приводило к недостоверному снижению кальция в крови на 14,5 % и повышению фосфора на 4,8 % в группе контроля патологии, относительно интактных животных. Введение фларосукцина в дозе 2,0 мл/кг на фоне развития патологии способствовало поддержанию концентрации кальция и фосфора в крови на уровне значений интактной группы, а введение фларосукцина в дозе 3,2 мг/кг и препарата сравнения так же поддерживало содержание кальция в крови но на 7,4 % ниже, чем у интактных животных. В то же время концентрация фосфора отмечалась на уровне интактных значений.

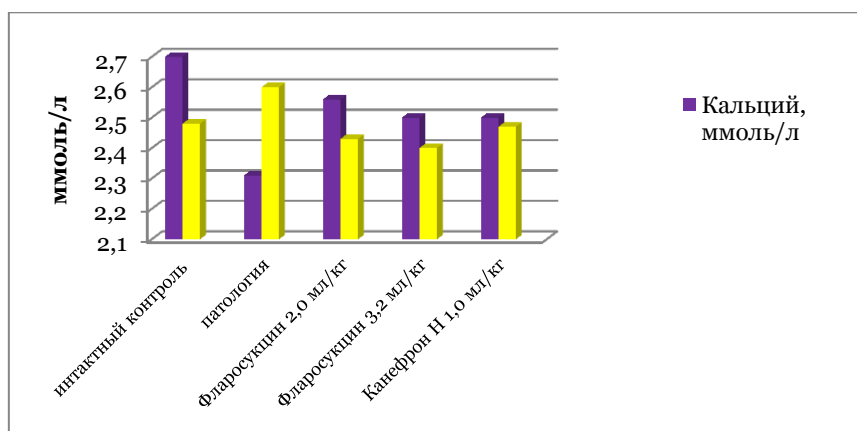


Рис. 1. Содержание кальция и фосфора в крови неполовозрелых крыс при ЭПН

Данные, представленные на рис. 2, свидетельствуют о снижении суточной экскреции кальция и фосфора в группе патологии. Содержание кальция в моче неполовозрелых крыс в данной группе снижалось в сравнении с интактным контролем в 1,8 раза, а фосфора в 2,2 раза, т. е. развитие экспериментальной почечной недостаточности сопровождалось гипокальциурией и гипофосфатурией. Изучаемый препарат Фларосукцин в дозе 2,0 мл/кг на фоне развития патологии достоверно нормализовал экскрецию кальция и фосфора до уровня интактных животных.

Введение исследуемого препарата в дозе 3,2 мл/кг приводило к более интенсивному выведению кальция и фосфора с мочой (на 22% и 24% соответственно) выше, чем в группе интактного контроля. Препарат сравнения Канефрон Н, в отличие от фларосукцина, достоверно не повышал экскрецию кальция и фосфора с мочой на фоне развития экспериментальной почечной недостаточности. К 14 суткам эксперимента уровень кальция в моче данной группы в 1,8 раза, а фосфора в 2,4 раза был ниже, чем у интактного контроля.

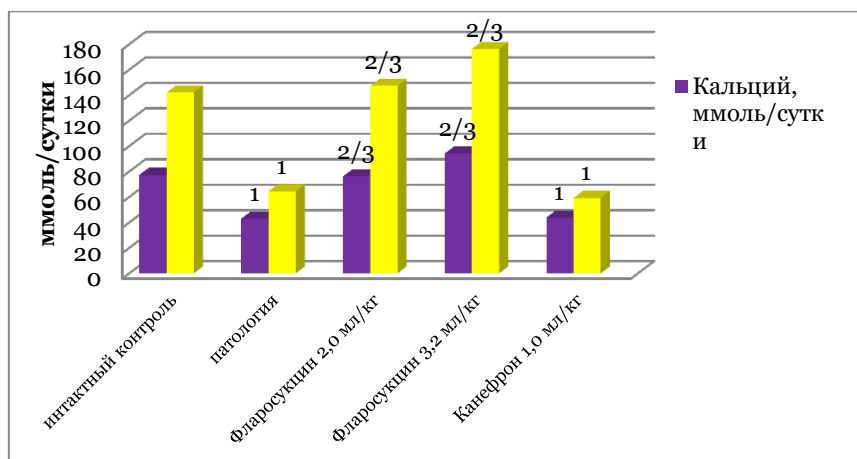


Рис. 2. Экскреция кальция и фосфора у неполовозрелых крыс при ЭПН

Таким образом, действие изучаемого препарата направлено на нормализацию электролитного гомеостаза. Возможно, более выраженное влияние изучаемого препарата, направленное на восстановление уровней кальция и фосфора в моче неполовозрелых животных при экспериментальной почечной недостаточности реализуется за счет диуретического действия. Которое реализуется входящим в препарат суммарным растительным экстрактом из астрагала серпоплодного, листьев березы и цветов липы., т. к. известно, что диуретики повышают экскрецию кальция и фосфора.

Выводы:

1. При экспериментальной «глицероловой» острой почечной недостаточности наблюдается гипокальциурия и гопофосфатурия.
2. Фларосукцин оказывает положительное влияние на кальциево-фосфорный гомеостаз при экспериментальной почечной недостаточности, проявляет выраженное защитное действие.
3. Более выраженным эффектом обладает препарат фларосукцин в дозе 2,0 мл/кг, достоверно превышая действие препарата сравнения.

Литература

1. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А.В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 528 с.
2. Ермоленко Т.І. Дослідження впливу препарату „Фларосукцин” на фільтраційно-реабсорбційну функцію нирок в умовах розвитку експериментальної ниркової недостатності / Т. І. Ермоленко // Український журнал клінічної і лабораторної медицини. – 2012. – Т. 7, № 4. – С.90-93.
3. Ермоленко Т.І. Дослідження впливу препарату „Фларосукцин” на електролітний обмін при експериментальній нирковій недостатності у щурів / Т.І. Ермоленко, І.А. Зупанець, І.А. Отрішко // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 44-46.
4. Медико-санітарна допомога хворим дітям нефрологічного профілю / В.В. Безруков, Ю.М. Нечитайло, Т.О. Безрук та ін // Современная педиатрия. – 2011. – № 6 (40). – С. 171-173.
5. Междисциплинарный подход к ведению детей с обструктивными уропатиями как основа профилактики прогрессирования хронической болезни почек / Г.А. Маковецкая, С.С. Терехин, З.Б. Данилова и др. // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 55-59.
6. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: методичні рекомендації ДФЦ МОЗ України / С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець та ін. – К., 2009. – 47 с.
7. Методические подходы к изучению функций почек в эксперименте на животных / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 52-62.
8. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – № 6. – С. 1513-1516.
9. Рычкова С.В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике / С.В. Рычкова // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 11-15.
10. Чекман І. С. Фітотерапія: експериментально-клінічний аспект / І.С. Чекман // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 1. – С. 11-14.
11. Черепанова Е. В. Метафилактика мочекаменной болезни в амбулаторных условиях / Е.В. Черепанова, Н.К. Дзеранов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 3. – С. 33-39.



THE RESEARCH OF INFLUENCE OF THE COMBINATION COMPLEX BUFFER WITH THE PLANT EXTRACT TO THE CALCIUM AND PHOSPHORUS METABOLISM ON IMMATURE RATS IN EXPERIMENT

T.I. ERMOLENKO

*National University of Pharmacy,
Kharkov, Ukraine*

e-mail: ermolenko_tamara@mail.ru

Flarosukcin influence on calcium and phosphorus homeostasis in experimental acute renal failure was studied in experimental Vistar immature rats weighing 40–50 g. Flarosukcin was administered in two doses: 2.0 ml/kg – effective dose determined in previous studies in cyclic rats, 3.2 ml/kg – dose considering a dose factor corresponding to the age. The drug is proved to be focused upon the recovery of calcium and phosphorus excretion with urine. Flarosukcin contributed to the physiological growth of animal body weight and preserved kidney mass index. Thus, Flarosukcin demonstrated more effective pharmacological properties in a dose of 2.0 ml/kg and had considerable advantages over comparator Canefron N.

Keywords: Flarosukcin, calcium and phosphorus homeostasis, urolithiasis, experimental renal failure, comparator Canefron N.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ

УДК 316.014

СОЦИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОГО ЭЙДЖИЗМА В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ¹

С.Г. ГОРЕЛИК¹
Л.В. КОЛПИНА¹
Е.В. РЕУТОВ³

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: gorelik@bsu.edu.ru

В статье изложены данные авторского социологического исследования, характеризующие эйджизм в отношении лиц старших возрастных групп в учреждениях здравоохранения и социальной защиты Белгородской области. Геронтологический эйджизм представляет собой форму дискриминации по возрасту. Он обусловлен: деструктивными позициями части социальных и медицинских работников в отношении старости и старения, отрицательным опытом взаимодействия с пожилыми людьми, негативными геронтостереотипами, морально-этической незрелостью работников и их недостаточной геронтологической компетентностью. Сложности преодоления геронтологического эйджизма связаны с низким уровнем его рефлексии как со стороны работников, так и пожилых пациентов, клиентов. Важным направлением деятельности в решении данной проблемы является повышение геронтологической компетенции работников здравоохранения и социальной защиты.

Ключевые слова: геронтологический эйджизм, дискриминация пожилых людей, геронтостереотипы, геронтофобия, пожилые люди, здравоохранение и социальная защита.

Роль учреждений здравоохранения и социальной защиты в обеспечении качества жизни населения старших возрастных групп очевидна и не нуждается в обосновании. В тоже время, реализация права пожилых людей на качественное медицинское обслуживание и социальную защиту затруднена в силу ряда негативных геронтостереотипов медицинских и социальных работников, вызывающих дискриминацию пожилых клиентов и пациентов. Дискриминацию по возрасту принято обозначать как эйджизм, а старших возрастных групп – геронтологический эйджизм.

Социальным и медицинским работникам, как и значительной части населения, присущи негативные представления о престарелых людях: поведенческие паттерны в виде агрессивного, враждебного отношения к пожилым, растущего по мере увеличения рабочего стажа, манипулирование ими [1]. Их считают депрессивными, дряхлыми, не подлежащими лечению. По отношению к ним часть врачей испытывают фрустрацию или неприязнь, вызванную физическими или когнитивными ограничениями пожилых людей; подходят к их лечению, будучи заранее уверенными в его бесперспективности [2]. А.В. Микляева, ссылаясь на ряд зарубежных исследований, констатирует, что врачи склонны считать пожилых пациентов зависимыми, плохо приспособленными к жизни, без учета от характера заболеваний пациентов и опыта личного контакта с ними; доказывает влияние возрастных стереотипов на постановку диагнозов и принятие решений относительно стратегии лечения пожилых

¹ Статья подготовлена при поддержке гранта РГНФ «Организационные механизмы преодоления эйджистских тенденций в обслуживании пожилых граждан учреждениями здравоохранения и социальной защиты: региональный аспект» (проект № 14-03-00624). Рук. – Л.В. Колпина.



пациентов. В качестве примера она приводит исследования J.W. James и W.E. Haley, Settin J. M., а также D.B. Miller, R. Lowenstein и R. Winston, которые свидетельствуют, что при одинаковых симптомах врачи нередко приписывают пожилым людям более тяжелую степень заболеваний (и физическую, и психическую), чем молодым [3].

Стратегия лечения при одинаковой симптоматике бывает также разная (например, пожилым клиентам чаще предлагались медикаментозное лечение и госпитализация, молодым – небольшие объемы лекарственной терапии и психотерапия, в том числе групповая). Автор также указывает, что пожилых людей крайне редко приглашают стать участниками клинических испытаний лекарств и новых способов лечения из-за распространенного убеждения, что они переносят терапию хуже, чем молодые. Между тем, ссылаясь на исследование Y. Conwell (N= 672 пациента с онкологическими проблемами), она доказывает необоснованность такого подхода и его стереотипность, поскольку не были выявлены существенные различия между молодыми и старшими пациентами в широком диапазоне переменных, отражающих переносимость терапии [3].

А.В. Пучков, исследуя проблемы геронтологического эбьюзинга (насилия), подчеркивает, что низкий социальный статус профессий, ориентированных на оказание услуг пожилым людям, их дефицит и невысокое качество, а также физические, психические, моральные осложнения во время обслуживания этой категории людей, выступают предпосылками дискриминационных практик в рамках медицинского и социального обслуживания [4, с. 13].

Несмотря на многочисленные исследования, работу, проводимую в учреждениях здравоохранения, негативные геронтостереотипы имеют прочный жизненный тонус и теперь уже проявляются в «более тонкой, но не менее-пагубной форме дискриминации по возрастному признаку» [5, р. 723]. Даже при отсутствии дискриминации по признаку возраста негативное отношение к престарелым и охране их здоровья остается и нередко сказывается на результатах лечения [6].

Материалы и методы. С целью изучения эйджизма в учреждениях здравоохранения и социальной защиты нами проведено социологическое исследование, включившее в себя анкетные опросы:

а) врачей, среднего медицинского персонала и социальных работников Белгородской области, работающих с людьми пожилого и старческого возраста (2013 г., стратифицированная выборка, N =207 человек, из них: 28,5% врачи, 37,2% – медсестры, 34,3% – социальные работники);

б) пожилых клиентов и пациентов медицинских и социальных учреждений Белгородской области (2014 г., доступная выборка, N=118 человек, из них: 57,6% в возрасте 60-74 лет, 42,4% – от 75 лет и старше),

Анкеты для проведения этих двух опросов, разработанные авторами исследования (Горелик С.Г., Колпиной Л.В.), включили в себя следующие блоки вопросов: распространенность эйджизма в повседневных практиках вообще, и в учреждениях здравоохранения и социальной защиты, в частности; качественные характеристики эйджизма (формы его проявления); факторы и детерминанты его возникновения;

3) слушателей курсов повышения квалификации для социальных и медицинских работников: «Основные гериатрические синдромы в практике социальных и медицинских работников» (2013 г., сплошной опрос, N=130 человек), которые проводились на базе Управления социальной защиты населения Белгородской области профессором К.И. Процаевым и доцентом С.Г. Горелик. Анкеты для участников курсов повышения квалификации (разработанные С.Г. Горелик и Л.В. Колпиной), помимо вопросов о распространенности эйджизма и его причинах в деятельности медицинских и социальных работников, включили в себя также вопросы, направленные на выявление оценки и самооценки участниками курсов знаний в области работы с пожилыми людьми, их потребностях в той или иной информации, обеспечивающей повышение эффективности работы с пожилыми людьми. Анкетирование проводилось в начале и в конце курсов, с целью определения динамики изменения знаний, установок работников, в том числе, относительно геронтологического эйджизма, пожилых людей и работе с ними.

Обработка результатов анкетного опроса осуществлялась с помощью программного обеспечения SPSS-15.0 for Windows. Для интерпретации анкетных данных использовались методы статистического анализа (прямое и перекрестное распределение, сравнение).

Помимо анкетных опросов были проведены четыре фокус-группы¹ (по 8-12 человек каждая, состоящих примерно в равных пропорциях из медицинских и социальных работников, занятых с по-

1 Метод фокус-группы (фокус-групповое интервью) относится к качественным методам социологического исследования и представляет собой групповую дискуссию, в ходе которой выясняется мнение участников группы по тому или иному вопросу. Спецификой данного метода является «отсутствие привычного звена формализованных счетных математических операций». (Белановский С.А. Метод фокус-груп. – М.: Николло-Мидиа, 2001, с. 249.) В отличие от количественных методов, его целью является не выявление распределения тех или иных ответов, а сбор максимального большого числа различных характеристик или интерпретаций тех или иных ситуаций, явлений, процессов (качественной информации).

жилыми людьми (май–сентябрь 2013 г.). Фокус-групповое интервью, проводилось на базе Управления социальной защиты населения Белгородской области доцентами БелГУ Л.В. Колпиной и С.Г. Горелик. Его целью стал сбор информации о различных проявлениях геронтологического эйджизма в деятельности медицинских и социальных работников, его причинах, позволившей дополнить и проиллюстрировать статистические данные, полученные в результате анкетных опросов. По материалам аудиозаписей обсуждения с медицинскими и социальными работниками вопросов геронтологического эйджизма были подготовлены письменные стенограммы фокус-групповых интервью, на основе которых были осуществлены группировка и аналитическое агрегирование данных.

Обсуждение результатов исследования. Анкетный опрос работников учреждений здравоохранения и социальной защиты показал наличие эйджизма в профессиональных практиках медицинских и социальных работников, о чем сообщили в среднем 65% респондентов этих учреждений. О той или иной степени распространенности неравенства в отношении пожилых людей, их дискриминации в *медицинских учреждениях* сообщили, в сумме 69% респондентов (из них: 24,6% – согласились с этим в полной мере, 19,3% выбрали вариант ответа «скорее есть, чем нет» и 25,1% – «скорее нет, чем есть»); в учреждениях социальной защиты – 60,4% опрошенных (соответственно, 23,2%, 20,8%, 16,4%).

42,2% социальных и медицинских работников, связанных с обслуживанием пожилых людей, сами с той или иной частотой выступали инициаторами эйджистских практик. Из них: 2,9% – постоянно, 6,3% – время от времени, 33,3% – редко приходилось принимать решения, совершать действия, ущемляющие права или положение пожилых людей. Никогда не делали этого по 43,3%.

Характеризуя в ходе фокус-группового интервью эйджистские практики, медицинские и социальные работники называют следующие: нежелание медиков госпитализировать пожилого человека, уделять время пожилым пациентам, клиентам; неприязненное, пренебрежительное отношение к ним, раздражительность. Они также указывают на распространённость таких позиций: *«не хватает лекарств для лечения молодых, пожилым же – по «остаточному принципу»»; «а что вы хотели в вашем-то возрасте?»*. Как показало наше исследование, последнее утверждение является наиболее распространенным геронтостереотипом не только среди социальных и медицинских работников, но и самих пожилых людей. Так, 60,2% из них согласны с утверждением, что в пожилом возрасте уже положено иметь различные заболевания, это нормально, тем самым поддерживая эйджистские практики, вызванные этим стереотипом.

В фокус-групповых интервью социальные и медицинские работники среди прочих приводят примеры запугивания пожилых людей, как например: *«Бабушка после инфаркта пошла к доктору – неврологу, жаловалась ему, что у нее летают мухи перед глазами. А он ей посоветовал, чтобы она никому не рассказывала об этом, а то поедет на ул. Новую [улица, на которой расположена психиатрическая больница]. И все. Ни лечения не было назначено, ничего»*. Или, в доме престарелых, когда на рассказ пожилого человека о деньгах, которые у него накопились на книжке, директор сказал, что их нет, и чтобы больше не докучал этой темой *«...припугнул, что отправит в специфический интернат закрытого типа, где заключенные присутствуют»*.

Участниками фокус-групп сообщались различные случаи манипулирования пожилыми людьми, прямого обмана, связанные с их неосведомленностью по ряду вопросов, незащищенностью, психологической уязвимостью, доверием к врачам, обслуживающему персоналу. Так, в дом престарелых *«поставщик может привезти не очень хорошую крупу, с мошками, а ее все равно раздадут бабушкам»*; врачами назначаются неоправданно дорогие лекарства или процедуры в целях собственной наживы: *«вообще, так принято в районах, медики стараются назначить им более дорогостоящий препарат, либо вообще ничего»*.

На открытый вопрос анкеты о причинах эйджизма, медицинские и социальные работники отвечают следующее: *«физическая непривлекательность», «неухоженность, неаккуратность пожилых людей», «бескультурье и наглость [работающих с ними] специалистов», в целом «озлобленность людей, потому что в последнее время они потеряли уверенность в завтрашнем дне и смысл жизни»*.

Ответы участников фокус-групп были дополнены данными анализа прямого и перекрестного распределений ответов на вопросы анкеты, которые позволили отнести к значимым предпосылкам геронтологического эйджизма в медицинском и социальном обслуживании:

– установку работников указанных учреждений на «экономическую нецелесообразность» работы о пожилых людях (о той или иной степени распространенности позиции, согласно которой пожилые люди являются обузой и «экономически нецелесообразной» категорией сообщают, в сумме 75,2% социальных и медицинских работников);

– их представление о необходимости высокой эмоциональной вовлеченности специалистов в проблемы пожилых людей. Так, оценивая свое отношение к пожилым клиентам, пациентам, респонденты в основном (68,8%) акцентируют внимание на сочувствии и жалости (высокой эмоциональной



вовлеченности в ситуацию), а говоря о *коллегах*, в *большей мере* указывают на просто их положительное отношение к пожилым людям (42,5%) – эмоционально более спокойную характеристику (о сочувствии и жалости коллег говорит лишь 38,6%). Превалирование в *самооценках социальных и медицинских работников* выраженной эмоциональной составляющей, а в *оценках коллег* – рациональной, скорее всего означает, что *социально одобряемым поведением (нормативным ответом)* считается высокая эмоциональная вовлеченность во взаимодействие с пожилым клиентом, пациентом, обуславливающая «профессиональное выгорание» и сопутствующее ему снижение качества обслуживания.

В определенной мере предпосылкой геронтологического эйджизма выступает негативный опыт взаимодействия социальных и медицинских работников с пожилыми людьми и их страхи по поводу наступления старости (геронтофобия).

Так, основную массу респондентов, указывающих на то, что среди окружающих их престарелых больше тех, кто следит за собой, ведет достойную уважения жизнь, составляют те, у кого пожилые клиенты, пациенты в целом вызывают позитивные эмоции, чувства. Если среди позитивно настроенных к этой категории пациентов, клиентов, ответ об их достойной жизни выбрали 60% опрошенных, то среди испытывающих сочувствие, жалость таковых почти в 2 раза меньше (37,3%), а среди тех, кто «никаких особых чувств к пожилым клиентам, пациентам не испытывает», также ответили только 11,0%.

О влиянии геронтофобии на эйджистские проявления свидетельствует тот факт, что группа респондентов, сообщивших, что не задумывается о старости и старении (вытесняемый на периферию сознания страх старости и смерти), полностью состоит из тех, кто признает негативные эмоции в отношении пожилых клиентов и пациентов. Респонденты, не задумывающиеся о старости, на порядок чаще других говорят о своем индифферентном отношении к пожилым клиентам, пациентам (25% против 5-15% иначе относящихся к старости). В тоже время, негативно и безразлично относящихся к пожилым пациентам и клиентам меньше всего среди тех, кто конструктивно относится к вопросам старения – думают как сделать так, чтобы с пользой и по возможности в удовольствие провести этот жизненный период.

Результаты исследования позволяют судить, в целом, о сложности обсуждения данной темы, как для пожилых клиентов, пациентов, так и медицинских и социальных работников, обслуживающих их.

О первом свидетельствует то, что пожилые люди в 1,5 раза реже указывают на ситуации дискриминации, некорректного отношения к ним в учреждениях здравоохранения и социальной защиты, чем об этом говорят сами медицинские и социальные работники. Кроме того, говоря о проявлениях эйджизма в этих сферах, пожилые люди называют только работу скорой помощи, которая часто отказывается приезжать на вызов, узнав возраст пациента, а также, о часто используемой в работе специалистов фразы: «*а что вы хотели в вашем возрасте*». В свою очередь, сами работники в рамках проведения фокус – групп, в ответах на открытые вопросы, приводят целый перечень проявлений эйджизма. Эти данные указывают на тот факт, что у пожилых людей недостаточно маркеров, позволяющих распознавать эйджизм в действиях медицинских и социальных работников и оказывать ему противодействие.

У вторых это проявляется в ответах, отражающих действие ряда психологических механизмов защиты (уход от обсуждения темы, отрицание, перенос, гиперкомпенсация и др.), актуализирующихся в психотравмирующих ситуациях и характеризующих бессознательное сопротивление обсуждению данной темы. Так, в процессе проведения фокус-группового интервью наблюдался неоднократный «уход» социальных и медицинских работников от обсуждения практик эйджизма и подмена данной темы примерами о хорошем отношении к пожилым людям, сетованием на плохую организацию социального и медицинского обслуживания (например, проблемы межведомственного взаимодействия). Механизм отрицания замечен при сопоставлении данных анкетного опроса, когда о наличии той или иной степени проявлений эйджизма в учреждениях здравоохранения и социальной защиты сообщает, в среднем, 65% их работников, а о том, что с той или иной частотой им самим приходилось выступать инициаторами эйджистских практик – на порядок меньше – 42,2%. Иначе говоря, несмотря на то, что социальные и медицинские работники признают наличие эйджизма в профессиональной практике, тем не менее, считают, что гораздо чаще они его наблюдают, чем сами являются его инициаторами – собственную причастность к этому либо отрицают, либо делают акцент на малочисленности подобных ситуаций. Распространенность у специалистов психологической защиты, блокирующей осознание негатива к пожилым путем приписывания его другим («переноса»), иллюстрируют следующие данные. О наличии эйджизма в практиках медицинских работников чаще говорят социальные работники (45,1% против, в среднем, 14% медиков, однозначно утверждающих наличие таких фактов), а о наличии эйджизма в деятельности социальных работников чаще говорят медицинские работники (в среднем, 30% против 11,3% социальных работников, однозначно утверждающих наличие таких фактов).

Таким образом, актуализация бессознательных механизмов психологической защиты свидетельствует о негативной заряженности данной темы для медицинских и социальных работников, которые снижают возможность рефлексии этой проблемы и ее коррекции, чему также содействует низкий уровень ее рефлексии у пациентов и клиентов, не оказывающих противодействия этой ситуации.

Так же отметим, что работники исследуемых учреждений склонны приписывать причины эйджизма главным образом внеличностным факторам: политике государства, формирующей представление о пожилых людях как об экономически нецелесообразной категории; низкой оплате и престижности труда специалистов, работающих в сфере медицинского и социального обслуживания. Поэтому связывают проблему преодоления эйджизма с совершенствованием государственной политики по формированию положительного отношения к пожилым людям, созданием условий для их здорового долголетия, а также с повышением зарплаты, улучшением условий труда специалистов, работающих с людьми пожилого и старческого возраста.

Между тем, по нашему мнению, основные проблемы эйджизма в деятельности социальных и медицинских работников сопряжены, во-первых, с неразвитостью у части из них моральных регуляторов, что, скорее всего, является следствием деформации института старости с последующей утратой значимого статуса пожилых людей. Во-вторых, с низкой геронтологической компетентностью в области психологии старости у ряда специалистов, работающих с пожилыми людьми. А потому у них отсутствует, с одной стороны, понимание того, что проблемы взаимодействия с пожилыми людьми часто являются результатом старческих изменений (а не их «вредности»). С другой стороны, незнание правил работы с этой категорией, отличающейся специфическими психологическими характеристиками, обуславливает накопление у специалистов эмоционального напряжения, психологической усталости, возникновение черствости, безразличия – своего рода защитного механизма от проблемности как пожилых людей, так и тех жизненных ситуаций, в которых они находятся.

В преодолении этих причин эйджизма ключевая роль принадлежит образованию, обучению технологиям общения, обеспечивающим психологическую защиту работников, их эффективность во взаимодействии с пожилыми клиентами, пациентами. Справедливость этого вывода подтверждают данные еще одного анкетного опроса медицинских и социальных работников, обслуживающих пожилых людей, осуществленного до и после курсов повышения квалификации по геронтологической тематике. В их рамках, среди прочего, освещались вопросы геронтологического эйджизма, психологии пожилых людей и специфики взаимодействия с ними; применялись тренинговые элементы обучения, в результате которых слушатели курсов при помощи технических приспособлений получили опыт выполнения тех или иных задач в условиях ограничения подвижности суставов, проблем фокусирования зрения и пр., аналогичный повседневным практикам пожилых, позволивший иначе взглянуть на проблемы пожилых клиентов и пациентов.

Если до начала курсов более половины слушателей не смогли оценить уровень своей геронтологической компетентности (59,3% затруднились ответить или не ответили на вопрос о том, как бы они оценили свои знания в области работы с пожилыми людьми), то после их окончания таковые в сумме составили 7,2%. Отсутствие критериев для оценки собственной компетентности индицирует и отсутствие рефлексии по вопросам профессионализма в области работы с пожилыми людьми, следовательно, адекватной самооценки своих действий в отношении этой возрастной категории клиентов, пациентов. Поэтому, рост знаний в области геронтологии обуславливает повышение готовности к рефлексии эйджизма и противодействию ему.

Улучшение информированности в работе с пожилыми людьми, выражающееся в том, что к концу курсов с 5,9% до 32,1% возросло число слушателей, сообщивших, что им хватает знаний в области работы с пожилыми людьми, повлекло за собой и повышенную рефлексия проблем работы с этой категорией пациентов и клиентов. С 30,5% до 48,2% выросло число тех, кто сообщил об иногда возникающих трудностях в работе с пожилыми людьми, и с 4,2 до 10,7% – о часто случающихся затруднениях (тогда как, напомним, до начала курсов большинство слушателей затруднились оценить свои знания в этой области).

Отсюда резко, с 9,3% до 33,3%, возросло число тех, кто сообщил, что нуждается в знаниях, навыках в области психологии общения, с 12,7% до 30,4% – в области преодоления конфликтных ситуаций. Так, одна из участниц фокус-группы, отметила: «... для меня определились многие проблемы. Раньше думала, что вот здесь он чудит, а оказывается – нет, это где-то глубже. То есть это как диагноз, что не чудит, а болеет. Стало психологически легче понимать, что он слабый, а не вредный». Одновременно с этим резко возросла рефлексия вопросов эйджизма. Так, если до начала курсов считали проблему недостаточно корректного отношения к пожилым людям в системе здравоохранения и социальной защиты очень актуальной и скорее актуальной в сумме 30,5% респондентов (17,8% и 12,7% соответственно), то после курсов – в сумме 75,5% (43,9% и 31,6% соответственно).

Рамки исследования не позволили изучить степень изменения установок у социальных и медицинских работников относительно пожилых людей, повышения их геронтологической компетент-



ности, как они повлияли на практику работы с пожилыми людьми, снизили эйджистские проявления, но рост готовности к такому изменению был очевиден.

Выводы.

Геронтологический эйджизм – дискриминация старших возрастных групп – представляет собой распространённое явление в учреждениях здравоохранения и социальной защиты. О его фактах сообщили 654% медицинских и социальных работников, 42,2% – с той или иной частотой сами выступали инициаторами эйджистских практик (2,9% – постоянно, 6,3% – время от времени, 33,3% – редко).

Причинами геронтологического эйджизма в учреждениях здравоохранения и социальной защиты можно назвать следующие: морально-этическая незрелость части работников, их негативный опыт взаимодействия с пожилыми людьми, геронтофобия, недостаток знаний относительно психологии пожилых людей и специфики работы с ними, а также негативные геронтостереотипы, отчасти поддерживаемые самими пожилыми клиентами и пациентами.

Проблема усугубляется, во-первых, сложностью рефлексии эйджизма как медицинскими и социальными работниками, обслуживающими пожилых людей (что выражается в актуализации ряда защитных психологических механизмов – отрицание, перенос, вытеснение, компенсация), так и самими пожилыми людьми. Во-вторых, низкой готовностью к изменению этой ситуации со стороны медицинских и социальных работников, которые склонны приписывать причины эйджизма главным образом внеличностным факторам: политике государства, формирующей представление о пожилых людях как об экономически нецелесообразной категории, низкой оплате и престижности труда специалистов, работающих в сферах здравоохранения и социальной защиты.

В преодолении этих причин эйджизма ключевая роль принадлежит повышению уровня геронтологической компетентности социальных и медицинских работников. Улучшению информирования об эйджизме, причинах его возникновения, углублению знаний в области психологии старения и специфики взаимодействия с пожилыми людьми, наряду с тренинговыми технологиями, позволяющими специалистам ассоциировать себя с пожилыми людьми. Получение опыта выполнения тех или иных задач в условиях ограничения подвижности суставов, проблем фокусирования зрения и пр., аналогичный повседневным практикам пожилых людей, также является действенным механизмом повышения готовности работников этих учреждений к преодолению дискриминационных практик и их предпосылок.

Литература

1. Краснова, О.В. Эйджизм в работе с пожилыми людьми. – Психология старости и старения. Хрестоматия. Для студентов психологических факультетов высших учебных заведений / Составители О.В.Краснова, А.Г. Лидерс. – М.: АСАДЕМА, 2003. – 416 с.
2. Wilkinson J.A. Thirty years of ageism research // J.A. Wilkinson, K.F. Ferraro // T.D. Nelson (Ed.). Ageism: Stereotyping and prejudice against older adults. Cambridge, 2002. – P. 339-358.
3. Микляева А. В. Возрастная дискриминация как социально-психологический феномен: Монография / А. Микляева. – СПб.: Речь, 2009. – 160 с.
4. Пучков, А.В. Геронтологическое насилие как межкультурный коммуникационный феномен в условиях конфликтности взаимодействия поколений (макросоциологический анализ) / А.В. Пучков, С.В. Афанасьева // Известия Саратовского университета. – 2011. Т. 11. Сер. Социология. Политология. Вып. 3. – С. 11-14.
5. Whittington, F. Gerontological discourse must transcend binary thinking // F. Whittington // The Gerontologist. – 2011. – Vol. 51, №. 5. – P. 723-729.
6. Основные изменения в области старения, происшедшие в период после проведения второй Всемирной ассамблеи по проблемам старения. Доклад Генерального секретаря // Комиссия социального развития. Сорок пятая сессия. 7-16 февраля 2007 года. С. 14. URL: [http:// socpolitika.ru/files/5492/ageing_report_com.pdf](http://socpolitika.ru/files/5492/ageing_report_com.pdf) (дата обращения: 01.02.2014)



THE SOCIOLOGICAL ANALYSIS OF GERONTOLOGICAL AGEISM IN HEALTH INSTITUTIONS AND SOCIAL PROTECTION OF THE BELGOROD REGION

S.G. GORELIK
L.V. KOLPINA
E.V. REUTOV

*Belgorod National
Research University*

e-mail: gorelik@bsu.edu.ru

The article presents the author's sociological research data characterizing ageism against older age groups in health institutions and social protection of the Belgorod region. The gerontological ageism is a form of age discrimination. It is due to: the destructive position of the social and medical workers against old age and aging, the negative experience of interaction with the elderly, gerontological negative stereotypes, moral and ethical immaturity of the workers and their insufficient of gerontological competence. The complexity of overcoming ageism of gerontological is connected with its low-reflection both from the workers and elderly patients and clients. An important activity of in solving this problem is to increase the competence of gerontological health care workers and social protection.

Keywords: gerontological ageism, discrimination against older people, gerontostereotypes, gerontophobia, the elderly, health and social protection.



ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Т.П. ГОЛИВЕЦ¹
Б.С. КОВАЛЕНКО¹
Е.М. ПАРШКОВ²

¹⁾ *Белгородский государственный научно-исследовательский университет*

²⁾ *Медицинский радиологический научный центр Минздрава", г. Обнинск*

e-mail: golivets@yandex.ru

В работе проведен анализ закономерностей формирования онкологической заболеваемости на популяционном уровне, которые позволили интерпретировать и спрогнозировать ряд спонтанных и индуцированных эффектов канцерогенеза, сделать определенные заключения о регуляции на различных уровнях процессов возникновения и развития злокачественных опухолей. На основании собственного опыта и анализа данных литературы, посвященных онкоэпидемиологии установлено, что заболеваемость злокачественными новообразованиями развивается по строго детерминированной программе, причем независимо от условий проживания населения. Различия могут касаться количественных, а не качественных характеристик онкологической заболеваемости.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, популяционные закономерности онкологической заболеваемости, канцерогенез, генетическая предрасположенность к развитию рака, факторы внешней среды, малые дозы радиации.

Введение. Достижения в борьбе с раком за прошедшие 25-30 лет оказались весьма скромными. Судя по целому ряду публикаций [5, 10, 12, 16], можно констатировать, что успехи в «войне против рака» сводятся, в основном, к достижениям в области ранней диагностики и внедрению новых методов мишенной терапии. Возможных «кандидатов» на основную этиологическую роль в канцерогенезе со времен Вирхова было предложено множество, но все они не стали определяющими [9]. В настоящее время накоплен и продолжает стремительно пополняться массив данных о регуляции канцерогенеза на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях [11, 14, 15], однако полная и последовательная картина генетических процессов, приводящих клетки к опухолевой трансформации, пока отсутствует. Не вызывает сомнений, что это очень сложный механизм, в то же время удивительная стабильность популяционных параметров онкологической заболеваемости, независимо от географии проживания населения [10], позволяет предположить, что в этом механизме есть ключевые, критические факторы, которые запускают процесс канцерогенеза. В противном случае, на популяционном уровне не возникли бы стройные закономерности, а царил мало детерминированный хаос.

Реалии онкоэпидемиологических данных. Проведенный нами дескриптивный эпидемиологический анализ более 200 тыс. впервые выявленных случаев заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) за 25-летний период наблюдения (1981-2005 гг.) среди населения Белгородской и Брянской областей, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС [1, 2, 3, 7], данных российской популяционной онкологической статистики [4, 8], а также данных МАИР [10] показал, что для всех популяций людей, независимо от места их проживания, особенностей климатических, социальных, медицинских и многих других условий, суммарная заболеваемость ЗНО по всем нозологическим формам колеблется в небольших пределах (300-400 случаев на 100 тыс. населения). На продолжительном историческом отрезке времени сохраняется постоянным соотношение заболевших мужчин и женщин по различным нозологическим формам. Например, на всех континентах женщины болеют раком щитовидной железы чаще, чем мужчины. На популяционном уровне развитие онкологической заболеваемости как в мужской, так и в женской популяциях строго детерминировано как по отдельным нозологическим формам, так и по совокупности всех злокачественных новообразований. В частности, мальчики болеют злокачественными новообразованиями чаще, чем девочки. Начиная с 20-летнего возраста и примерно до 50 лет женщины болеют раком чаще, чем мужчины, а в более старшем возрасте (65 лет и старше) чаще болеют мужчины. Кроме того, в мужской и женской когортах, изученных нами популяций строго соблюдается характерная структурная иерархия онкологической заболеваемости по различным нозологическим формам [2]. И, наконец, в течение одного жизненного цикла популяции (~70 лет) число впервые выявленных случаев ЗНО удерживается независимо от зоны проживания в диапазоне 15-20% за поколение, причем, примерно в равном соотношении в мужской и женской когортах популяции по суммарным значениям (от 1:1 до 1,2:1 соответственно). Следует заметить, что имеющийся тренд общего роста онкологической заболеваемости не влияет на ее основные популяционные параметры. Такое постоянство развития ЗНО в популяциях можно объяснить тем, что в основе канцерогенеза имеется единое этиологическое начало, которое закреплено на генетическом уровне и с устойчивым постоянством передается из поколения в поколение.

Этиологический фактор канцерогенеза. Согласно нашей гипотезе, основным этиологическим фактором канцерогенеза является несостоятельность генетической программы, обеспечивающей нормальный цикл дифференциации пролиферирующих стволовых клеток или ближайших их потомков [1]. Есть основания предполагать, что изначально «раковая клетка» – это стволовая клетка с дефектом дифференцировки. По другим параметрам, возможно, эта клетка имеет те же характеристики, что и нормальная стволовая клетка. Она сохраняет функцию деления и ангиогенеза, ухода от апоптоза и иммунной атаки.

Это означает, что «раковые» стволовые клетки, равно как и нормальные, в одинаковой степени отвечают на стимул и отмену к пролиферации [9]. При достижении необходимого числа клеток, поступает сигнал на отмену пролиферации. В случае нормы пролиферирующие клетки начинают дифференцироваться и клеточный гомеостаз, характерный для данного органа или ткани, сохраняется в уравновешенном физиологическом состоянии. Напротив, раковые стволовые клетки остаются на стадии пролиферации, расширяя, таким образом, пул стволовых клеток с нарушенной системой дифференцировки. При следующей команде к пролиферации повторится тот же цикл, но при этом еще больше расширится пул раковых стволовых клеток.

Дефект дифференцировки пролиферирующих клеток закрепляется на генетическом уровне и передается из поколения в поколение, создавая, так называемый, генетический онкологический груз, который реализуется на протяжении жизни человека и соответственно популяции в целом. Повторим, что генетический онкологический груз в популяциях людей, согласно онкоэпидемиологическим данным на пяти континентах [10, 16], составляет в настоящее время 15-20% и практически не зависит от условий жизни населения. Именно в такой части популяции в основном развиваются онкологические заболевания.

Формирование спонтанной онкологической патологии в популяции. Процесс трансформации инициированных стволовых клеток с дефектом пролиферации в злокачественные клетки происходит на протяжении всей жизни человека, начиная с внутриутробного органогенеза. Поскольку для каждого органа и ткани характерен свой жизненный цикл клеток, то следует ожидать, что развитие онкологической патологии будет детерминировано согласно развитию и функционированию, как в целом всего организма, так и отдельных его органов и систем. Этим можно объяснить, что для ЗНО различных органов и тканей характерен свой минимальный биологический латентный период, продолжительность которого зависит от скорости обновления клеточной популяции. Например, ЗНО лимфатической и кроветворной ткани выявляются в первые годы жизни детей, для рака предстательной железы латентный период составляет примерно 50 лет. Учитывая тот факт, что в популяциях людей на протяжении длительного времени сохраняется устойчивая иерархия онкологической заболеваемости по отдельным нозологическим формам (локализациям), то можно предположить, что для каждой такой популяции сформировался свой генетический онкологический груз, клиническая реализация которого определяет структуру популяционной онкологической заболеваемости.

Факторы, влияющие на формирование онкологической заболеваемости можно разделить на три категории:

1. реализация генетической программы роста и развития организма;
2. реализация программы гормональной половозрастной регуляции жизнедеятельности организма;
3. реализация действий факторов внешней среды.

Общим для них является стимуляция процессов пролиферации как нормальных, так и раковых стволовых клеток или их ближайших потомков.

1. Реализация генетической программы роста и развития организма. В ходе выполнения этой программы имеется два периода особо высокой пролиферации стволовых клеток – это внутриутробный органогенез и постнатальный рост и развитие органов и систем, который в целом завершается примерно к 20-ти годам. Далее пролиферативная активность снижается и к концу жизни практически прекращается во многих органах и тканях. Под пролиферативный стимул естественно попадут и стволовые раковые клетки. Учитывая тот факт, что раковые стволовые клетки не проходят стадии дифференцировки в силу дефекта программы дифференцировки, следует ожидать прогрессивного расширения пула стволовых раковых клеток. Надо полагать, что их прогрессия будет соответствовать продолжительности жизненного цикла клеток, характерных для различных органов и тканей. Именно эти показатели являются определяющими в продолжительности биологического латентного периода развития рака.

2. Реализация программы гормональной регуляции жизнедеятельности организма. До 4 – 5 – летнего возраста, когда отсутствуют функциональные половые различия у мальчиков и девочек, число впервые выявленных случаев рака развивается примерно в равных соотношениях и в ограниченном числе нозологических форм. Начиная с 6 – 7 – летнего возраста (препубертатный период) в организме мальчиков и девочек вступает в силу гормональная регуляция пола. Максимального уровня она достигает в пубертатном периоде. Сами эндокринные органы и регулируемые



ими органы-мишени начинают интенсивно развиваться и совершенствоваться в функциональном развитии. Естественно, гормональная активность сопровождается стимуляцией пролиферации нормальных органоспецифических стволовых клеток и одновременно с этим имеющихся стволовых клеток, утративших свою дифференцировку. Непосредственно в этот возрастной период, или с определенной отсроченной реакцией, на популяционном уровне обозначаются половые различия в онкологической заболеваемости. Например, соотношение заболеваемости раком щитовидной железы у мальчиков и девочек до 4-летнего возраста составляет примерно 1:1, далее с возрастом это соотношение увеличивается в пользу девочек 1:2,5; 1:3,5 и у взрослых оно составляет 1:7. Причем это характерно для всех популяций, независимо от их условий проживания. Интересными в этом плане являются данные половозрастной онкологической заболеваемости мужчин и женщин в диапазоне от 20 до 50-летнего возраста. На популяционном уровне заболеваемость ЗНО у женщин в этом возрастном периоде статистически значимо выше, чем у мужчин. Эти различия связаны с более интенсивным ростом заболеваемости раком молочной железы, раком шейки матки и тела матки, яичников. Следует заметить, что такая закономерность не зависит от условий проживания [10].

3. Реализация действий факторов внешней среды, в том числе малых доз радиации. Сам факт того, что развитие онкологической патологии в различных популяциях протекает по строго детерминированной программе, может свидетельствовать о второстепенной роли факторов внешней среды в формировании общей онкологической заболеваемости. По отдельным нозологическим формам могут быть свои отличия, но они касаются, как правило, количественных, а не качественных характеристик. Например, меланома кожи чаще развивается в странах с высокой инсоляцией, чем у народов севера. В то же время по другим новообразованиям кожи отмечается зеркальная противоположность. И в том, и в другом случаях неизменным остаются половозрастные параметры развития рака кожи, продолжительность биологического латентного периода и т.д.

В качестве канцерогенного фактора внешней среды наиболее изученными можно считать малые дозы радиации. Наши данные показывают, что малые дозы радиации после аварии на Чернобыльской АЭС не изменили структуру онкологической заболеваемости [2, 3]. Например, рак щитовидной железы у детей развивается исключительно в рамках генетической и гормональной детерминации развития онкологической патологии [6, 13]. Рост числа случаев рака щитовидной железы до 4-х летнего возраста одинаково высок у облученных мальчиков и девочек. Но, уже начиная с 5-летнего возраста, и тем более в старших возрастных группах, заболеваемость у девочек превышает заболеваемость у мальчиков в соотношениях, характерных для спонтанной заболеваемости этой локализации рака (1:2,5; 1:3,5).

Общей реакцией популяции на действие малых доз радиации является сокращение времени минимального срока биологического латентного периода, который, как мы отмечали выше, имеет существенные различия для отдельных локализаций ЗНО. Это означает, что рост радиогенной онкологической патологии будет проявляться по локализациям в более молодом возрасте. Чернобыльские радионуклиды сократили минимальный биологический латентный период в среднем на 5-10 лет. В результате, пик заболеваемости ЗНО по локализациям, которые формируют детскую онкологию при спонтанной ситуации (лимфатическая и кроветворная ткань, головной мозг, кости и суставные хрящи, соединительная и другие мягкие ткани, почки, печень) приходится на возрастные группы 0-4 и 5-9 лет [3, 7]. Кроме того, у облученных детей начинают с большей частотой выявляться ЗНО других локализаций. Например, рак щитовидной железы, молочной железы, яичников, меланомы кожи. В то время как минимальный биологический латентный период для этих локализаций составляет 20-25 лет. Таким образом, можно заключить, что факторы внешней и внутренней среды выполняют функцию промоции канцерогенеза.

Заключение. В данной работе мы не касаемся патогенетических механизмов канцерогенеза, происходящих на цитогенетическом, молекулярно-биологическом и других уровнях. Однако, приведенные нами данные позволяют предполагать, что определяющим в формировании онкологической заболеваемости на популяционном уровне является реализация генетической программы развития фенотипа человека и генетической программы гормональной регуляции жизнедеятельности человека. Именно реализация в течение жизни этих программ обеспечивает стабильность половозрастной онкологической заболеваемости независимо от зоны проживания населения. Внешние факторы, в том числе радиация, не являются прямыми генотоксичными агентами и выполняют в основном роль промоции канцерогенеза по строго детерминированной генетической программе онкопроцесса и преимущественно в той части популяции, которая предрасположена к развитию рака. Эта предрасположенность составляет в настоящее время 15-20% в каждой популяции за поколение (~70 лет).

Предложенная идея популяционного канцерогенеза, основанная на принципах генетической предрасположенности развития рака, позволяет объяснить многие стороны клинической онкоэпидемиологии, что, возможно, в дальнейшем позволит проводить целенаправленный поиск генетического маркера (маркеров), идентифицировать новорожденных на наличие дефектного гена (генов) дифференцировки стволовых клеток, по этому признаку выделить группу онкологического риска и разработать профилактические контрмеры.



Литература

1. Голивец Т.П., Коваленко Б.С., Паршков Е.М. и соавт. Медико-биологические закономерности развития злокачественных новообразований на популяционном уровне: обоснование популяционной концепции канцерогенеза // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 22, вып. 16/2. – С. 214-225.
2. Голивец Т.П. Популяционные закономерности развития заболеваемости злокачественными новообразованиями в постчернобыльский период. Автореферат дисс.... д.м.н. : Ростов-на-Дону. – 2012. – 45 с.
3. Голивец Т.П., Коваленко Б.С., Паршков Е.М. и соавт. Заболеваемость злокачественными новообразованиями детей Белгородской области в постчернобыльский период // Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация. – 2011. – № 4, вып. 13/2. – С. 32-39.
4. Злокачественные новообразования в России в 1980-1995 гг. / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Ременник Л.В. – М.: МНИОИ, 1998. – 167 с.
5. Канцерогенез / Под ред. Заридзе Д.Г. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
6. Паршков Е.М., Соколов В.А., Прошин В.Ф., Степаненко В.Ф. Рак щитовидной железы у детей и взрослого населения Брянской области после аварии на Чернобыльской АЭС // Вопр. онкол. – 2004. – Т. 50. – № 5. – С. 533-539.
7. Паршков Е.М., Соколов В.А., Голивец Т.П. и соавт. Половозрастная закономерность развития онкопатологии у населения, проживающего на загрязненных территориях после чернобыльской аварии // Радиация и риск: бюл. Нац. радиац.-эпидемиол. регистра. – 2009. – Т. 18, № 3. – С. 54-76.
8. Сборники «Злокачественные новообразования в России», изданные МНИОИ в 1986-2006 гг.
9. Черезов А.Е. Общая теория рака – тканевый подход. – М.: Изд. МГУ, 1997.
10. Cancer Incidence in Five Continents / Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., Rasymond L., Young J. (Eds.), Vol. 8 (IARC Scientific Publications), Lyon, 2003. – 781 p.
11. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // Nature. – 2007. – Vol. 447. – P. 1087-1095.
12. Leaf C. Why we're losing the war on cancer (and how to win it) // Fortune. – 2004. Vol. 149. – P. 76-82, 84-6, 88 passim.
13. Parshkov E., Sokolov V., Tsyb A., Proshin A., Barnes J. Radiation-induced thyroid cancer: what we know and what we really understand. // Int. J. Low Radiation. – 2004. –Vol. 1. – № 3. – P. 267-278.
14. Weinberg R.A. The Biology of Cancer. – Garland Science, 2006. – 864 p.
15. Wicha M.S., Liu S., Dontu G. Cancer stem cells: an old idea – a paradigm shift // Cancer. Res. – 2006. – Vol. 4 – P. 1883-1890.
16. World Cancer Report / Stewart B.W. and Kleihues P (Eds). – IARC Press. Lyon, 2003. – 351 p.

POPULATION PATTERNS OF DEVELOPMENT OF CANCER INCIDENCE

T.P. GOLIVETS¹
B.S. KOVALENKO¹
E.M. PARSHKOV²

¹ *Belgorod National
 Research University*

² *Federal State Institution “Medical
 Radiological Research Center” of the
 Ministry of Health of the Russian
 Federation*

e-mail: golivets@yandex.ru

In this work the analysis of the regularities of formation of cancer incidence at the population level was done, which allowed us to interpret and predict the number of spontaneous and induced effects of carcinogenesis, to make certain conclusions about regulation at different levels of the emergence and development of malignant tumors. On the basis of our own experience and analysis of the literature on oncoepidemiology it was installed that the malignant neoplasms develop in a strictly deterministic program, regardless of the living conditions of the population. Differences may relate to quantitative, but not qualitative characteristics of cancer incidence.

Keywords: malignant neoplasms, population regularity to cancer incidence, carcinogenesis, genetic predisposition to develop cancer, environmental factors, low doses of radiation.



ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ВНЕДРЕНИЯ В РЕГИОНЕ

М.А. СТЕПЧУК

*Медицинский информационно-аналитический центр,
г. Белгород*

e-mail: m.stepchuk@mail.ru

В статье освещены перспективные направления развития и результаты внедрения в регионе организации первичной медико-санитарной помощи и трёхэтапной организации её первого уровня.

Ключевые слова: первичная медико-санитарная помощь, первичное звено, участковая служба.

Сегодня от состояния первичной медико-санитарной помощи зависит эффективность и качество деятельности всей системы здравоохранения региона, сохранение трудового потенциала области, а также решение медико-социальных проблем, возникающих, в т.ч. на уровне семьи и у социально незащищённых групп населения. В связи с продолжающимися проблемами финансирования здравоохранения, подготовки и укомплектования кадров, оснащения амбулаторных учреждений медицинским оборудованием, эффективными средствами и методиками лечения (особенно в сельской местности), отсутствие адекватной мотивации специалистов, что негативно сказывается на качестве работы первичного звена, необходимость создания эффективной системы организации первичной медико-санитарной помощи приобрела в последнее время еще большую актуальность. В этой связи мы определили целью данного исследования разработку, обоснование и внедрение в регионе перспективных направлений развития первичной медико-санитарной помощи населению. Для достижения этой цели были поставлены и решены следующие задачи: изучение опыта организации и работы первичного звена в России, в развитых странах мира и в Белгородской области, на основании результатов исследования разработать и апробировать в пилотных районах области перспективные направления организации первичной медико-санитарной помощи, позволяющие повысить эффективность работы первичного звена, доступность и качество медицинской помощи населению региона.

Методологической основой для достижения цели исследования использовался комплексный метод: исторический, статистический, экономический, сравнительного анализа, эксперимента и ряд других. С их помощью проанализированы различные аспекты деятельности первичного звена здравоохранения, в России за рубежом и в Белгородской области и с учётом сложившейся ситуации определена, по нашему мнению, наиболее эффективная система организации первичной медико-санитарной помощи.

Предложенная нами оптимальная трёхуровневая система оказания первичной медико-санитарной помощи и трёхэтапная организация её первого уровня, с приоритетом профилактики, которая в сочетании с новыми формами финансирования и оплаты труда врачей первичного звена позволила в пилотных районах, где она апробировалась, добиться положительных результатов не только в улучшении показателей работы медицинских организаций, но самое главное – в улучшении показателей здоровья населения. Результаты данного исследования и внедрения, разработанных перспективных направлений развития первичной медицинской помощи, позволили нам сделать *вывод* о том, что в условиях дефицита финансирования здравоохранения региона использование эффективных форм организации и финансирования первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), дают возможность мотивировать медицинских работников первичного звена в повышении качества и доступности медицинской помощи населению, проведении профилактики, формированию здорового образа жизни и сохранении здоровья прикрепленного населения при оказании медицинской помощи на первичном этапе, соответственно, уменьшение объёмов помощи на вторичном и третичном этапах, что ведёт к повышению её эффективности и эффективности здравоохранения в целом. В связи с этим её можно применять не только в области, но и в других регионах. Это свидетельствует об актуальности данной темы и необходимости её дальнейшего изучения, с целью развития и внедрения новых форм организации и финансирования ПМСП, оплаты труда специалистов первичного звена, основного звена здравоохранения, совершенствования его организационно-функциональной структуры и мотивации в достижении качественных результатов труда, что играет важную роль в обеспечении доступности и качества медицинской помощи и сохранении здоровья населения.

В начале исследования мы проанализировали формы организации и финансирования амбулаторной медицинской помощи населению на этапах их развития в России, в развитых странах мира и Белгородской области. Результаты показали, что по мере развития Российского государства, развивалось здравоохранение и амбулаторная помощь населению. В дореволюционный период на смену платной медицинской помощи пришла земская и городская медицина, а в странах Европы – модель солидарности, и медицинская помощь нищим и малоимущим стала оказываться бесплатно. За 50-ти летний период существования земская медицина провозгласила и в значительной степени осуществила на практике передовые принципы, которые впоследствии развило советское здравоохранение. В развитых странах мира медицинское страхование не смогло сдержать рост расходов на здравоохранение, а в России – решить накопившиеся проблемы, обусловленные административным методом управления и остаточным принципом финансирования здравоохранения. Реализация в последние десятилетия целевых программ и проектов положительно сказалась на ряде показателей деятельности медицинских организаций и состояния здоровья населения, развитии амбулаторной помощи, как в России, так и Белгородской области, в том числе по принципу врача общей практики. Однако реальной реформы первичного звена не произошло. В Белгородской области ПМСП остаётся приоритетным направлением развития здравоохранения. Она организована по территориально-участковому принципу, а участковый терапевт по-прежнему является ключевым звеном её оказания. Причиной недофинансирования амбулаторной помощи явилась ориентация здравоохранения в предыдущие годы на развитие стационарной медицинской помощи. В этой связи в регионе расходы на амбулаторную помощь составили около 20% от стоимости территориальной программы госгарантий. Это сказалось на состоянии первичного звена, особенно в сельской местности, где слабо развита инфраструктура, 50% врачей (работающих или планирующих работать в селе) нуждались – в покупке жилья, 29,0% – выделении земельного участка под строительство дома и др. В этой связи дефицит врачей в селе составил – 31,6%, в отдельных районах – около 50% (в городе – 22%). Кроме того в селе почти 30% врачей старше 55 лет (городе – 25%). В области развивалась ПМСП по принципу врача общей практики (ВОП) и их число достигло 26,6% от числа врачей первичного звена здравоохранения (РФ – 8,5%), из них 27,5% – пенсионного возраста, и только 3,3% – моложе 30 лет. Сравнительный анализ работы ВОП в сельской и городской местности показал, что они в сельской местности работают эффективнее. Установлено, что имеет место дефицит средств на переподготовку и последипломное образование специалистов: в 2011 г. за свои средства (частично за счёт платных услуг учреждения) обучались 4,2%, в 2012 г. – 8%, в 2013 г. – 41,9%. Дефицит финансирования программы госгарантий достиг 30%, из-за чего тарифы на медицинские услуги были ниже и большинство медицинских организаций не смогли быть рентабельными. В связи с этим слабо развивалась материально-техническая база: 32,6% зданий нуждались в капремонте, 21,6% – не было горячей воды, 8% – центрального отопления, 87% – автономного энергоснабжения. Низкая оснащённость поликлиник оборудованием (ультразвуковой и эндоскопической диагностики, лабораторным и физиотерапевтическим), при этом 17% оборудования имело 100% износ, 22% – износ 50%, 61% – износ 30-40%. В связи с этим, имели место проблемы своевременности диагностики, восстановительного лечения и реабилитации. Во многих медицинских организациях отмечалось недостаточное средств на выплаты врачам первичного звена отдельных надтарифных коэффициентов, в том числе стимулирующих эффективность профилактической работы и качество медицинской помощи. В отдельных районах 60% и более вызовов скорой помощи составляли вызова к больным с хроническими заболеваниями, более 30% – по неотложным состояниям в часы работы поликлиники и не переадресовывались участковой службе. Это свидетельствовало об не эффективной работе первичного звена и не рациональном использовании скорой медицинской помощи, что отрицательно сказалось на выявлении заболеваний на ранних стадиях развития и своевременному оздоровлению хронических больных. Так, общая заболеваемость населения в 2012 г. составила 162 707,0 на 10 тыс. населения, уровень госпитализации по области – 218 на 1000 населения, а число вызовов скорой медицинской помощи в отдельных районах составляло 318-336 на 1000 населения. Имела место высокая потребность в высоко технологичной помощи (более 2,5 тыс. пациентов в год, затраты составляли почти 370 млн. руб. ежегодно). Соответственно, росли общие расходы на здравоохранение.

Таким образом, с учётом оценки состояния участковой службы – основного звена ПМСП региона и факторов, препятствующих её развитию, и того, что от размеров финансирования напрямую зависят производительность и эффективность работы отрасли, но никак не коэффициент полезного действия её организационной модели, автор видит необходимость замены не эффективной модели и предлагает более рациональный путь решения проблемы. Наряду с ликвидацией дефицита территориальной программы государственных гарантий за счёт увеличения страховых взносов на работающее и неработающее население, использовать новые формы финансирования первичной помощи в частности, одноканальное финансирование на основе подушевого норматива с применением фондодержания, консолидацию средств бюджетов всех уровней в системе ОМС, а так же совершенствование отраслевой системы оплаты труда медицинских работников. Они позволят мотивировать привлече-



ние в первичное звено специалистов, повышение эффективности профилактической работы и состояния здоровья прикрепленного населения. При этом существенно изменится принцип обслуживания пациентов и осуществится переход на трёхуровневую систему оказания медицинской помощи, которая предусматривает повышение объема и увеличение перечня услуг (интенсификацию работы) на амбулаторно-поликлиническом уровне. Это должно уменьшить уровень госпитализации на дорогостоящие реанимационно-интенсивные койки на 30-40% и потребность в высокотехнологичной помощи на 15-20%. Одновременно предусматривается проведение распределения комплексной стационарной помощи по технологическому принципу (реанимационно-интенсивная, реабилитационная и паллиативная помощь) и рациональная маршрутизация пациентов по этапам оказания менее затратной, но не менее квалифицированной, интенсивной и эффективной медицинской помощи в амбулаторных условиях. Это позволит сэкономленную часть средств направить на дополнительное финансирование ПМСП, которое довести в ближайшие 3-4 года до 60%. Кроме того автор научно обосновал следующие перспективные направления развития первичной медико-санитарной помощи: переход на более эффективную и менее затратную трёхэтапную систему первого уровня с приоритетом профилактики; развитие этой системы в сельской местности по принципу ВОП; приведение к стандарту оснащённость медицинских организаций, широкое использование межрайонных центров и других эффективных методов, обеспечивающих повышение качества и социально-экономической эффективности ПМСП. А так же привлечение инвесторов, использование государственно-частное партнёрство и др.

При этом реализуется три вида ПМСП: первичная доврачебная помощь, первичная врачебная; первичная специализированная. Для повышения доступности и качества предоставляемой ПМСП на территории области формируется трёхуровневая система организации её оказания. Первый уровень – обеспечивает население ПМСП (в том числе первичной специализированной помощью), которая включает неотложную и скорую помощь. Профилактическая работа первичным звеном проводится совместно с медицинскими работниками кабинетов (отделений) медицинской профилактики, центров здоровья с участием специалистов других ведомств. Первичную специализированную помощь оказывают врачи-специалисты первичного звена. Второй уровень – обеспечивает оказание первичной специализированной медицинской помощи по наиболее востребованным специализированным профилям специалистами межтерриториальных консультативно-диагностических центров. В этих центрах применяются широкий спектр диагностических процедур, включая компьютерную томографию. Третий уровень – это консультативно-диагностическая первичная специализированная медицинская помощь, которая организована в областных консультативных поликлиниках (центрах), и областных диспансерах. Исследование показало, что слабым звеном в области является первый уровень ПМСП. С целью повышения доступности, качества ПМСП и её социально-экономической эффективности нами разработана трёхэтапная организация её первого уровня (схема 1), которая правительством области включена в программу модернизации здравоохранения до 2015 года, и в подпрограмму 2 «Развитие ПМСП» (далее Подпрограмма), долгосрочной целевой и государственной программы «Развитие здравоохранения Белгородской области до 2020 годы». В настоящее время в пилотных районах идёт её реализация, Приоритетным направлением Подпрограммы является её профилактическая направленность, повышение значимости ведущей роли в этом участкового врача и ВОП, которые должны вести к значительному улучшению не только структурной эффективности муниципального здравоохранения, повышению качества, доступности и экономичности медицинской помощи, эффективному использованию ресурсов, но самое главное – формированию приоритета здоровья в системе ценностей общества, создание у населения мотивации быть здоровым, обеспечение правовых, экономических, организационных инфраструктурных условий для ведения здорового образа жизни и укреплению здоровья прикрепленного населения.

В этой связи **первым** в оказании ПМСП является профилактический этап. На этом этапе из профилактических мероприятий приоритетными направлениями являются: активное проведение профилактики и формирование у населения здорового образа жизни; проведение иммунопрофилактики; консультации по проблемам здоровья; школы здоровья; проведение скрининговых исследований по выявлению факторов риска; выявление заболеваний на ранних стадиях развития; диспансерное наблюдение здоровых, беременных, детей, лиц декретированных групп; лиц из групп риска, наблюдение хронических больных и профилактика у них обострений (осложнений) хронических заболеваний, проведение рациональной маршрутизации больных. Эти мероприятия выполняются на всех этапах первичного звена здравоохранения. Учитывая, что эта работа межведомственная, в её проведении участвуют: работодатели, центры профилактики и здоровья, СМИ, специалисты народного образования, культуры, церковнослужители, общественные организации и др. Разрабатываются и внедряются стандарты на все профилактические мероприятия, и производится их оплата за счёт средств обязательного медицинского страхования.

Мотивация медицинских работников производится по качественным показателям эффективности профилактических мероприятий, главным критерием которых – улучшение здоровья прикрепленного населения. С целью повышения социально-экономической эффективности ПМСП про-

филактическую работу в области автор предлагает сосредоточить на патологии, вызывающей наибольшие социально-экономические потери. К ним были отнесены сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, атеросклеротическая болезнь сердца, острые нарушения мозгового кровообращения), диабет II типа, онкологические болезни, дегенеративные заболевания позвоночника и крупных суставов. Таким образом, на первом этапе осуществляется профилактическое обслуживание преимущественно здоровых людей, а также лиц с хроническими заболеваниями вне стадии обострения, вследствие этого основной работой участкового врача становится профилактическая, которая должна занимать не менее 60% его рабочего времени.

Схема 1



Второй этап – лечебно-патронажный (парагоспитальный). На этом этапе приоритетными направлениями являются: кратковременный и регулярный патронаж, коррекция факторов риска, лечение заболеваний на ранних стадиях развития, долечивание больных в «стационаре на дому» и дневном стационаре при амбулаторно-поликлиническом учреждении; оказание неотложной и паллиативной помощи на дому и в поликлинике; медицинская помощь впервые заболевшим и лечение больных с обострениями хронических заболеваний в амбулаторных условиях. Эти мероприятия выполняются медицинскими работниками участковой службы на всех этапах, в т.ч. мобильными и постоянно действующими медицинскими бригадами, а в поликлиниках – с привлечением врачей-специалистов. При приёмных отделениях ЦРБ и городских многопрофильных больниц организуются отделения (центры) диагностики и кратковременного интенсивного лечения с целью обеспечения следующих приоритетных мероприятий: комплекса диагностических мероприятий; кратковременно-интенсивного лечения больных с неотложными состояниями с целью их коррекции; проведение маршрутизации больных, после успешной коррекции неотложных состояний, на этапы оказания менее затратной, но не менее квалифицированной и интенсивной медицинской помощи (отделение или центр восстановительного лечения и реабилитации, стационар замещающие виды, наблюдение участковой службы, кабинет паллиативного лечения или хоспис) и обеспечение преемственности в оказании медицинской помощи. Для повышения доступности и качества ПМСП сельскому населению, организуется при поликлинике ЦРБ мобильная медицинская бригада. Приоритетными направлениями работы бригады являются: оказание помощи участковой службе в сельской местности в предоставлении ПМСП населению, проведение осмотров и диспансеризации преимущественно пожилого сельского населения в отдалённых сёлах и хуторах. В целях повышения доступности и качества ПМСП городскому населению создается в помощь участковой службе постоянно действующие медицинские бригады. Задачи этих бригад: оказание неотложной помощи больным на дому, в том числе в выходные и праздничные дни, а при необходимости – ПМСП в «стационаре на дому». Организуется система планирования встречи пациента с врачом: предварительная запись по телефону, интернету, а в поликлинике – с помощью «Инфомата». Всё это уменьшает уровень госпитализации и стоимость ПМСП, повышает её качество и доступность.



Третий этап – восстановительного лечения и реабилитации. Данный вид помощи оказывается на базе существующих в поликлиниках физиотерапевтических кабинетов, отделений (в крупных городских поликлиниках – центров) восстановительного лечения и реабилитации. Эти подразделения доукомплектуются необходимыми квалифицированными специалистами (физиотерапевт, врач (инструктор) ЛФК, психолог, социальный работник), оснащаются эффективным оборудованием и в необходимом количестве средствами лекарственной и немедикаментозной терапии. Это позволяет увеличить доступность и качество восстановительной и реабилитационной помощи населению (в первую очередь – сельскому). Реабилитация проводится комплексная: функциональная, трудовая, социальная и психологическая. По степени улучшения функций организма пациента производится оценка эффективности работы службы.

Для организации развития ПМСП, мониторинга реализации Подпрограммы и внедрения перспективных направлений создан в медицинском информационно-аналитическом центре и функционирует под руководством автора, отдел развития ПМСП. По итогам мониторинга производится расчёт показателей, анализ результатов реализации и вносятся соответствующие предложения по корректировке подпрограммы. Так же автором разработаны и внедрены учётно-отчётные формы, методические рекомендации по их заполнению. Обработка данных производится с использованием программы, разработанной с участием автора.

Перспективные формы организации и финансирования ПМСП внедрялись в рамках программы модернизации здравоохранения области на 2011-2012гг. и подпрограммы «Развитие ПМСП» долгосрочной целевой программы «Развитие здравоохранения Белгородской области на 2013-2020 годы». В рамках их реализации проведено дальнейшее укрепление материально-технической базы учреждений здравоохранения: введено в строй 3 объекта и завершалось строительство 4 объектов в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения, осуществлён капитальный ремонт – в 33 и в стадии завершения 11, текущий ремонт – в 16 и продолжался – в 9 медицинских организациях и оснащение 6 существующих межрайонных отделения (центров). Это позволило привести в соответствие стандарту оснащение многих учреждений здравоохранения. Для их оснащения закуплено 1270 единиц современного медицинского оборудования. Внедрялись современные информационные системы: до конца 2013г. практически завершено оснащение электронным оборудованием 6 323 рабочих мест специалистов (контроль и руководство с участием автора). Автоматизированное рабочее место врача установлено во всех амбулаторных учреждениях. Организована система планирования встречи пациента с врачом: предварительная запись по телефону, интернету, а в поликлинике – с помощью «Инфомата». Завершается формирование единой информационной системы здравоохранения региона. В области внедрено 147 федеральных медико-экономических стандартов (МЭС). Разработаны, рассчитаны (с нашим участием), используются в амбулаторно-поликлинических учреждениях 2006 территориальных МЭС и протоколов ведения больного, в т.ч. по профилактике, которые оплачиваются за счёт средств ОМС. Дополнительные средства, полученные в рамках данных программ, направлялись на сокращение дефицита программы госгарантий, который за 2011-2012гг. снизился до 24% (2010г. – 38,4), а также на покрытие затрат за медицинскую помощь в соответствии с МЭС. В связи с этим показатель используемого подушевого финансирования ПМСП увеличился на 53,0% и составил 9 160 руб. на 1 жителя в год. С целью дальнейшего повышения качества ПМСП, эффективности профилактики и сохранения здоровья населения оплата труда медработников первичного звена осуществлялась с использованием отраслевой системы оплаты труда по критериям оценки конечных результатов их труда и стимулирующих доплат, в зависимости от объемов и качества медицинской помощи. Разработанные, с участием автора, Примерные критерии (индикаторы) качества утверждены приказом начальником департамента здравоохранения от 19.01.2007 г. № 36. Для амбулаторно-поликлинической службы было утверждено 14 критериев, в том числе 5, характеризующих конечные результаты труда врача первичного звена. Это: уровень первичного выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста (11-30 человек); число лиц, умерших на дому от сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте до 60 лет и не наблюдавшихся в последний год жизни (от 0 до 1 и более); смертность детей на дому, в том числе до 1 года жизни (от 0 до 1 и более); материнская смертность (от 0 до 1 и более); перинатальная смертность (от 0 до 1 и более). Главные врачи ЦРБ утвердили адаптированные критерии для своих медицинских организаций района и их структурных подразделений. Коэффициент качества рассчитывается как отношение фактического числа баллов к их максимальному значению. Доплата врачу и средним медицинским работникам участка начислялась в течение квартала с учётом коэффициента качества и рассчитывалась к базовой ставке с учётом коэффициентов специфики и в зависимости от полученного дохода. Так же учитывалась эффективность профилактической работы и формирование здорового образа жизни. Для повышения доступности медицинской помощи сельскому населению количество мобильных бригад при ЦРБ увеличено с 24 до 34, соответственно увеличилось число осмотренных сельских жителей. Оснащались и увеличивали объёмы работы приёмные отделения при городских больницах и ЦРБ по коррекции неотложных состояний и отделения (кабинеты) физиотерапии по реабилитации пациентов. Развивалось государственно-частное парт-



нерство, по программе госгарантий работает 9 коммерческих организаций первичной сети, накоплен опыт подготовки инвестиционных договоров на оказание медицинской помощи.

Реализация мероприятий Программы и оптимальной системы организации и финансирования ПМСП в 2011-2013гг. дали в целом по области положительные результаты. Повысилась интенсивность работы участковой службы. Врачебная функция сохранилась на прежнем уровне и составила 9,2 посещения на 1 жителя в год, однако увеличилось на 6,7% число посещений с профилактической целью (с 2,1 до 2,9), уровень диспансеризации увеличился на 2,7% – число взятых больных под диспансерное наблюдение, а число оздоровленных – с 97,6 до 98,6%. Уменьшилось время ожидания консультации специалистов на 18,0%. Активизировалась профилактическая работа: обучалось здоровому образу жизни и в «школах здоровья» ежегодно более половины взрослого населения (>711 тыс. чел.) и проводилось свыше 1200 массовых мероприятий с числом участвующих лиц около 220 тыс. чел. Всего профилактических мероприятий за эти годы выполнили на 9,1% больше, а число участников – увеличилось на 11,8%, на 15% – число выступлений в СМИ, в 2,4 раза – изданных пропагандистских материалов, в 2 раза – число посещений в центры «Здоровье». Широко использовались стационар замещающие виды медицинской помощи: в дневных стационарах при амбулаторных учреждениях только в 2013г. пролечено 89,8 тыс. пациентов, проведено 671 койко-дня на 1 000 населения, при нормативе – 665, экономия составила более 900 млн. руб. Доля вызовов СМП со временем доездки к больному менее 20 минут, увеличилась на 13,2%. Уменьшился уровень госпитализации с 226 до 214 на 1000 жителей; работа койки снизилась с 338 до 329,6 дней в году. Кроме того, в стационаре началась дифференциация коек: выделено 304 паллиативные койки и функционирует 246 коек для восстановительного лечения и реабилитации. Это привело к уменьшению дорогостоящих коек реанимационно-интенсивного лечения и сокращению сроков лечения на них с 12,7 до 12 дней, на муниципальном уровне – до 10,6 дней. Общая заболеваемость населения уменьшилась на 0,8%. Кроме того, уменьшилась заболеваемость по ряду социально-значимым заболеваниям с диагнозом, установленным впервые в жизни: – сифилисом – на 60,9% и показатель составил 9,3 на 100000 населения (2010 г. – 23,8); – наркоманией – на 50,0% и показатель составил 2,4 (2010 г. – 4,8); – туберкулезом – на 37,1% и показатель составил 29,3 (2010 г. – 46,6); – гонореей – на 25,4% и показатель составил 20,2 (2010 г. – 27,1); – алкоголизмом – на 24,2% и показатель составил 52,8 (2010 г. – 69,7); – психическими расстройствами – на 6,8% и показатель составил 265,9 (2010 г. – 285,3). Это положительно сказалось на **улучшении демографической ситуации и продолжительности жизни населения**. Так, демографическая ситуация в области улучшилась. Увеличилась рождаемость на 6,4%, показатель составил 11,6 на 1000 населения (2010г. – 10,9). Общая смертность населения уменьшилась на 4,2% и показатель составил – 13,8 на 1000 населения (2010 г. – 14,4). Снижение общей смертности произошло в основном за счёт следующих классов заболеваний: некоторые инфекционные и паразитарные болезни – на 15,1%, болезни системы кровообращения – на 11,5%, внешних причин – 2,7% и ряд других. Кроме того, уменьшилась на 5,6% смертность лиц трудоспособного возраста; на 31,4% – смертность от туберкулеза, на 7,8% – от ДТП. Уменьшилась больничная летальность от инфаркта на 23,0%. «Годичная» летальность от злокачественных заболеваний снизилась – 19,7%, а 5-ти летняя выживаемость – увеличилась на 4,7%. Это свидетельствует, с одной стороны о повышении эффективности профилактики и выявления заболеваний на ранних стадиях развития, с другой – повышении качества медицинской помощи, табл. 1.

Таблица 1

Некоторые качественные показатели медицинской помощи

Показатель	2010 г	2011 г	2012 г	2013 г	2013г к 2010 г в %
Смертность в трудоспособном возрасте, общая	502,9	489,9	475,2	474,8	94,4
ДТП (от всех видов транспортных средств)	25,7	28,6	28,8	23,7	92,2
От туберкулеза	3,5	3,0	2,5	2,4	68,6
Больничная летальность от острого инфаркта миокарда	12,2	11,3	10,2	9,4	77,0
Годичная летальность от злокачественных новообразований	25,4	21,1	20,5	20,4	80,3
Пятилетняя выживаемость от онкозаболеваний	47,2	49,1	49,5	49,4	104,7

Уменьшился показатель естественной убыли населения и составил – 2,2 на 1000 населения (2010 г. – -3,5). Численность населения на начало 2013 года увеличилось за счёт миграции на 0,5% и составила 1540,9 тыс. человек (2010 г. – 1532,5). Ожидаемая продолжительность жизни выросла на 1,13% и составила 72,1 лет (2010 г. – 71,3). Увеличилась за 2010-2012 гг., по мнению самих пациентов, удовлетворённость населения качеством медицинской помощи на 10,2% и составила: городских – 81,3%, сельских – 78%, при утверждённом показателе – 70%. Количество жалоб уменьшилось на 42,1%. Заработная плата врачей увеличилась на 46,1%, средних медработников – 44,7%.



В пилотных районах наиболее активно внедрялась перспективная трёхэтапная организация 1-го уровня ПМСП. Отработана маршрутизация пациентов, широко использовались мобильные медицинские бригады при ЦРБ. Так, число выездов мобильных бригад за 2011-2013 гг. увеличилось в 2,1 раза, число осмотренных – на 83,4%, число проконсультированных больных – на 91,7%, табл.2.

Таблица 2

Динамика выезда врачей мобильных бригад ЦРБ пилотных районов за 2010-2013 гг.

Показатель	количество выездов всего					осмотрено (чел).					Проведено консультаций				
	2010	2011	2012	2013	%2013 к 2010	2010	2011	2012	2013	%2013 к 2010	2010	2011	2012	2013	%2013 к 2010
Алексеевский	180	182	443	662	>в 3,7р.	1841	1871	5160	9937	>в 5,4р.	231	239	296	267	115,6
Красненский	58	73	61	84	144,8	584	707	636	789	135,1	142	160	171	197	138,7
Красногвардейский	12	16	56	39	>в 3,2 р.	10912	11880	11431	12521	114,7	1678	1863	1967	2080	123,9
Всего	250	271	560	785	>в3,1 р.	13337	14458	17227	16967	127,2	2051	2262	2434	2544	124,0

В отделениях диагностики и коррекции неотложных состояний оказана помощь 32,6 тыс. чел., в т. ч. более 1,6 тыс. – детям. После коррекции неотложных состояний у 21,7 тыс. (66,6%) пациентов, отпала необходимость в госпитализации (экономию составила около 27 млн. руб.), табл. 3. За счёт использования стационар замещающих видов помощи экономия составила около 233 млн. руб. В физиотерапевтических отделениях пилотных районов получили восстановительное лечение более 99 тыс. пациентов, которым отпущено около 1,3 млн. процедур, что составило в среднем 13 процедур на курс лечения. В пилотном Алексеевском районе в межрайонном отделении получили стационарное восстановительное лечение 1,5 тыс. больных, в том числе: 27,9% – сельские жители и 54,8% – лица старше трудоспособного возраста, 23% – дети. Объёмы этой помощи увеличиваются. Паллиативную помощь оказывали врачи первичного звена в поликлинике, на дому.

Таблица 3

Динамика госпитализированных из числа обратившихся в приёмное отделение с неотложными состояниями в 2010-2013 годы

Показатель	Всего амбулаторных посещений в приемное отделение (чел)					Госпитализировано (чел).				
	2010	2011	2012	2013	%2013 к 2010	2010	2011	2012	2013	%2013 к 2010
Алексеевский	8061	8295	8436	8654	107,3	2927	2891	2669	2858	97,6
Красненский	1002	1025	1003	1071	106,9	117	90	77	109	93,2
Красногвардейский	1529	1497	1325	1287	84,2	765	726	731	727	95,0
Всего	10592	10817	10764	11012	103,9	3809	3707	3477	3694	96,9
% не госпитализированных после коррекции неотложных состояний	-	-	-	-	-	64,0	65,7	67,7	66,5	103,9

Таким образом, в условиях дефицита финансирования здравоохранения региона использование эффективных форм организации и финансирования первичной медико-санитарной помощи (апробированных в пилотных районах), позволило мотивировать медицинских работников первичного звена в повышении качества и доступности ПМСП жителям, сохранении здоровья прикрепленного населения на первичном этапе, соответственно, уменьшение объёмов помощи на вторичном и третичном этапах, что привело к повышению её эффективности и эффективности здравоохранения в целом.

Литература

1. Документационный центр ВОЗ. Первичная медико-санитарная помощь сегодня, актуальнее, чем когда-либо. Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2008 г. – Женева, 2008. – С. 1-125.
2. Егорышева И.В. Медицинские общества в России в конце XVIII –первой половине XIX века // Здравоохранение Рос. Федерации. 2008. – № 5. – С. 49-51.
3. Жирнова Г.М. Реформирование амбулаторно-поликлинической службы в новых экономических условиях (на примере промышленного города Чувашской Республики): Автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.33 / Казан, гос. мед. ун-т. – Казань, 2004. – 21 с.
4. Стукалов А.Ф. Модель реформирования первичной медицинской помощи / А.А. Калининская, А.Ф. Стукалов [и др.]// Здравоохранение Рос. Федерации. 2008. – № 5. – С. 6-10.
5. Меркулов А.А. Управление здравоохранением как территориальной социально-экономической системой. Автореферат. дисс. ...канд. мед. наук. – Саратов, 2008. – 45 с.
6. Пинкус Т.М. Повышение структурной эффективности системы здравоохранения области / Т.М. Пинкус, М.А. Степчук, С.В. Абрамова // Проблемы экономики и управления. – Белгород, 2009. – № 4. – С. 181-183.
7. Степчук М.А. Модель организации медицинской помощи населению Белгородской области / М.А. Степчук, Т.М. Пинкус, Д.П. Боженко, О.А. Ефремова // Научные ведомости. «Медицина. Фармация». БелГУ, Белгород, 2012. – № 10 (129), Выпуск 18. – С. 84-94.

FUTURE DIRECTIONS OF PRIMARY HEALTH CARE AND RESULTS OF THEIR IMPLEMENTATION IN THE REGION

M.A. STEPCHUK

The medical information-analytical centre, Belgorod

e-mail: m.stepchuk@mail.ru

The article highlights the prospects for development and implementation results in the region, the organization of primary health care and the organization of its three-stage first level.

Keywords: primary health care, primary care, local service.



МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА УРОВНЕ УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.А. СМЕЯНОВ
С.В. ТАРАСЕНКО
О.И. СМЕЯНОВА
Н.В. ДЕМИХОВА

*Сумский государственный
университет, Украина*

e-mail: nadezhda-sumy@mail.ru

В статье предложена модель управления качеством медицинской помощи на уровне учреждения здравоохранения, основной характеристикой которой является социальная направленность. Выделение условно-постоянной и условно-переменной составляющих модели позволяет системно и поэтапно внедрить систему непрерывного улучшения качества медицинской помощи в учреждении здравоохранения.

Модель предполагает формирование базовых условий непрерывного улучшения качества медицинского обслуживания, которые в дальнейшем поддерживаются с учетом изменяющихся условий внешней и внутренней среды. На базе созданной условно-постоянной составляющей возможно функционирование цикла внутреннего аудита (условно-переменная составляющая), в процессе которого непосредственно определяются существующие и возможные риски в отношении качества медицинской помощи, разрабатываются и внедряются мероприятия по устранению выявленных рисков.

Ключевые слова: внутренний аудит, управление качеством медицинской помощи, медико-социальная модель, учреждение здравоохранения.

Введение. Ухудшение демографических показателей и показателей здоровья в ряде стран, повышение ожиданий пациентов касательно услуг здравоохранения, а также появление в средствах массовой информации ряда публикаций, посвященных вопросам качества медицинской помощи (КМП), сфокусировали системы здравоохранения на обеспечении качества медицинского обслуживания [3, 10, 12].

Улучшение деятельности и гарантирование высокого КМП потребителям медицинских услуг возможно путем изменений в системе управления учреждением здравоохранения (УЗ). В условиях бюрократической системы управления КМП, основным инструментом которой является экспертиза качества медицинского обслуживания, контроль направлен на выявление нарушений и дефектов в лечебно-диагностическом процессе и применение административных мер. Внедрение системы непрерывного улучшения качества предусматривает создание новых, партнерских взаимоотношений между медицинскими работниками и пациентами, между администрацией УЗ и работниками; создание благоприятной среды в коллективе, в котором творчество и открытость поощряются, а ошибки и неудачи исследуются без страха и обвинений.

Современный подход к обеспечению КМП в УЗ основывается на совершенствовании управления процессами предоставления медицинской помощи (МП), в частности, стандартизации процесса лечения и внедрении механизма внутреннего аудита (ВА) как главных элементов системы непрерывного улучшения КМП [11, 13, 15].

ДСТУ ISO 9000:2007 "Системы управления качеством. Основные положения и словарь" определяет аудит как систематический, независимый и документированный процесс получения свидетельств аудита (проверки) и объективного их оценивания с целью установления степени выполнения согласованных критериев аудита (проверки) [6].

Международные стандарты контроля качества определяют ВА как оценочную деятельность службы, созданную субъектом хозяйствования [5].

Исследованиям улучшения КМП в УЗ посвящен ряд работ Бедоревой И.Ю. и соавт. [1], Блохиной М.В. и соавт. [2], Журавлева Ю.И. с соавт. [4], Линденбрата А.Л. [7], Рахмановой Н. И. и соавт. [13], Югай М.Т. и соавт. [14], Signe Agnes Flottorp [15]. Применение ВА в системе управления КМП рассмотрены в исследованиях Ошкординой А.А. и соавт. [8], Посенковой О.М. и соавт. [9], Семенов Н.В. [11] Однако актуальными остаются вопросы разработки модели управления КМП в УЗ в условиях усиления социальной направленности систем здравоохранения.

Цель исследования. Разработка модели управления КМП на уровне УЗ, основной характеристикой которой является социальная направленность.

Методы исследования. В процессе исследования были использованы системный подход, мета-анализ, описательное моделирование.

Результаты и их обсуждение. Медико-социальная модель управления КМП на основе механизма ВА предусматривает проведение циклической оценки и улучшения качества. Базовыми элементами модели являются условно-постоянная составляющая (нормативно-методологическая компонента, создание благоприятной среды в УЗ, мотивационная компонента) и условно-переменная составляющая (цикл ВА) (рис. 1).

Важным элементом внедрения механизма ВА является формирование каналов обратной связи между поставщиками и потребителями медицинских услуг. Эта связь показывает реакцию потребителя медицинских услуг на оказанную МП, отражает (сообщает) «что было хорошо, а что нужно изменить». То есть ВА позволяет и предусматривает включение пациентов, медицинских работников в процесс принятия решений в системе управления КМП. Формирование каналов обратной связи определяет медико-социальную направленность модели управления КМП на основе ВА.

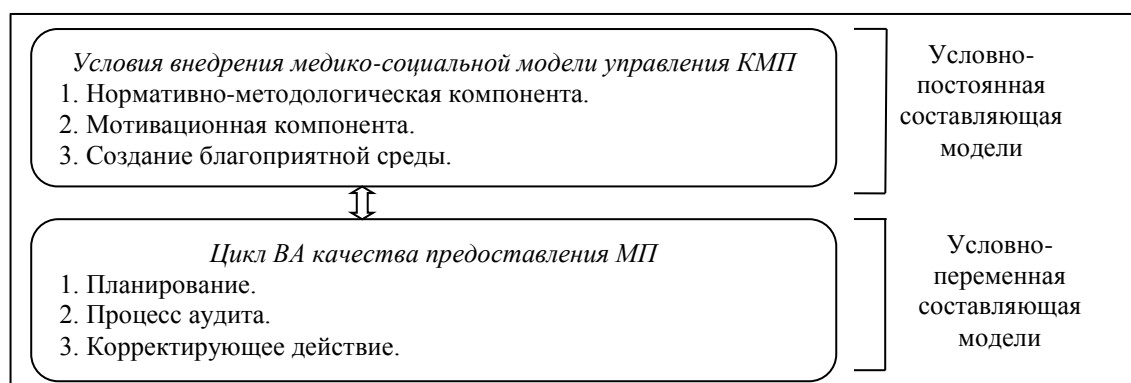


Рис. 1. Концептуальный подход к управлению КМП на основе механизма ВА (Смеянов В.А. и соавторы, 2013)

Условно-постоянная составляющая формирует обязательные условия для внедрения медико-социальной модели управления КМП. Она создается с целью возможности функционирования механизма ВА в УЗ и постоянно поддерживается с учетом обновления государственной нормативно-правовой базы, рыночных условий, изменений в обществе в целом и т.п. Нормативно-методологическая составляющая включает: приказы по УЗ, методические рекомендации, локальные клинические протоколы, хронометраж лечебного и технологического процессов, маршруты пациентов, статистические данные, планы медицинских Советов, программу и план обеспечения КМП в УЗ и другие методические документы по КМП.

Одновременно с нормативно-правовой базой в УЗ формируется среда, благоприятная к непрерывному улучшению КМП, что предусматривает:

- лидерство руководства;
- проведение общего собрания коллектива с разъяснением целей и принципов концепции непрерывного улучшения КМП (доброжелательности, конфиденциальности, использование уже имеющихся данных, отсутствия наказаний или обвинений в результате проведения аудита, обеспечение обучения персонала);
- создание структурной компоненты непрерывного улучшения КМП: необходимых моно- или мультидисциплинарных групп, в состав которых приказом главного врача могут быть привлечены работники различных подразделений данного УЗ, потребители медицинских услуг, представители общественных организаций;
- формирование мотивационной компоненты системы непрерывного улучшения КМП: системы материального и морального вознаграждения за предоставление качественной МП и участие в работе мультидисциплинарных групп.

Создание благоприятной среды в УЗ является одним из главных условий эффективного функционирования медико-социальной модели управления КМП и базируется, в первую очередь, на инициативности и заинтересованности руководства; проведении в коллективе разъяснительной работы о целях и принципах концепции непрерывного улучшения КМП и др.

Создание среды в УЗ, благоприятной к непрерывному улучшению КМП, предусматривает осуществление мер по изменению отношения в коллективе к проблемам КМП, например: разработку и распространение среди персонала подготовленных методических материалов, обеспечение их доступности для каждого сотрудника; информирование всех сотрудников о том, что в рамках новой си-



стемы управления качеством действия направлены не на выявление недостатков с целью наказания, а с целью их предотвращения при оказании МП пациентам и др.

Мотивационная составляющая предусматривает создание системы материального и морального поощрения за предоставление качественной МП и участие медицинских работников в процессах улучшения КМП.

Формирование мотивации у персонала медицинской организации к качественному выполнению своей работы и к активному участию в процессах управления качеством является одним из условий успешной реализации политики в области качества. В данном направлении администрации УЗ необходимо периодически проводить исследования по изучению мотивационных рычагов у работников, использовать принципы экономического и морального стимулирования (объявление благодарности, награждение ценными подарками и грамотами, проведение конкурсов на звание «Лучший врач» и «Лучшая медицинская сестра» и т.д.). Активным сотрудникам создать условия для дальнейшего профессионального, административного или научного роста при достижении определенных успехов в области качества. Ключевым направлением системы морального стимулирования персонала является демонстрация достижений в области качества. Основные достижения, как отдельных сотрудников, так и всего коллектива целесообразно демонстрировать на общебольничных совещаниях, на собрании трудового коллектива учреждения, на административных совещаниях районного и областного масштабов, а также освещать в средствах массовой информации.

На базе условно-постоянной составляющей медико-социальной модели управления КМП в УЗ возможно функционирование и развитие условно-переменной составляющей, то есть эффективное внедрение системы непрерывного улучшения КМП на основе цикла ВА. Цикл ВА состоит из трех основных этапов: планирование, процесс и корректирующее действие. По результатам проведения цикла ВА принимаются управленческие решения, имеющие целью улучшение существующего уровня КМП в УЗ. Следующим этапом в модели является анализ эффективности внедрений и проведение повторного аудита для поддержания непрерывности совершенствования процессов оказания МП.

Таким образом, для эффективного функционирования медико-социальной модели системы управления КМП в УЗ необходима разработка нормативно-методологической базы на основе стандартизации процессов предоставления МД, создание благоприятной среды в коллективе на принципах реализации концепции непрерывного улучшения КМП и разработка системы материального и морального поощрения за предоставление качественной медицинской помощи и участие в процессах улучшения КМП.

Создание условно-постоянной составляющей медико-социальной модели управления КМП в УЗ предоставляет возможность проведения ВА. Сначала в УЗ издается приказ о проведении ВА, которым устанавливаются приоритеты, указывается тема, определяются ресурсы, создается мультидисциплинарная команда. Приоритеты устанавливаются, исходя из результатов деятельности УЗ, состояния здоровья обслуживаемого населения, данных статистических отчетов, результатов мониторинга удовлетворенности пациентов и др.

Выбор темы является важным этапом внутреннего аудита. Тема аудита должна быть актуальной и локальной, направленной на улучшение клинических, социальных, эпидемиологических, профилактических и других аспектов деятельности УЗ. Тему аудита, как правило, определяет главный врач, ориентируясь на статистические данные, результаты мониторинга удовлетворенности пациентов, данные анализа жалоб и т.д. Например, проблемой может быть увеличение случаев осложнений у больных артериальной гипертензией в год, увеличение среднего показателя койко-дней у послеоперационных больных, низкий уровень посещения семейного врача диспансерными больными, увеличение количества жалоб. Затем устанавливаются цели и задачи ВА, которые должны соответствовать следующим критериям: быть специфическими (например, уменьшение количества послеоперационных осложнений); указывать на целевую аудиторию или систему, на которую она направлена (для пациентов с артериальной гипертензией, больных сахарным диабетом, urgentных хирургических больных); быть измеряемыми (количество обращений к врачу общей практики-семейной медицины или к специалистам, количество лабораторных и инструментальных обследований за год, уровень артериального давления, время пребывания больного в приемном отделении и т.п.). На этапе «планирование» определяются ресурсы, необходимые для проведения ВА: специалисты-эксперты, оборудование, программное обеспечение и др. Также создается мультидисциплинарная команда путем включения в нее представителей всех групп, заинтересованных в повышении КМП.

Этап «процесс» включает: определение вида и объекта аудита, утверждение индикаторов качества, выбор инструментов аудита, составление поэтапного плана проведения аудита, сбор данных, анализ; т.е. на этом этапе выявляются недостатки и узкие места в процессе организации МП в УЗ. Мультидисциплинарная команда на своем заседании определяет виды (направления) и объекты (единицы исследования) аудита. Затем утверждает индикаторы качества, то есть показатели, величина которых будет оцениваться в процессе ВА. Нельзя ограничиваться только индикаторами, разработанными на основе клинических стандартов. Выделяют также индикаторы, разработанные мульти-

дисциплинарной командой самостоятельно, например: время, потраченное пациентами на ожидание приема; число пациентов, довольных общим сервисом в УЗ, количество профилактических осмотров за год больных, которые находятся на диспансерном учете, качество ведения медицинской документации. В зависимости от определенных видов аудита выбираются инструменты аудита: мониторинг, наблюдение, анализ медицинской документации, бенчмаркинг и др. Затем составляется поэтапный план проведения аудита, в котором определяются основные мероприятия аудита, исполнители, сроки мероприятий.

На этапе «корректирующее действие» разрабатываются предложения, происходит апробация предложений и внедрение предложений. После выявления причин проблем обеспечения КМП, мультидисциплинарная команда разрабатывает меры по улучшению имеющейся медицинской практики.

После апробации предложений проводится анализ улучшений на основе определенных индикаторов эффективности. Затем важно продолжать мониторинг и сбор данных с целью выявления положительных или отрицательных последствий системного внедрения определенного мероприятия в УЗ. На этом этапе формируется итоговая оценка эффективности ВА и закрепляются достигнутые улучшения в УЗ. Для этого нужно сравнить данные мониторинга до и после мероприятий, выявить улучшились ли индикаторы, определить соответствие процесса запланированному, подвести итоги и сделать выводы. На основе выводов мультидисциплинарная команда должна принять решение о внесении корректив в мероприятия; определить, какие изменения должны быть сделаны; при отсутствии улучшений, оценить полученный результат; при наличии улучшений, определить возможности их распространения и закрепления в практике УЗ.

На этапе внедрения изменений выдается приказ по УЗ об итогах ВА и внедрения предложений по совершенствованию КМП, вносятся данные по проведенному ВА в реестр аудитов.

Выводы. В отличие от бюрократической модели обеспечения КМП, предложенная модель формирует систему принятия решений, которая направлена на улучшение здоровья населения и КМП с учетом потребностей, обязательным участием представителей всех заинтересованных групп. Выделение условно-постоянной и условно-переменной составляющих модели позволяет системно и поэтапно внедрить систему непрерывного улучшения КМП в УЗ. Модель предполагает формирование базовых условий непрерывного улучшения качества медицинского обслуживания, которые в дальнейшем поддерживаются с учетом изменяющихся условий внешней и внутренней среды. На базе созданной условно-постоянной составляющей возможно функционирование цикла ВА (условно-переменная составляющая), в процессе которого непосредственно определяются существующие и возможные риски в отношении КМП, разрабатываются и внедряются мероприятия по устранению выявленных рисков.

Литература

1. Бедорева И.Ю. Принципы функционирования системы менеджмента качества в медицинском научно-исследовательском учреждении / И.Ю. Бедорева, Е.А. Головкин, Т.В. Комисарова, Л.В. Кислицына // Главврач. — 2011. — № 3. — С. 62-72
2. Блохина М.В. Методика управления качеством медицинской помощи на основе процессного подхода / М.В. Блохина, О.Н. Уразова // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2012. — № 4. — С. 57-60.
3. Европейский план действий по укреплению потенциала и услуг общественного здравоохранения. — Мальта: ВОЗ, Европейское региональное бюро. — 2012. — 52 с.
4. Журавлев Ю.И. Проблемы управления качеством независимой сестринской помощи на современном этапе / Ю.И. Журавлев, Е.В. Пальчук // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация». — 2012. — № 10. — Выпуск 18. — С. 95-101.
5. Международные стандарты контроля качества, аудита, обзора, другого предоставления уверенности и сопутствующих услуг: издание 2010, часть 1 / пер. с англ. А.Л. Ольховикова и др. — К.: Изд-во «Феникс», 2010. — 409 с.
6. Национальный стандарт Украины. Системы управления качеством. Основные положения и словарь терминов (ISO 9000:2005, IDT): ДСТУ ISO 9000:2007. — К.: Госпотребстандарт Украины, 2008. — 29 с.
7. Линденбратен А.Л. Торетические и практические аспекты организации управления качеством медицинской помощи // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. — 2012. — № 3. — С. 23-26.
8. Ошкордина А.А. Особенности организации внутреннего аудита в медицинском учреждении на примере ГУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум» / А.А. Ошкордина, Т. Н. Клементьева // Системная интеграция в здравоохранении. — 2009. — № 2. — С. 35-41 [Электронный ресурс] — Режим доступа: http://sys-int.ru/sites/default/files/sys_int_40_2_4_2009_1.pdf.
9. Посненкова О.М. Клинический аудит качества медицинской помощи больным артериальной гипертонией в поликлинике города Саратова с использованием компьютерной информационно-аналитической системы / О.М. Посненкова, В.И. Гриднев, А.Р. Кисилев, В.А. Шварц // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009, Т. 5. — № 4. — С. 548-554.



10. Предварительный обзор институциональных моделей выполнения основных оперативных функций общественного здравоохранения в Европе. – Копенгаген: ВОЗ, Европейское региональное бюро, 2012. – 45 с.
11. Семенова Н.В. Анализ готовности персонала психиатрических учреждений к переходу на индустриальную модель управления качеством медицинской помощи: методические рекомендации / Н.В. Семенова. – Санкт-Петербург, 2012. – 24 с.
12. Таллиннская хартия: Системы здравоохранения для здоровья и благосостояния / Европейская министерская конференция ВОЗ по системам здравоохранения: «Системы здравоохранения-Здоровье-Благосостояние». – Таллинн, Эстония, 25-27 июня 2008 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/document/E91438R.pdf>.
13. Рахманова Н. Внедрение проектов повышения качества медицинского обслуживания на уровне первичного звена здравоохранения / Н. Рахманова, Н. Нармухамедова. – Ташкент, 2007. – 148 с.
14. Югай М.Т. Внедрение принципов корпоративного менеджмента в управление государственной больницей / М.Т. Югай, Ф.Н. Кадыров // Менеджер здравоохранения. – 2012. – № 9. – С. 6-9.
15. Signe Agnes Flottorp. Краткое изложение принципов № 3. Применение аудита с обратной связью, предполагающей высказывание оценок и отзывов медицинским работникам, как способ повышения качества и безопасности медико-санитарной помощи / Signe Agnes Flottorp, Gro Jamtvedt, Bernhard Gibis, Martin McKee – ВООЗ, 2010 г. – 66 с.

MEDICAL AND SOCIAL MODEL OF MANAGEMENT OF HEALTH CARE QUALITY FOR HEALTH CARE INSTITUTION

We suggested the model of management of health care quality for health care institution, the main feature of which is social orientation. Detachment of conditionally permanent and conditionally variable components from the model allows us to implement systematically and gradually the system of continuous quality of health care improvement in health care institution.

The model assumes creating of basic conditions of continuous quality of medical services improvement. These conditions will be maintained in response to changeable conditions of external and internal environment. On the basis of established conditionally permanent component functioning of the internal audit cycle is possible (conditionally variable component), in which existing and possible risks concerning quality of health care are identified, and activities to eliminate detected risks are developed and implemented.

Keywords: internal audit, management of health care quality, medical and social model, health care institution.

V.A. SMEYANOV
S.V. TARASENKO
O.I. SMEYANOVA
N.V. DEMIKHOVA

Sumy State University, Ukraine

e-mail: nadezhda-sumy@mail.ru

УДК: 378.147.111.042

НОВОЕ ЗНАНИЕ В МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ С ПОЗИЦИЙ ГРУППОВЫХ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОДХОДОВ В ИННОВАЦИОННОМ ОБУЧАЮЩЕМ ПРОЦЕССЕ

П.Г. КРАВЧУН¹
О.И. ШУШЛЯПИН¹
О.А. ЕФРЕМОВА²
О.В. ЛОМАКИНА¹
М.А. ТУЧИНСКАЯ¹
Д.В. ОЛЬХОВСКИЙ¹
А.Ю. ТИТОВА¹

¹⁾ Харьковский национальный медицинский университет,

²⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

Главным в Болонском процессе является положение об указании на необходимость отношения к образованию как к общественному благу и общественной ответственности. Общественное благо означает, что оно должно быть доступным и бесплатным на протяжении всей жизни человека. Это подход, к которому призывает и Всемирная декларация о высшем образовании в XXI веке. Наш опыт применения индивидуальных заданий в учебном процессе в медвузе показывает, что они могут включать: изучение новых подходов в диагностике и лечении, проведении неотложной помощи и реабилитационных мероприятий, знакомство с новыми научными публикациями в нашей стране и за рубежом, решение ситуационных задач разных типов, проведение широкого круга разборов и обходов при подготовке семейного врача, врача терапевта с применением разных средств активизации мышления и инициативы в самостоятельной работе с закреплением материала, который изучается. На основе использования метода внутренней игры и саïs-метода в рамках герменевтического подхода создаются новые методические рекомендации

Ключевые слова: Болонская конвенция, высшее образование, творческие психолого-обучающие подходы.

Вхождение Украины и России в новый обучающий процесс – это вхождение в единое образовательное пространство Европы. Та система мер, к которой обычно сводится новый обучающий процесс, включает в себя 3-4 года бакалавриата, 1-2 года магистратуры, создание системы зачетных единиц, общепризнанную систему оценки качества обучения, широко используемую на терапевтических и других кафедрах [6].

Новая обучающая декларация предусматривает повсеместное внедрение системы кредитов или системы зачетных единиц (ECTS) – Европейской системы перезачета зачетных единиц трудоемкости, и, что важно, «Кредиты могут быть получены также и в рамках образования, не являющегося высшим, включая обучение в течение всей жизни». Это основа основ мобильности студентов, как одной из главных характеристик нового обучающего процесса. Конечно, это не законодательная норма и ее признание остается за университетами. Но она явно заслуживает внимания, ибо ныне речь идет об обучении в течение всей жизни. Поэтому в настоящее время ECTS как система перерастает в систему «накопления» кредитов – European Credit Accumulation [5].

Университет, который включается в систему ECTS, готовит информационный пакет, обновляемый ежегодно, в котором находятся описания всех курсов, доступных в данном вузе, содержится общая информация об университете, проживании студентов, административных процедурах, необходимых для регистрации, академический календарь. В информационный пакет также включены порядок приема в университет, типы курсов, методики и технологии преподавания, величины кредитов и их структура, название факультетов и департаментов, обеспечивающих чтение курсов, условия проведения экзаменов и оценки знаний, степени и звания, присваиваемые вузом. Система кредитных часов возлагает на студентов повышенную ответственность и потому, что они должны сами составлять свою учебную программу и определять интенсивность занятий в каждом семестре, это потребует укрепления психологических служб в вузах и появления новой группы консультантов, способных помочь студентам в выборе траектории обучения, а также посоветовать, если необходимо, повторение тех или иных курсов, если они не освоены [11].

Реформы образования, направленные на приведение его системы с Европейскими стандартами, требуют учета того, как обычно происходит усвоение знаний в учебных заведениях, как осваиваются навыки и умения, приобретаемые учащимися; учета того, как развиваются познавательные способности, каково их мировоззрение, насколько интерес познания совпадает с общественным интересом, насколько учащиеся готовы к практической жизни по окончании учебы. Отбор оптимального объема знаний, умений и навыков для достижения нужных компетенций специалистов с позиции достаточного минимума – это не ограничение образовательных потребностей и возможностей обуча-



емых, а профессионально грамотный подход к формированию образовательной программы, отвечающей как интересам личности, так и потребностям общества. Конечная цель образования двуединая и она направлена на самоактуализацию и самосовершенствование личности в профессиональном отношении, с одной стороны, и способность быть полезным обществу, наиболее полно реализуя свои потенциальные способности и возможности, с другой [8]. В сущности нет противоречий между личными и социальными интересами у учащихся. Но как конечную цель образования достичь с этих позиций?

Формальное равенство без душевной открытости и искренности общения не приводит к полному единству нации, приводя к конфликтам в так называемом социуме «общественного потребления». Важно рассматривать социум как целостную систему взаимодействующих личностей, включенную в природную экосистему, а личность, как целостную психофизическую социально детерминированную систему. Принципы организации учебного процесса задаются преподавателем как профессионалом, так и наставником – воспитателем. Эффективному обучению благоприятствует доброжелательная и непринужденная манера общения преподавателей с учащимися, их эмоциональная и душевная открытость в степени, соответствующей конкретной ситуации. Важно, чтобы психологическая атмосфера способствовала общности людей, не в ущерб индивидуальности каждого с учетом актуальных потребностей каждого с формированием мотивации и интересов к развитию в обучении, с выявлением и развитием индивидуальных способностей. Каждый студент и преподаватель имеет свободу самовыражения и свободу выбора предмета познания в той мере, в какой это не мешает другим проявлять себя, развиваться и приобретать необходимые ему знания. Каждый несет ответственность за свои слова и проступки, а также за свое эмоциональное состояние. Преподаватель должен использовать каждую возможность для демонстрации связи излагаемого материала с другими дисциплинами на основе регулярного тестового исходного и текущего контроля эффективности обучения [9].

Присоединение стран к новому обучающему процессу должно повысить качество образования в контексте практико-ориентированного направления учебного процесса. Отличительными тенденциями развития мировой системы образования является углубление в фундаментальные основы учебы, усиление гуманитарной и профессиональной ее направленности, формирование у студентов системного подхода к анализу медико-социальных ситуаций, стратегического и тактического мышления, воспитание социальной и профессиональной мобильности, умения общаться, использование иностранного языка в практической жизни. Знание же заболеваний внутренних органов имеет большое значение в системе подготовки будущего врача в стенах медицинских университетов, имеет свои особенности и специфику для студентов, клинических ординаторов, интернов, аспирантов и докторантов [2].

На данном этапе развития образования большинство специалистов акцентируют внимание на формальных аспектах присоединения к Декларации о Европейском регионе высшего образования, не уделяя надлежащего внимания содержательной стороне проблемы. Между тем, именно преодоление репродуктивного стиля учебы и переход к новой его парадигме, в частности к дивергентному (творческому), в отличие от конвергентного, мышлению, которое обеспечивает познавательную активность и самостоятельность мышления, является одним из стратегических направлений модернизации образования в развитых странах. В первую очередь важно определение роли преподавания терапевтических дисциплин в практической работе будущего врача в рамках Европейской трансферной кредитно-модульной системы образования, опираясь на формирующую деятельность субъекта, где преподавание предмета внутренних болезней является совокупностью функций преподавания, среди которых ведущими являются дидактическая, коммуникативная и контрольная. Дидактическая система интерактивного самообучения при модульном конструировании материала на основе умственного типа учения, характеризуясь личностно-ориентированным и групповым подходом, позволяет решать следующие задания: запуск и поддержка на должном уровне информационно мотивационных механизмов повышения активности студентов при одновременном сокращении аудиторной лекционной нагрузки; планирование и управление качеством учебы со стабильными и воспроизводимыми позитивными результатами, открывая путь к реальной технологизации процесса учебы; запуск и поддержка на должном уровне механизмов внутреннего развития и самосовершенствования субъектов учения, формирования навыков и умений учиться, а также самовоспитание и в конечном итоге – самообразование субъекта учения; интенсификация и ускорение процесса учебы и соответственно сокращение сроков учебы [3].

Развитие и реализация системы коммуникативной интерактивной учебы, характеризуясь практико-ориентированным подходом, позволяет получить воспроизводимость стабильных запланированных результатов в практическом плане с формированием навыков и умений в общении с больными, и, в конечном итоге, определяет самоорганизацию лица, способного к адаптации в условиях социума. В связи с этим, в настоящее время на старших курсах важно внедрение совершенного преподавания внутренних болезней, который в мировой педагогической практике именуется как непрерывный познавательный цикл. Этот метод состоит из трех ключевых этапов: при постановке диагностических и терапевтических заданий преподаватель мотивирует студентов в познании диагностических и терапевтических приемов (на основе выбора ими диагностического метода и/или схемы лече-

ния). Затем преподаватель помогает студентам найти закономерности (логику обследования и лечения больного) в полученной ими информации, формулирует предварительный диагноз и предлагает схему лечения так, как бы это сделал опытный врач, исходя из патогенетических механизмов, которые лежат в основе болезни больного в их индивидуальном выражении. Дополняется процесс обучения решением ситуационных заданий с использованием вероятностного подхода, с обоснованием правильного ответа соответствующему 80-90% его верных решений и последующего проведения дифференциальной диагностики ответов на 60-40-20% их верных решений или полностью неправильных ответов. В дальнейшем преподаватель называет те причины и следствия заболевания конкретного больного. Этот завершающий этап допускает использование студентами знаний для последующих этапов обследования и лечения ими больных на основе решения реальных заданий, и одновременно допускает источники литературы, исходя из принципа «от больного к книге», с тем, чтобы связать полученные новые знания с последующими обследованиями новых больных и решением проблемных диагностических и терапевтических ситуаций, с которыми студент может встретиться в будущей реальной врачебной деятельности [13].

При этом очень важен многоуровневый процесс контроля учебы: начальный, текущий контроль учебы на репродуктивном уровне, рубежный контроль на производительном уровне с получением новых знаний на основе тех, которые являются обоснованными, и, наконец, текущая аттестация и итоговый контроль уровня и качества учебы на протяжении определенного периода учебного времени (семестра). Текущий контроль является ведущим этапом в учебе с необходимостью достижения запланированного уровня и качества учебы, а аттестация (экзамен) – этап, констатирующий достигнутый уровень и качество учебы с оценками «удовлетворительно», «хорошо», «отлично» с соответствующей балльной оценкой в рамках кредитно-модульной системы [14].

На основе приобретенного опыта и практики за последние года становится очевидным, что использование Европейской кредитной трансферной системы позволяет гарантировать прозрачность, а также наводить «мосты» между разными учебными подразделениями медицинских вузов, что и расширило возможность выбора средств учебы для студентов и преподавателей. Кредит – это условная единица измерения учебной нагрузки при изучении какой-либо учебной специальности или определенного курса (дисциплины), выполненной студентом в период учебы. Кредит – минимальная единица, которая точно фиксируется, часто означая учебу в продолжении одной недели, как суммы аудиторной и самостоятельной работы студента. Внедрение кредитно-модульной системы организации учебного процесса в вузах является важным фактором стимулирования эффективной работы преподавателя и студента с учетом времени непосредственного их общения в процессе учебы, но разработка модулей требует от преподавателя глубокой аналитической работы над смысловым и содержательным наполнением дисциплины и структуризацией их как системы, а не механического перенесения разделов программы к соответствующим модулям [12].

Учебно-методический процесс на наших двух кафедрах реализуется в рамках последних достижений в новом обучающем процессе с использованием модульной учебы, которая допускает такую организацию учебного процесса, при которой преподаватель и студент работает с учебной информацией, представленной в виде модулей. Каждый модуль владеет законченностью и относительной самостоятельностью. Совокупность этих модулей составляет единственное целое при раскрытии учебной темы или всей учебной дисциплины. Первый – целевой модуль, дает первое представление о новых объектах, явлениях, событиях (в терапевтической практике представления о клинической ситуации у больного, диагностических и терапевтических приемах). Второй – информационный модуль, является системой необходимой информации в виде разделов, параграфов книги, компьютерных программ и тому подобное. Третий – операциональный модуль, включает весь перечень практических заданий, упражнений и вопросов для самостоятельной работы по использованию полученной информации. Четвёртый – контрольный модуль, предназначен для проверки результатов усвоения новой учебной информации и может быть представлен системой вопросов для зачета, тестов, ситуационных заданий, творческого задания, экзамена. Модульная учеба рассчитана на исключительно самостоятельную работу студента при дозированном усвоении учебной информации, зафиксированной в модулях. Преподаватели кафедры воздают должное умениям строить беседу со студентами в вопросно-ответной форме (диалоге). Форма вопроса развивает мышление, рационализирует эмоции и формирует логику в изложении мыслей. Так, продуманная цепочка вопросов призвана управлять мышлением ученика, особенно в системе диалога «преподаватель-студент», «лечащий врач – интерн», «заведующий отделением – клинический ординатор», «заведующий кафедрой – магистр, аспирант, докторант». При решении разной степени структурированности или неструктурированности ситуационных клинических заданий, включая их решение в интерактивном (диалоговом) режиме, раскрывается эффективность учебного процесса.

Одной из главных функций преподавания в условиях реализации интерактивного самообучения есть создание информационно образовательной среды, которая включает специальным образом написанные и структурированные учебные пособия, мультимедийные учебники, пособия по тестиро-



ванию, издание учебно-методических пособий из основных разделов этого медицинского предмета знания. Важно широко использовать методики обучения, связанные с формированием критического мышления у студентов. Критическое мышление определяет когнитивные навыки и стратегии, которые повышают достоверность желаемого результата обучения, связанного с целенаправленностью, развитием рационально-логического и образного мышления при решении ситуационных заданий, при формулировке выводов и при принятии решений по диагностике и терапии больных. Для традиционной учебы характерное недостаточное внимание к развитию навыков критического мышления, а это всегда уменьшало эффективность учебного процесса. Раньше считалось, что наиболее важно развивать критическое мышление у хорошо успешных студентов. Для плохо успешных – достаточно предоставить основной набор информации, навыков и знаний. В действительности нами было показано, что по мере профессионализации на клинической кафедре необходимо активно влиять на развитие критического мышления у всех студентов независимо от их одаренности. При этом важна практическая реализация интерактивной учебы для работы студентов согласно учебному плану, как в присутствии преподавателя, так и внеаудиторная [4].

Таким образом, новый обучающий процесс потребует решения других сложных профессиональных проблем, таких как, например, во-первых, переориентация профессорско-преподавательского состава университетов на новую систему организации учебно-воспитательного процесса, во-вторых, разработку новых учебников, структура которых отвечала бы определенным модулям в виде систем учебных элементов, объединенных признаком соответствия определенного объема профессиональной деятельности, в частности, в области внутренних заболеваний, а также учитывать характеристику уровней классификаций, которые должны отвечать высшей школе.

В сфере образования в настоящее время происходят значительные трансформации. Европа вступила в «эпоху новых знаний», взяв за основу принцип «учение на протяжении всей жизни», то есть непрерывное медицинское образование [15].

Украина и Россия не могут оставаться в стороне от процессов реформирования образования, поскольку выпускники высших учебных заведений должны уметь разбираться в разнообразных медицинских или технических вопросах, оценивать тенденции развития техники и медицины (последняя должна включать семейную и страховую медицину), самостоятельно определять свою позицию в изменениях, которые происходят в исполнительном и творческом процессе, иметь научное мировоззрение и мировоззрение, быть готовым к эффективной практической деятельности [10].

Высшее образование должно обеспечить фундаментальную научную и культурную подготовку студентов, их жизненную и профессиональную компетентность. Основная направленность – это совершенствование качества высшей школы на современном этапе, связанная с поиском инновационных форм организации образования и методов учебы, которые бы обеспечить возможность студентам (будущим молодым специалистам) стать активными в своей самостоятельной деятельности, творчестве, самоусовершенствовании и самоактуализации [7, 12-14].

Современное развитие высшего образования характеризуют две основные тенденции: непрерывность как концептуальная основа политики образования и повышения качества за счет активизации личного потенциала студента в сочетании с групповыми (командными) формами организации учебы. Личностная и индивидуально-ориентированная парадигма, которая лежит в основе концепции непрерывного образования, имеет предпосылкой развитие такого важнейшего качества будущего специалиста, как способность к автономной (самостоятельной) учебной деятельности с овладением им специальных знаний и умений. При этом необходимо различать понятие автономной учебной деятельности (АУД) как формы организации учебного процесса и личной автономии (ЛА), как способности тех, кто учится самостоятельно, самомотивованно, инициативно и вдохновенно. Подход к какой-либо врачебной специальности должен сопровождаться подтверждением своих профессиональных знаний у учащихся.

В этой связи следует отметить, что в последние годы в медицинских вузах Украины и России выполнена большая работа по совершенствованию учебного процесса, повышены требования к преподаванию разных дисциплин, в частности, социально-профилактического, гигиенического, терапевтического, хирургического и других направлений. На кафедрах терапевтического профиля Харьковского национального медицинского университета и медицинского института Белгородского национального университета на основе требования Государственного стандарта к обязательному минимуму содержания и уровня подготовки выпускников высшей школы пересмотрены учебные планы и рабочие программы, увеличено время на проведение семинарских и практических занятий, на организацию самостоятельной работы студентов при соответствующем сокращении времени на чтение лекций. Практикуются специальные курсы и семинары, посвященные актуальным проблемам диагностики и терапии, профилактики и проведению терапии неотложных (критических) состояний. Широко применяются активные формы и методы проведения занятий: дискуссии, анализ конкретных ситуаций в виде разборов и обходов больных, тестирования, решения ситуационных заданий разных типов, деловые и учебные игры, практические тренинги и тому подобное; практикуются конкретные

индивидуальные занятия со студентами во время отработок пропущенных занятий по разным причинам. Кафедры содействуют развитию творческой активности студентов, привлекая их к научно-исследовательской работе, к участию в олимпиадах разных уровней. Совершенствуются формы и методы контроля за самостоятельной работой студентов, когда их знания оцениваются на семинарских и практических занятиях путем текущей аттестации и рейтингового контроля одним итоговым зачетом или экзаменом. Преподаватели постоянно оказывают необходимую помощь студентам путем беседований, при проведении индивидуальных и групповых консультаций, при предоставлении им учебно-методической помощи и подготовки учебно-методических разработок [1].

Знание фундаментальных вопросов форм (состояний) сознания и видов, родов, классов мышления приближает нас к таинству творчества и лидерства, расширяет границы понимания умственных процессов в аспекте учебы, воспитания и наставничества, определяя тот или иной уровень и вид познавательной активности студентов и преподавателей с позиций социальных (общество, семья, учитель, контактный коллектив, общественные организации, СМИ) и психологических (внимание, способности, воля, эмоции, чувства, мышление, память, восприятие, воображение, представление и пр.) факторов в наших вузах, проявляясь в системе целостных и дифференцированных форм (состояний) сознания, его уровней и динамично-разнообразных качественных и количественных проявлений. Из тесной связи педагогических, психологических, философских и социальных теорий и исследований, из истории их развития мы получаем современное толкование активности личности, вообще, и познавательно творческой, лидерской активности, в частности.

Для «постклассического» ситуационного обучения с использованием активных методов обучения меняется мотивация деятельности как студента, так и преподавателя. Студент (бакалавр, магистр, аспирант) начинает стремиться достичь лидерства, демонстрируя собственную способность и достижения. Происходит активизация учебной деятельности всей учебной группы, развитие творчества и соревновательной конкуренции. В этом случае действует неизменяемый принцип познания, который является цепочкой взаимодополняющих процессов: «*знание (информация) – понимание – толкование (герменевтика) – активация и актуализация интуиции и сверхинтуиции*», отражая психологическую установку: «*Делай, что должен, а там, что произойдет, то и будет*» (принцип японских самураев) [10].

При проведении групповой работы освещаются главные идеи и методы, которые реализуются при организации самостоятельной команды студентов. Под групповой формой работы понимают самостоятельную организацию учебы, при которой студенты, работая вместе в небольших группах, совместно разрешают проблему, создают новые идеи. Характерными признаками групповой формы обучения является исполнение задания, в котором принимают участие два или более участников; решение заданий происходит с помощью распределения ролей между участниками; каждый участник самостоятельно выполняет определенную часть задания, осознавая общую цель; преподаватель поддерживает и способствует сотрудничеству студентов на основе взаимообучения, взаимопомощи и взаимоконтроля; подлежат оцениванию результаты и достижения, как каждого участника отдельно, так и группы в целом.

Примерами инновационных способов организации групповой формы учебной деятельности студентов и молодых специалистов является метод проектов, кейс-метод, деловая игра, учеба в сотрудничестве, метод «мозгового штурма» и «внутренней игры», взаимообучение в группах и другие, рассматриваемые нами как активные (инновационные) методы обучения в вузах.

В образовательном процессе наших вузов используется кейс-метод и метод «внутренней игры» при самостоятельном обучающем процессе студентов и при подготовке молодых специалистов на этапе интернатуры, магистратуры, клинической ординатуры и аспирантуры.

Кейс-метод можно условно изобразить в виде системы, в которую, например, могут быть интегрированы разные терапевтические, диагностические и лечебные технологии. Этот метод представляет собой специфическую разновидность исследовательской аналитической технологии, включает в себя операции исследовательского процесса, аналитические процедуры; он может также выступать как технология коллективной учебы, например, обсуждения той или иной диагностической или терапевтической сложной ситуации. При этом важнейшими составляющими кейс-метода является работа в группах и подгруппах, когда имеет место взаимный обмен информацией.

Следовательно, достоинства групповой формы организации самостоятельной учебной деятельности наиболее показательны. Она может формировать у учащихся вузов различного профиля интеллектуальные, творческие и коммуникативные умения, умения анализировать информацию, обобщать, делать выводы, формировать умения, работать с разносторонней справочной литературой. Групповая (командная) соревновательная форма организации учебы учит студентов самостоятельно получать образование, самоусовершенствоваться, воспитывает компетентных молодых специалистов. При использовании такой формы работы осуществляется обучение будущих специалистов профессиональной деятельности и формируются навыки непрерывного образования, повышается активность познавательного процесса, активизируется дивергентное мышление в противовес конвергентному (по Дж. Гильфорду), что необходимо для обучения и профессиональной деятельности в информационно-глобальном обществе.



Литература

1. Алханов А. Самостоятельная работа студентов / А. Алханов // Высшее образование в России. – 2005. – № 11. – С. 86-89.
2. Андреев А.С. Реформа образования с точки зрения психолога / А.С.Андреев // Гуманитарные науки. – 2006. – № 2. – С. 20-26
3. Богоявленская Д.Б., Сусоколова И.А. К вопросу о дивергентном мышлении / Д.Б. Богоявленская, И.А.Сусоколова // Психологическая наука и образование.–2006. – № 1. – С. 85-95.
4. Витренко Т.Г., Манойло И.С. Педагогический тренинг: учебное пособие / Т.Г. Витренко, И.С. Манойло. – Харьков: ХНУ имени В.Н. Каразина. – 2006. – 128 с.
5. Гребнев А. «Анти-Болонья»: позиция или поза? / А.Гребнев // Высшее образование в России. – 2005. – № 9. – С. 8-15.
6. Давыдов Ю. Болонский процесс. Миф или реальность? / Ю. Давыдов // Высшее образование в России. – 2005. – № 10. – С. 3-12.
7. Державна національна програма «Освіта» (Україна ХХІ століття) – Київ: «Райдуга», 1994 – 56 с.
8. Джапарова Р. О присоединении Кыргызстана к Болонскому процессу / Р.О. Джапарова // Высшее образование в России. – 2005. – № 10. – С. 12-26.
9. Дзвінчук Д. Засади управління і вибір цілей діяльності освітньої системи в контексті європейського виміру / Д. Дзвінчук // Вища освіта України. – 2006. – № 2. – С. 20-26.
10. Дичек Н.П. Герменевтика и диалогизм как принципы обновления методологической базы историко-педагогических исследований / Н.П. Дичек // Гуманитарные науки. – 2006. – № 2 – С. 14-19.
11. Запесоцкий А. Ставка – будущее России. Азартная игра / А. Запесоцкий // Высшее образование в России – 2005 – № 9 – С. 3 – 8.
12. Ильин В., Аверьянова Г., Ромашкин К. Высшая школа в современной России: пути выхода из кризиса / В. Ильин, Г. Аверьянова, К. Ромашкин // Высшее образование в России – 2005 – № 11. – С. 108-114
13. Егоров А., Сухова Е. Готовность к вхождению в Болонский процесс (региональный опыт) / А. Егоров, Е. Сухова // Высшее образование в России. – 2005 – № 10 – С. 47-56.
14. Сазонова З. Болонский процесс; духовное измерение / З. Сазонова // Высшее образование в России – 2005 – № 10 – С. 26-31.
15. Сидоренко О.Л. Соціальна педагогіка і Болонський процес: пошуки гармонізації / О.Л. Сидоренко // Наукові записки каф. Харківського нац. універ. ім. В.Н. Каразіна. – Харків: видавничий центр ХНУ, 2004. – Вип. 12. – С. 193-199.

NEW KNOWLEDGE IN MEDICAL EDUCATION FROM THE POINT OF GROUP AND INDIVIDUAL APPROACH IN INNOVATIVE TEACHING PROCESS

P.G. KRAVCHUN¹
O.I. SHUSHLYAPIN¹
O.A. EFREMOVA²
O.V. LOMAKINA¹
M.A. TUCHINSKAYA¹
D.V. OLCHOVSKIY¹
A.YU. TITOVA¹

¹⁾ *Kharkiv National Medical University, Ukraine*

²⁾ *Belgorod National Research University*

e-mail: oleg_shu@rambler.ru

Mainly in the training process is the position of the indication of the need for the relationship to education as a public good and a public responsibility. Public good means that it must be accessible and free for all human life. This approach is called for, and the World Declaration on Higher Education in the XXI century. Our experience of the individual tasks in the educational process in medical universities and the medical Institute Belgorod National Research University shows that they may include: exploring new approaches in diagnosis and treatment, conducting emergency and rehabilitation activities, meet new scientific publications in our country and abroad, the decision case studies of different types, a wide range of parsing and detours at different pathology with fixing material which is being studied, and for this purpose to write guidelines on the basis of the method of internal games and cais-method.

Keywords: group and individual learning approaches in higher medical education.



УДК: 615.1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕРЕЧНЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ПРЕПАРАТОВ), ДЕЙСТВУЮЩИХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Т.В. РЕЙХТМАН
Л.В. МОШКОВА

Российский университет дружбы народов, г. Москва

e-mail: lmoshkova@yandex.ru

В статье проведен анализ структуры существующих перечней лекарственных средств/препаратов (ЛС/ЛП), изменений, внесенных нормативными актами, а также использование в перечнях действующих классификаций. Обоснована необходимость приведения их к наиболее информативной анатомо – терапевтической – химической (АТХ/АТС) классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Ключевые слова: перечни лекарственных средств/препаратов, виды их классификаций, АТХ/АТС классификация, справочники лекарственных средств/препаратов.

В Российской Федерации, как и в ряде зарубежных стран, приняты и действуют различные перечни ЛС/ЛП для медицинского применения. Нами проведен анализ структуры существующих перечней лекарственных средств/препаратов (ЛС/ЛП) с использованием методов: статистического анализа, контент-анализа, описательной статистики. В результате анализа сопоставлены перечни ЛС/ЛП РФ, принятые в разные годы и с разными целями практического применения. Установлено, что Утверждение перечней осуществляется нормативными правовыми актами (НПА) различного правового статуса: Федеральными законами, постановлениями и распоряжениями Правительства Российской Федерации (РФ), приказами Минздравсоцразвития России и Минздрава России (табл. 1).

Таблица 1

Перечни лекарственных средств (лекарственных препаратов), действующие в Российской Федерации, (с учетом внесенных изменений)

№ п/п	Наименование перечня ЛС/ЛП	Каким НПА утвержден	Внесенные изменения в перечни ЛС/ЛП с указанием НПА, и изменений
1	2	3	4
1	Перечень ЛС, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи (ГСП)	Приказ Минздравсоцразвития России от 18.09.2006 № 665 (в ред. приказов МЗСР РФ от 19.10.2007 № 651, от 27.08.2008 № 451н, от 01.12.2008 № 690н, от 23.12.2008 № 760н, от 10.11.2011 № 1340н)	Федеральный закон от 25.11.2013 № 317-ФЗ 1. Слова «ЛП» заменить словами «ЛП для медицинского применения» 2. Правительство РФ утверждает перечень ЛП для медицинского применения, в том числе ЛП для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий и порядок его формирования; [2]
2	Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2013 год	Распоряжение Правительства РФ от 30.07.2012 № 1378-р на основании Распоряжения Правительства РФ от 07.12.2011 № 2199-р	Федеральный закон от 25.11.2013 № 317-ФЗ Предусмотрено утверждение Правительством РФ перечня ЖНВЛП для медицинского применения, в том числе с учетом СМП, под МНН, химическими или группировочными наименованиями [2]
3	Перечень стратегически значимых ЛС	Распоряжение Правительства РФ от 06.07.2010 № 1141-р	



Продолжение табл. 1

1	2	3	4
4	Перечень централизованно закупаемых ЛС за счет средств федерального бюджета	Распоряжение Правительства РФ от 31.12.2008 № 2053-р (в ред. распоряжения Правительства РФ от 27.12.2010 № 2415-р)	
5	Перечень ЛС, суммы оплаты которых за счет собственных средств налогоплательщика учитываются при определении суммы социального налогового вычета	Постановление Правительства РФ от 19.03.2001 № 201 (в ред. Постановления Правительства РФ от 26.06.2007 № 411)	
6	Перечень ЖНВЛС и изделий медицинского назначения для бесплатного приобретения гражданами, постоянно проживающими (работающими) на территории зоны проживания с правом на отселение, в соответствии с федеральным законом «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС»	Постановление Правительства РФ от 14.02.2002 № 103 (ред. от 01.02.2005)	
7	Требования к комплектации ЛС и изделиями медицинского назначения укладки выездной бригады скорой медицинской помощи	Приказ Минздравсопразвтия России от 11.06.2010 № 445н	Приказ Минздрава России от 07.08.2013 № 549н «Об утверждении требований к комплектации ЛП и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» вступил в силу с 01.01.2014
8	ЛП для оказания медицинской помощи в структуре стандартов медицинской помощи (СМП)	Минздравом России утверждены 797 СМП (июль 2014)	
9	Государственный реестр ЛС	http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx	
10	Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП	http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx	

Анализ принятых и действующих перечней ЛС/ЛП показал, что на современном этапе в России перечни ЛС/ЛП, приняты с целями:

– обоснования их оплаты из средств федерального бюджета: при предоставлении мер государственной социальной поддержки (ГСП) отдельным категориям граждан и при отдельных заболеваниях;

- государственного регулирования цен на ЛС/ЛП;
- для стандартов медицинской помощи;
- введения льготного налогообложения;
- развития фармацевтической отрасли РФ;
- обеспечения публичного доступа к информации (Реестры).

Важнейшей характеристикой перечней ЛС/ЛП является их структура, поскольку они применяются при выписки рецептов. На современном этапе указываются различные сведения:

- торговое наименование (ТН);
- международное непатентованное наименование (МНН), рекомендованное ВОЗ;
- химическое или группировочное наименование;
- анатомо-терапевтическо - химическая (АТХ/АТС) классификация;
- национальные непатентованные или фармакопейное наименование и проч.



Различная структура перечней ЛС/ЛП затрудняет практическое их применение специалистами с медицинским и фармацевтическим образованием.

Эта ситуация сложилась с развитием информационных технологий и принятием нормативных правовых актов (НПА), регулирующих вопросы лекарственного обеспечения. С принятием Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ [1], в соответствии с которым в стандартах медицинской помощи (СМП) включаются зарегистрированные на территории Российской Федерации ЛП с указанием средних суточных и курсовых доз. Из инструкции по применению ЛП используется информация о производителе, выпускающем этот ЛП по конкретному ТН, фармакотерапевтической группой по АТХ/АТС классификации.

Приказом Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н[3] предусмотрено назначение и выписывание ЛП медицинским работником по МНН, а при его отсутствии – по группировочному наименованию. В случае отсутствия МНН и группировочного наименования ЛП, оно назначается и выписывается медицинским работником по ТН.

Федеральный закон от 25.11.2013 № 317-ФЗ [2] предусматривает утверждение Правительством РФ перечня ЖНВЛП для медицинского применения с учетом СМП, под МНН, химическими или группировочными наименованиями.

Медицинские и фармацевтические работники сталкиваются со сложностями при реализации законодательства, т.к. официальных справочников, в которых бы традиционно используемые ТН ЛС/ЛП были бы соотнесены с МНН, АТХ и проч. классификациями не существует.

Проведенный нами анализ структуры действующих перечней показал, что практически во всех перечнях используется МНН, однако АТХ/АТС классификация используется в трех перечнях (табл. 2):

Таблица 2

Структура действующих перечней лекарственных средств (лекарственных препаратов)

№ п/п	Наименование перечня ЛС/ЛП	Код АТХ	АТХ/АТС классификация	МНН	ТН	Формы выпуска	Химическое наименование
1	Перечень ЛС, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение ГСП	+	+	+ -	+ -		
2	Перечень ЖНВЛП на 2013 год	+	+				+
3	Перечень стратегически значимых ЛС			+			
4	Перечень централизованнокупаемых за счет средств федерального бюджета ЛС			+			
5	Перечень ЛС, суммы оплаты которых ... учитываются при определении налогового вычета			+		+	
6	Перечень ЖНВЛС ... в соответствии с федеральным законом «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС»			+ -		+	+
7	Требования к комплектации ЛС и изделиями медицинского назначения укладки выездной бригады			+		+	
8	ЛП для оказания медицинской помощи в структуре СМП	+	+	+			
9	Государственный реестр ЛС			+	+	+	+
10	Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП			+	+	+	

Как видно из таблицы, структура действующих в России на современном этапе перечней ЛП/ЛС различна. В перечнях (в табл. №№ 2, 5, 6, 7, 9, 10) встречается такой показатель как



форма выпуска, который отражает конкретные врачебные назначения ЛП и может использоваться при индивидуальной лекарственной терапии. Однако, при государственных закупках по Контрактной системе, введенной с 2014 года с принятием Федерального закона от 05.04.2013 № 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», в описание объекта закупки не должны включаться требования или указания в отношении товарных знаков, фирменных наименований. Форма выпуска ЛП, указанная в технической документации, может быть рассмотрена как требование, указывающее на конкретное фирменное наименование ЛП, что затрудняет осуществление государственных закупок ЛП и снижает их доступность для граждан России.

В настоящее время в соответствии с приказом Минздрава России от 29.12.2012 № 1762[4] научно-техническое сотрудничество с зарубежными центрами ВОЗ и другими международными организациями обеспечивает Минздрав России, а разработка информационных технологий возложена на органы государственной власти по проблемам здравоохранения и государственные внебюджетные фонды.

Проведенный нами анализ показал, что при формировании всех действующих перечней ЛС/ЛП используется МНН. АТХ/АТС классификация, которая является основной классификацией ВОЗ, использована в России только в трех из 10 действующих перечнях ЛС/ЛП. Соответственно, встает вопрос о том будут ли органы государственной власти в сферах здравоохранения и государственные внебюджетные фонды использовать АТХ/АТС классификацию в своих разработках.

Принятие кодов АТХ/АТС как основных при утверждении действующих перечней ЛП/ЛС могло бы обеспечить совместимость всех баз данных по ЛС/ЛП, что позволило бы решить проблему взаимодействия существующих перечней ЛС/ЛП в России с международными организациями.

Единый подход, с нашей точки зрения, позволил бы осуществлять сбор и анализ статистической информации о фактическом потреблении ЛС/ЛП на всех уровнях, о потребности ЛС/ЛП, о производстве и т.п.

Данное решение может быть востребовано управлениями здравоохранением субъектов РФ, органами контроля в сфере обращения ЛС/ЛП и при лекарственном обеспечении граждан.

Нами проведен анализ новых НПА, принятых для регулирования обращения перечней ЛС/ЛП в РФ. Принято постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», которым утверждены Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи:

а) перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (перечень важнейших лекарственных препаратов);

б) перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, а также лиц после трансплантации органов и (или) тканей (перечень дорогостоящих лекарственных препаратов);

в) перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан);

г) минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи (минимальный ассортимент).

В целях совершенствования деятельности по принятию перечней ЛС/ЛП Минздрав России планирует создать Комиссию по формированию перечней ЛП и минимального ассортимента (Комиссия) и осуществлять организационно-техническое обеспечение ее деятельности. В состав комиссии будут включаться представители профильных Министерств и ведомств.

Комиссия будет рассматривать предложения субъектов обращения ЛС/ЛП и (или) общественных организаций по включению ЛП в перечни.

Предусмотрена возможность присутствия на заседаниях Комиссии представителей иных федеральных органов исполнительной власти, а также общественных объединений, осуществляющих деятельность в сфере здравоохранения, обращения ЛП и защиты прав граждан.

Заседания Комиссии планируется транслировать на официальном сайте Минздрава России в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Нами проведен анализ требований к ЛП для включения его в Перечни, а также основания для исключения из них (табл. 3, 4).



Таблица 3

Требования к ЛП для включения его в Перечни ЛП и в минимальный ассортимент ЛП в соответствии с постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871

Наименование перечня	Требования для включения в Перечень						
	по МНН этих ЛП (при отсутствии таких наименований - по группировочным или химическим наименованиям)	ЛП зарегистрирован в установленном порядке в РФ	ЛП входит в перечень важнейших ЛП	Какое преимущество должно быть у ЛП	Прочие требования к ЛП для принятия решения о включении его в соответствующий перечень		
1	2	3	4	5	6	7	8
Перечень важнейших ЛП	V	V	V	По сравнению с другими ЛП при лечении определенного заболевания или состояния;	ЛП применяется с целью диагностики, профилактики, лечения и реабилитации заболеваний, синдромов и состояний, преобладающих в структуре заболеваемости в РФ;	ЛП терапевтически эквивалентен ЛП со схожим механизмом фармакологического действия.	С учетом СМП и клинических рекомендаций
Перечень дорогостоящих ЛП	V	V	V	По сравнению с другими дорогостоящими ЛП	С учетом объемов бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете на следующий календарный год и соответствующий плановый период		
Перечень ЛП для обеспечения отдельных категорий граждан	V	V	V	Другими ЛП при лечении лиц, имеющих право на получение ГСП в виде НСУ			
Минимальный ассортимент	V	V	V		ЛП, находящийся в обращении на территории РФ, имеет не менее 2 соответствующих ему по МНН либо заменяющему такое наименование группировочному или химическому наименованию воспроизведенных ЛП в аналогичных лекарственных формах и дозировках, производимых двумя и более производителями (за исключением ЛП, производимых единственным отечественным производителем)	ЛП согласно данным об объемах продаж на фармацевтическом рынке РФ востребован в течение всего календарного года.	



Как видно из таблицы 3, установлены как общие требования к ЛП, так и специальные критерии для каждого из Перечней.

Таблица 4

Основания для исключения из Перечней ЛП и минимального ассортимента в соответствии с постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871

Наименование перечня	Периодичность рассмотрения перечня	Основания для исключения ЛП из Перечней	
		В том числе общие требования	Исключение лекарственного препарата из перечня важнейших лекарственных препаратов
1	2	3	4
Перечень важнейших ЛП	Ежегодно	а) включение альтернативных лекарственных препаратов, обладающих доказанными клиническими, и (или) клинико-экономическими преимуществами, и (или) особенностями механизма действия, и (или) большей безопасностью при диагностике, профилактике, лечении или реабилитации заболеваний, синдромов и состояний; б) появление сведений о токсичности или высокой частоте нежелательных побочных явлений в) приостановление применения лекарственного препарата в Российской Федерации; при применении лекарственного препарата; г) отмена государственной регистрации лекарственного препарата; д) прекращение производства лекарственного препарата либо его поставок в Российскую Федерацию и (или) отсутствие лекарственного препарата в гражданском обороте в Российской Федерации в течение периода, превышающего один календарный год;	
Перечень дорогостоящих ЛП	1 раз в 3 года		V
Перечень ЛП для обеспечения отдельных категорий граждан	1 раз в 3 года		V
Минимальный ассортимент	1 раз в 3 года		V

Как видно из таблицы, основания для исключения ЛП из Перечней и из минимального ассортимента, в основном, одинаковые, только различны сроки пересмотра перечней и минимального ассортимента.

Постановлением Правительства Российской Федерации установлено, что в формах, которые будут предоставляться субъектами обращения ЛС и (или) общественных объединений с предложениями по включению ЛП в Перечни и минимальный ассортимент обязательно будет указан код анатомо-терапевтической-химической классификации ЛП. Таким образом, использование АТХ/АТС классификации, рекомендованной ВОЗ в этой части, в настоящий момент урегулировано.

Выводы: для оптимизации практического использования остальных существующих перечней ЛС/ЛП их необходимо также привести к наиболее информативной АТХ/АТС классификации, рекомендованной ВОЗ.



Литература

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.11.2013) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
URL:<http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=154795;div=LAW;mb=LAW;opt=1;ts=901E1D91407613A1EBB9BE2E389501A7;rnd=0.23707437980920076> (Дата обращения: 02.12.2013);
2. Федеральный закон от 25.11.2013 № 317-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу отдельных положений законодательных актов Российской Федерации по вопросам охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
URL:<http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=154744;div=LAW;mb=LAW;opt=1;ts=7F27711C86FCF6164C7AD6AF0C15E7D3;rnd=0.5406729192472994> (Дата обращения: 02.12.2013);
3. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания ЛП, а также форм рецептурных бланков на ЛП, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»
URL:<http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=148452;div=LAW;mb=LAW;opt=1;ts=FFBE3B75A5B02DFC59B864187D028C48;rnd=0.41250480036251247> (Дата обращения: 02.12.2013);
4. Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1762 «Об утверждении базового (отраслевого) перечня государственных услуг (работ), оказываемых (выполняемых) федеральными государственными учреждениями в сфере здравоохранения, обращения ЛС/ЛП для медицинского применения и санитарно-эпидемиологического благополучия населения»
URL:<http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=143091;div=LAW;mb=LAW;opt=1;ts=DA343F188E75A2E348B26B4F06C5662F;rnd=0.15283213509246707> (Дата обращения: 02.12.2013).
5. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»
URL:<http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=167999;div=LAW;mb=LAW;opt=1;ts=C221EF4FBD0983EEEEB9929CEAD5B1788;rnd=0.20732207573018968> (Дата обращения: 04.10.2014).

MODERN PROBLEMS OF LISTS OF THE MEDICINES (PREPARATIONS) OPERATING IN THE RUSSIAN FEDERATION

T.V. REYKHTMAN
L.V. MOSHKOVA

*Russian university of
friendship of the people*

e-mail: lmoshkova@yandex.ru

In article the analysis of structure of existing lists of medicinal means/preparations (LS/LP), the changes made by regulations, and also use in lists of operating classifications is carried out. Need of their reduction to the most informative anatomist – therapeutical – chemical (ATX/ATC) of the classification recommended by the World Health Organization (WHO) a klassifikation, reference books of medicinal means/preparations is proved.

Key words: lists of medicinal means/preparations, types of their classifications, ATX/ATC classification, reference books of medicinal means/preparations.



УДК 616-053.2

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В 2007 – 2013 ГОДАХ

В.И. АКИНЬШИН^{1,2}**Л.Е. РУБАНОВА^{1,2}****Т.А. РОМАНОВА²****Т.В. ШАЛЬНЕВА^{1,2}****В.С. ПОПОВА²**¹⁾ *ОГБУЗ «Детская областная
клиническая больница»*²⁾ *Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет**e-mail: romanova@bsu.edu.ru*

Представлен анализ состояния здоровья детского населения Белгородской области за период 2007-2013 гг. Установлено снижение заболеваемости детей 0-14 лет и рост заболеваемости подростков по 11 классам алиментарно-значимых заболеваний. В структуре детской инвалидности лидируют психические расстройства, болезни нервной системы и врожденные anomalies развития, в детской смертности первые ранговые места стали занимать травмы и отравления.

Ключевые слова: детское население, заболеваемость, динамика, статистика, структура.

Негативные тенденции в состоянии здоровья детей Белгородской области подтверждают тезис о том, что дети, особенно в подростковом возрасте, относятся к наиболее уязвимым группам населения. Около 36% (РФ 40%) груза заболеваемости приходится именно на них [1].

По данным официальной статистики с 2007 года отмечается стагнация заболеваемости детей до 14 лет включительно с 218569,5 до 206055,2, т.е. уменьшение на 5,8%, в том числе по 12 группам заболеваний (табл. 1): болезни крови (на 19,8%), болезни эндокринной системы (на 17,9%), болезни системы кровообращения (на 22,1%), болезни кожи (на 16,5%), болезни мочеполовой системы (на 16,8%).

Таблица 1

**Динамика заболеваемости детей и подростко
в Белгородской области в 2007-2013 гг.**

МКБ	2007 г.		2013 г.			
	1	2	3		3	
Заболеваемость на 100т. детей	0 – 14	15-17	0-14	% роста к 2013 г.	15-17	% роста к 2013 г.
1	2	3	4	5	6	7
Общая заболеваемость	218569,5	202197,8	206055,2	-5,8	256771,9	+26,9
Болезни крови и кроветворных органов	4165,1	1146,4	3342,9	-19,8	1411,0	+23,1
Болезни эндокринной системы	4737,9	6808,4	3892,6	-17,9	8316,1	+22,1
Болезни нервной системы	11955,6	12331,8	11584,9	-3,1	16702,7	+35,4
Болезни глаза и его придатка	11224,9	15595,0	10770,2	-4,1	20396,5	+30,7
Болезни уха и сосцевидного отростка	6989,4	5348,9	6757,4	-3,4	8227,3	+53,8
Болезни системы кровообращения	5593,6	9619,9	4472,3	-22,1	12048,5	+25,2
Болезни органов дыхания	98863,4	68439,3	88260,0	-10,8	83713,8	+22,3



Продолжение табл. 1

1	2		3			
Болезни кожи и подкожной клетчатки	10927,1	9236,8	9126,9	-16,5	10107,2	+9,4
Болезни костно-мышечной системы	8204,2	17082,6	7489,4	-8,8	20280,4	+18,7
Болезни мочеполовой системы	6247,6	12278,8	5199,0	-16,8	16807,4	+36,8
Отдельные состояния, в перинатальном периоде	3052,6	-	2784,7	-7,8	-	-
Рост заболеваний в 0-14 лет и 15-17 лет						
Инфекционные и паразитарные заболевания	14436,8	5143,3	20247,1	+40,2	9902,4	+92,5
Новообразования	580,6	582,6	726,7	+25,2	728,3	+25,1
Болезни органов пищеварения	12949,3	14313,1	13613,0	+5,1	21450,2	+49,8
Расстройства менструаций	822,6	5888,9	28570,0	+397,5	8015,9	+36,1
Врожденные аномалии	2331,1	1721,2	1662,1	+26,5	2255,4	+31,0
Снижение заболеваний в 0-14 лет и 15-17 лет						
Психические расстройства	2215,7	5409,7	1610,7	-27,3	4356,0	-19,5
Беременность и роды	4,0	2593,7	3,1	-12,5	1327,4	-49,0
Симптомы, признаки, отклонения от нормы	3885,6	2018,7	3009,1	-25,6	1811,6	-10,3

В целом структура заболеваний за период 2007-2013 г. не изменялась, только имели место некоторые перемещения классов болезней по ранговым местам. Первое ранговое место постоянно занимают болезни органов дыхания, на долю которых приходится около 43% (РФ – 60%) случаев.

Следующие ранговые места в 2013 занимали болезни, составляющие в структуре общей заболеваемости от 9 до 5%: болезни органов пищеварения, болезни нервной системы, болезни глаза и его придатка, травмы и отравления (табл. 2).

Таблица 2

**Ранжирование структуры заболеваемости детей и подростков
Белгородской области в 2013 году**

МКБ	Показатель на 100 тыс.		% в структуре заболевания	
	0-14	15-17	0-14	15-17
Болезни органов дыхания	88260,0	83713,80	42,8	32,6
Инфекционные и паразитарные болезни	20247,1	9902,40	9,8	3,8
Болезни органов пищеварения.	13613,0	21450,20	6,6	8,3
Болезни нервной системы	11584,9	16702,70	5,6	6,5
Болезни глаза и его придатка	10770,20	20396,50	5,2	7,9
Травмы, отравления	10218,30	17613,10	4,9	6,8
Болезни кожи и подкожной клетчатки	9126,90	10107,20	4,4	3,9
Болезни костно-мышечной системы	7489,40	22403,0	3,6	8,7
Болезни уха и сосцевидного отростка	6757,40	8227,30	3,2	3,2
Болезни мочеполовой системы	5199,0	16807,40	2,5	6,5



Рост заболеваний у детей 0-14 лет отмечался по 5 классам; инфекционные и паразитарные (на 40,2%), новообразований (на 25,2%), болезни органов пищеварения (на 5,1%), расстройство менструаций на 397,5%, врожденные аномалии (на 26,5%), которые не сказались на динамике показателей общей заболеваемости.

Общая заболеваемость подростков в возрасте 15-17 лет до 2013 г. увеличилась на 26,9% по 11 классам болезней (табл. 1): болезни крови (на 23,1%), болезни эндокринной системы (на 22,1%), болезни нервной системы (на 35,4%), болезни глаза и его придатка (на 30,7%), болезни уха (на 53,8%), болезни органов дыхания (на 22,3%), болезни кроветворения (на 25,2%), болезни костно-мышечной системы (на 18,7%), болезни мочеполовой системы (на 36,8%), травмы и отравления (на 27,1%).

Структура общей заболеваемости подростков за анализируемый период изменилась незначительно. На первых ранговых местах находятся болезни органов дыхания, на долю которых приходится 32,6% (РФ-60%) случаев, болезни костно-мышечной системы 8,7%, болезней органов пищеварения 8,3%, болезней глаза и его придатка 7,9% и др. (табл. 2).

Только по 3 классам болезней в подростковом возрасте отмечено снижение заболеваемости за анализируемый период 2007-2013 гг.: психические расстройства (на 19%), беременность и роды (на 49%), симптомы неточно обозначенные (на 10,3%).

Вместе с тем с возрастом повышается уровень как первичной, так и общей заболеваемости на 26,9% за счет роста по 11 классам болезней: болезни крови, эндокринной системы, нервных заболеваний, болезни уха и глаза, органов дыхания, костно-мышечной системы, мочеполовой системы, травм и отравлений.

Так общая заболеваемость болезнями нервной системы в подростковом возрасте выше, чем у детей на 44,1%, болезнями глаза и его придатка в 2 раза, болезнями органов пищеварения на 57,5%, болезнями уха и сосцевидного отростка на 21,7%, болезнями костно-мышечной системы в 3 раза, травмы и отравления на 72,3%, болезнями мочеполовой системы в 3 раза.

В 1999 году в целях реализации Федерального закона «Об основных гарантиях прав ребенка в РФ» издан приказ МЗ РФ от 05.05.1999 г № 154 «О совершенствовании медицинской помощи детям в возрасте 10-17 лет включительно». В соответствии с этим приказом в срок до 1 января 2002 г осуществлялся поэтапный перевод медицинского обеспечения детей в возрасте с 15 до 17 лет включительно в детские амбулаторно-поликлинические учреждения путем прекращения передачи их в амбулаторно-поликлинические учреждения общей сети [2].

Этим же приказом с 2002 года в штатах детских амбулаторно-поликлинических учреждений упразднены должности врачей терапевтов подростковых. Новации в организации медицинской помощи детям подросткового возраста не привели к ожидаемым результатам.

Приказ МЗ и социального развития РФ от 16.04.2012 г. № 366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи предусматривает организацию в детских лечебно-профилактических учреждениях отделений по медицинскому обеспечению детей в образовательных учреждениях и введения должности врача по гигиене детей и подростков. Мера более чем своевременная.

Важный индикатор состояния здоровья детей уровень детской инвалидности. По данным 2003 года инвалидами являются 5019 детей в возрасте до 17 лет включительно, их количество за последние 7 лет уменьшилось на 13,2%. Показатель инвалидности в 2013 г. Составил 187,5 на 10000 детей (РФ – 193,8).

Начиная с 2000 года отмечается постоянное снижение как абсолютного числа детей-инвалидов, так и уровня общей детской инвалидности, которое совпало с моментом передачи процедуры установления инвалидности в службу медико-социальной экспертизы.

В отличие от общей детской инвалидности, впервые установленная инвалидность имела значительные колебания по годам, все же общая тенденция свидетельствует об уменьшении процесса. В 2013 г. в Белгородской области было зарегистрировано 22,7 новых случаев (РФ-28,8) на 10000 детей, что на 15% меньше по сравнению с 2007 годом.

Структура причин детской инвалидности остается не изменой. В целом в структуре инвалидности лидируют психические расстройства (30,2%), двигательные нарушения (24,6%), общие и генерализованные нарушения (6%). Увеличилась группа следующих нарушений: языковые и речевые с 1,96% в 2007 г до 3,1% в 2013 г (на 58,1%), слуховые и вестибулярные с 3,8% в 2007 г до 4,6% в 2013 г. (на 31,4%).

Не изменилась возрастная и гендерная структура инвалидности. Наибольшую группу составляют дети-инвалиды в возрасте 10-14 лет (32,3%), 5-9 лет (27,7%), 15-17 лет (23,6%). Во всех возрастных группах среди детей-инвалидов преобладают мальчики.

Несмотря на положительную динамику общей инвалидности, по некоторым классам болезней отмечено повышение показателей распространенности. За период 2007-2013 г. увеличилась распространенность инвалидности у детей, обусловленной психическими заболеваниями на 45,6%, новообразованиями на 16,9%, болезнями эндокринной системы на 8,4%, в том числе сахарным диабетом на 19,7%.

Доля смерти детей и подростков в общей смертности населения Белгородской области составляет 0,9%. (РФ-1,5%). В целом отмечается положительная динамика показателей смертности детей 0-17 лет, хотя темпы их снижения не всегда имели стабильный характер. С возрастом интенсивность снижения уровня смертности детей сокращается. Если в возрастной группе 1-4 лет детская смертность снижена на 29,0%, в возрастной группе 5-9 лет на 13,4%, а в возрастной группе 15-17 лет на 12% [3].

Младенческая смертность за период 2011-2013 гг. увеличилась с 5,0 до 6,4 ‰, т.е. на 28% за счет роста неонатальной смертности с 2,7 до 3,4‰ (рост на 25,9%), в том числе за счет ранней неонатальной смертности с 1,6 до 2,2‰ (рост на 37,5%). Причины смертности в этот период: от врожденных пороков развития, генерализованной внутриутробной инфекции у маловесных детей, внутрижелудочковые кровоизлияния. Маловесные дети в общем объеме умерших составляет 71,3%.

Постнеонатальная смертность увеличилась с 2,3 до 3,1‰ (рост на 34,7%). Рост младенческой смертности в этой группе за счет умерших от перинатальных причин в т.ч. от внутриутробных инфекций, врожденных пороков развития, синдрома внезапной смерти.

В структуре младенческой смертности имеется рост умерших от заболеваний органов дыхания с 1,8 до 2,2 на 10 000 родившихся (рост на 22,2%), от инфекционных заболеваний рост с 2,4 до 2,7 (рост на 12,5%), от врожденных аномалий рост с 13,6 до 20,6 (рост на 51,4%), от отдельных состояний перинатального периода с 24,3 до 28,5 (рост на 17,2%), от травм и отравлений с 0,6 до 2,2 (рост в 3,6 раза).

Смертность детей в возрасте от 0 до 17 лет увеличилась с 61,0 до 71,7 на 100000 детей за счет роста смертности в возрастной группе 10 – 14 лет с 26,2 до 33,5 (рост на 27,8%), в том числе от болезней нервной системы с 1,5 до 6,1 (рост в 4 раза – детский церебральный паралич), внешних причин с 15,4 до 18,3 (рост на 18,8%) – за счет убийств 1,5 раза.

В возрастной группе 15-17 лет рост смертности составил на 14,5%, в том числе за счет смертности от инфекционных заболеваний с 0 до 4,6 на 100000 детей – менингококковая инфекция, вирусный кардит; новообразований с 2,4 до 4,6 (рост в 1,9 раза), болезней органов кровообращения с 1,2 до 2,3 (рост в 1,9 раза), от внешних причин с 21,7 до 31,9 (рост на 47%), в том числе от автотравм с 6,0 до 11,4 (рост на 90%) и убийств с 1,2 до 2,3 (рост на 91,6%).

Таким образом, в Белгородской области снижена общая заболеваемость детей 0-14 лет в 12 классах алиментарно-зависимых заболеваний, а у подростков 15-17 лет в этих же классах болезней отмечается их рост. На фоне снижения общей и впервые установленной инвалидности в ее структуре по-прежнему лидируют психические расстройства, двигательные нарушения, общие и генерализованные нарушения. Отмечено повышение показателей распространенности инвалидности с психическими заболеваниями, новообразованиями, болезнями эндокринной системы.

В структуре смертности детей в возрасте 0-14 лет первые ранговые места занимают внешние причины 39% (на 1 месте авто травма) болезни нервной системы 22,5% врожденные аномалии развития 16% новообразования 11,4% (РФ – в структуре смертности детей 0-14 лет травмы и отравления, болезни органов дыхания и новообразования), у подростков 15-17 лет травмы и отравления – 74%. (на 1 месте автотравма), новообразования – 10,8%, болезни системы кровообращения 5,3%. (в РФ-травмы и отравления, новообразования, болезни системы кровообращения).

Литература

1. Баранов А.А., Альбицкий Ю.В., Иванова А.А., Терлецкая Р.Н., Косова С.А. Тенденции заболеваемости и состояние здоровья детского населения Российской Федерации // Российский педиатрический журнал, 2012. – Т. 6. – С. 4-9.
2. Баранов А.А., Альбицкий Ю.В. Основные тенденции здоровья детского населения. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 116 с.
3. Проблемы и пути формирования здорового образа жизни населения Российской Федерации / под ред. Яковлевой Т.В., Альбицкого Ю.В. – М.: «М-Студио», 2011. – 216 с.



DYNAMICS OF MORBIDITY AND HEALTH STATUS OF THE CHILD POPULATION OF THE BELGOROD REGION IN 2007 – 2013

V.I. AKINSHIN^{1,2}

L.E. RUBANOVA^{1,3}

T.A. ROMANOVA²

T.V. SHALNEVA^{1,2}

V.S. POPOVA²

¹⁾ AGBOZ «Children regional clinical hospital»

²⁾ *Belgorod National Reserch University*

e-mail: romanova@bsu.edu.ru

Analysis is presents of the health status of the child population of the Belgorod region for the period 2007-2013. The decrease morbidity among children 0-14 years and the growth of morbidity in adolescents in 11 classes of alimentary-significant diseases. In the structure of children's disability lead to mental disorders, diseases of the nervous system and congenital developmental disorders, child mortality the first rank places were occupied with injuries and poisoning.

Keywords: children, morbidity, dynamics, statistics, structure.

ГЕНЕТИКА

УДК 616.12-089.844

АКТИВНОСТЬ ГЕНА ФАКТОРА РОСТА BDNF В КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ АМНИОТИЧЕСКОЙ ОБОЛОЧКЕ ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА, ИСПОЛЬЗУЮЩЕЙСЯ ПРИ АНТИГЛАУКОМАТОЗНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

В.В. РЯЗАНЦЕВ¹
Ю.А. ДЁМИН²
И.Л. КАЗЬМИРУК²

¹⁾ Институт проблем криобиологии и криомедицины НАНУ, г. Харьков

²⁾ Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков

e-mail: vvryaz@i.ua

В статье представлены данные об изучении в эксперименте активности гена нейротрофина BDNF при использовании криоконсервированного амниона (криоАМ) в послеоперационном периоде после антиглаукоматозной операции. Показан эффект экспрессии РНК гена фактора роста нервных клеток BDNF в криоконсервированном амнионе. Это возможно означает, что в крио АМ на протяжении длительного времени до 21 суток могут сохраняться процессы синтеза нуклеиновых кислот и секреторная активность ткани в отношении нейротрофинов, что по всей видимости является доказательством наличия в криоконсервированном амнионе жизнеспособных клеток.

Ключевые слова: тканевая инженерия, криоконсервирование амниона, ген фактора роста BDNF, антиглаукоматозная операция.

Амниотическая оболочка человека используется в медицине в различных целях с 1910г. С 1993г. был проявлен необычайный интерес к амниону как биологическому материалу в офтальмологии после сообщения [1]. Амнион использовался в новом состоянии после консервирования при помощи низких температур.

Способность ткани криоконсервированной амниотической оболочки (криоАМ) после размораживания сохранять уровень факторов роста в своих клетках связана в основном с целостностью мембран клеток эпителия амниотической оболочки. Целые неповрежденные клетки выступают в роли своеобразных поставщиков биологически активных веществ во внеклеточное пространство, которым является зона нахождения криоАМ, в частности, в месте оперативного вмешательства. С увеличением времени нахождения криоАМ в зоне операции, роль этой ткани как поставщика биоактиваторов роста клеток в прилежащие ткани глаза существенно снижается. Только жизнеспособные клетки выполняют функцию секреции клеточных факторов роста и особенно нейротрофинов [3]. Поэтому выяснение того, насколько жизнеспособными являются клетки эпителия после процедуры криоконсервирования, очень важно. Известно, что клетки АМ в процессе жизнедеятельности способны синтезировать и секретировать клеточные факторы роста во внешнюю среду [4, 5]. Эта клеточная функция может сохраняться в живых клетках длительное время. Наиболее характерным показателем процесса и секреции нейротрофинов является одна из первых стадий синтеза белков, это синтез специфической РНК для последующего синтеза молекулы белка нейротрофина.

Целью работы являлось изучение в эксперименте активности гена нейротрофина BDNF при использовании криоконсервированной АМ в послеоперационном периоде после антиглаукоматозной операции.

Методика измерения экспрессии РНК нейротрофического фактора BDNF:

Экспрессия м-РНК ростового фактора BDNF в ткани АМ, использованной при АГО в различные сроки после операции, была исследована методом ПЦР на компьютеризированном амплификаторе-термоциклере «Терцик» (Россия). Суммарная фракция нуклеиновых кислот из гомогената ткани амниотической мембраны или тканей глаза была экстрагирована набором фирмы «Амплисенс» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя. После выделения из суммарной РНК брали аликвоту, содержащую 1 мкг РНК и обрабатывали раствором ДНКазы тип 1 в концентрации 1 единица на 10 мкл среды инкубации при комнатной температуре 15 минут и затем использовали в одностадийной реакции обратной транскрипции с олигонуклеотидными праймерами и готовой тест-системой для обратной транскрипции производства фирмы «Амплисенс» (Россия). В процессе инкубации в течение 30 минут при 37°C получали к-ДНК, которая в дальнейшем использовалась в ПЦР с набором праймеров для гена BDNF – F:ATGACCATCCTTTTCSCTTACTATGGT; R:TCTTCCSCTTTTAATGGTCAATGTAC с температурой отжига 52°C и продуктом реакции длиной 741 пар нуклеотидов [2]. Для проведения ПЦР использовали универсальную тест-систему с Taq-полимеразой производства фирмы «Амплисенс» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Полученные в реакции ампликоны визуализировали методом электрофоретического разделения и окраски этидием бромидом с последующим проявлением флуоресценции на трансиллюминаторе с длиной волны 340 нм.

Результаты и их обсуждение. На начальных этапах эксперимента мы ограничились изучением образования специфической м-РНК--BDNF в замороженной АМ по 2-х этапному режиму замораживания. Для сравнения была взята та же нативная ткань АМ до замораживания.

Установлено, что уровень экспрессии гена BDNF достаточно высокий в нативной ткани АМ как свежесыведенной, так и замороженной по 2-х этапной программе (рис 1). Эффективной, как нами установлено, оказалась программа состоящая из 2-х этапов. На первом этапе АМ охлаждалась со скоростью от 3 до 5°C в минуту, после охлаждения до температуры -30°C ткань АМ далее замораживалась погружением в жидкий азот.



Рис. 1. Данные электрофореза ПЦР-продукта гена BDNF нативной АМ (А) и крио АМ (Б), замороженной по 2-х этапной программе, и до (2) и после инкубации в течение 3 суток (3) в среде Хэнкса, холостая проба на наличие в среде инкубации примесей РНК (1)

Известно, что метод ПЦР в применении к оценке активности гена в основном является качественным, поскольку оценивает наличие или отсутствие продукта работы гена м-РНК по синтезу к-ДНК, поэтому в полной мере количественно оценить прямую пропорциональную зависимость активности гена и его продуктов м РНК не представляется возможным. С другой стороны, существует безусловная пропорциональная зависимость активности гена и его продукта м-РНК и окраски полос к-ДНК в геле, то есть чем более активен ген и синтез м-РНК, тем более интенсивная окраска к-ДНК наблюдается в геле после оценки продуктов полимеразной цепной реакции. Таким образом, результат является в основном качественным, и свидетельствует о том, что в ткани амниона имеются живые клетки, в которых происходит процесс синтеза нуклеиновых кислот и белков, а в дальнейшем возможна секреция нейротрофинов во внеклеточную среду. Важно отметить, что у замороженно-отогретой АМ уровень экспрессии гена BDNF несколько снижается, но остается на достаточно высоком уровне. Для эффективного использования криоАМ после АГО в тканях глаза наиболее значимым является сохранение жизнеспособных клеток в ткани на протяжении длительного времени в течение нескольких суток. Было установлено, что в криоконсервированной АМ после размораживания сохраняется активность гена нейротрофинов, в условиях, которые в какой-то степени моделируют нахождение криоконсервированной АМ в тканях глаза. КриоАМ после размораживания инкубировалась длительное время в растворе Хэнкса (условия моделирующие операцию *in vitro*). При этом в ней сохраняется в значительной степени активность гена BDNF (рис. 1). Это свидетельствует о возможности поступления из жизнеспособных клеток криоАМ в ткань глаза нейротрофических факторов на протяжении 21 суток. Таким образом, применение криоАМ обеспечивает выделение факторов роста и нейротрофинов сразу после деконсервации, а также на протяжении длительного периода. Полученные данные позволили обосновать использование АМ при экспериментальной АГО с нейропротекторной целью.

Данные по измерению содержания факторов роста в различных тканях глаза на протяжении 14 суток косвенно указывают на то, что применение криоконсервированной АМ, помещённой на рваную поверхность после АГО, содержит жизнеспособные клетки, которые могут секретировать значимые количества BDNF и TGFb. Для живых клеток одним из наиболее показательных является наличие синтеза белков, начальным этапом которого есть синтез РНК. Нами были проделаны в динамике до 21 суток исследования методом RT-PCR по обнаружению в криоАМ в месте АГО, матричной РНК, специфичной для нейронального фактора роста BDNF (рис. 2).

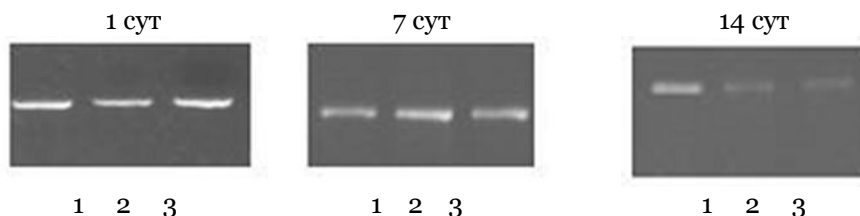


Рис. 2. Экспрессия мРНК нейротрофического фактора роста (BDNF) в тканях глаза после применения криоконсервированной АМ при АГО в разные сроки послеоперационного периода:
1– нативная АМ (контроль); 2– криоконсервирование по 2-х этапной программе в 10% ДМСО;
3– криоконсервирование погружением в жидкий азот

По наличию м-РНК—BDNF показано, что имеет место синтез этого фактора роста. Причём имеется зависимость от сроков применения криоконсервированной АМ при АГО. Так при сроках 1-7 суток интенсивность полосы РНК в контроле и криоконсервированной АМ соизмерима, что свидетельствует о достаточно активных процессах синтеза. Однако, к 21 суткам интенсивность полосы РНК существенно снижается, особенно в отрицательном контроле (неоптимально замороженная крио АМ), что демонстрирует процесс прекращения синтеза факторов роста и их секреции.

Таким образом, согласно наличию полосы м-РНК, соответствующей фактору роста BDNF, в образцах ткани глаза в месте нахождения АМ в зоне лимба можно заключить, что на протяжении всего срока наблюдения до 21 суток имеются жизнеспособные клетки АМ, которые способны к секреции ростовых факторов. Важно отметить, что интенсивность синтеза этих факторов у криоконсервированной АМ всё-таки ниже, чем в контрольной АМ. При использовании АМ после неоптимального режима замораживания процесс синтеза и секреции BDNF существенно снижен, особенно по сравнению с благоприятным 2-х этапным режимом замораживания в 10% ДМСО, который обеспечивает, судя по интенсивности полосы м-РНК BDNF хорошую сохранность клеток АМ на протяжении по крайней мере 21 суток.

КриоАМ при нахождении в месте послеоперационного дефекта может способствовать восстановлению нервных клеток путём использования репаративных нейротрофинов: NGF и BDNF. Показано экспериментально, что АМ содержит большое количество NGF и BDNF, что имеет приоритетное значение в NGF-сигнальной системе для лимбальных эпителиальных клеток в культуре. Особенно важен этот эффект при постоянной секреции в месте нахождения крио АМ нейротрофинов в динамике на протяжении нескольких недель, как показано нами на экспрессии м-РНК-BDNF.

Отмеченный нами эффект влияния криоАМ на синтез нуклеиновых кислот уже был отмечен рядом авторов. Показано, что АМ может усиливать экспрессию м-РНК ИЛ-1 рецепторного антагониста и ИЛ-10 [5]. Также показано, что АМ существенно снижает путем ингибирования транскрипции специфической РНК иммуномодуляторов ИЛ-1a и ИЛ-1b ингибитором, выделяемым из амниона [6].

Таким образом, нами доказан эффект экспрессии м-РНК – BDNF в криоАМ и это в определенной степени означает, что в криоАМ на протяжении длительного времени до 21 суток сохраняется секреторная активность ткани в отношении нейротрофинов, что является по всей видимости доказательством наличия в криоАМ жизнеспособных клеток. Вопросы, относящиеся к проблеме наличия живых клеток в криоконсервированной АМ всё ещё подвергаются дискуссиям. По мнению ряда авторов криоконсервированная АМ имеет 50% живых клеток, отмечается, что более 50% клеток в криоконсервированной АМ остаются живыми до 2 месяцев и растут в культуре [7].

Способность жизнеспособных клеток криоАМ к продукции нейротрофических факторов является обоснованием нейротрофического репаративного действия криоАМ при антиглаукоматозных операциях.



Литература

1. Kim J.C., Tseng S.C. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas // *Cornea*. — 1995. — Sep; 14(5). — P. 473-484.
2. Kanuga N., Winton H.L., Beauchene L., et al Characterization of genetically modified human retinal pigment epithelial cells developed for in vitro and transplantation studies // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2002. — V. 43. — P. 546-555.
3. Милюдин Е. С. Амниопластическая хирургия в комплексном лечении эпителиальной патологии переднего отдела глаза: дисс. док. мед. наук, автореферат. — Самара, 2007. — С. 50.
4. Solomon A., Touhami A., Sandoval H., et al. Neurotrophic keratopathy: basic concepts and therapeutic strategies // *Comp. Ophthalmol.* — Update 2000. — P. 165-174.
5. Yam H.F., Pang C.P., Fan D.S., Fan B.J., Yu E.Y., Lam D.S. Growth factor changes in ex vivo expansion of human limbal epithelial cells on human amniotic membrane // *Cornea*. — 2002. — Jan, v. 21(1). — P. 101-105.
6. Abraham S., Rosenblatt M., Monroy D., et al Suppression of interleukin 1 β and interleukin 1 α in human limbal epithelial cells cultured on the amniotic membrane stromal matrix // *Br. J Ophthalmol.* — 2001. — V. 85. — P. 444-449.
7. Kubo M., Sonoda Y., Muramatsu R., Usui M. Immunogenicity of human amniotic membrane in experimental xenotransplantation // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* — 2001. — V. 42. — P. 1539-1546.

ACTIVITY GROWTH FACTOR GENE BDNF IN CRYOPRESERVED AMNIOTIC MEMBRANE OF HUMAN PLACENTA USE AT ANTIGLAUCOMATOUS OPERATIONS

V.V. RYAZANTSEV¹

YU.A. DEMIN²

I.L. KAZMIRUK²

¹⁾ *Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine NASU, Kharkov*

²⁾ *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov*

e-mail: vvryaz@i.ua

The article presents the study of gene neurotrophin BDNF activity in the experiment using cryopreserved amnion in the postoperative period after antiglaucoma surgery. Shows the effect of RNA expression of the brain growth factor gene (BDNF) in cells cryopreserved amnion. This means that in cryo AM over time up to 21 days may be saved processes of nucleic acid synthesis and secretory activity of the tissue against the neurotrophins, that is likely to prove the presence of live cells cryopreserved amnion.

Keywords: tissue engineering, cryopreservation amnion, brain growth factor gene (BDNF), glaucoma surgery.

ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.62-003.7-085.322

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Т.И. ЕРМОЛЕНКО

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

e-mail: ermolenko_tamara@mail.ru

В статье изложены фармакологические особенности лекарственных растений, биологически активные компоненты которых оказывают поливалентное действие на патогенез мочекаменной болезни. Охарактеризованы клинико-фармакологические аспекты лечебного действия фитопрепаратов. Приведен сравнительный анализ фармакодинамических свойств комбинированных фитопрепаратов, применяемых для лечения и метафилактики мочекаменной болезни.

Ключевые слова: уролитиаз, фитопрепараты, биологически активные вещества, лекарственные растения.

Совершенствование диагностики нефролитиаза, появление современных методов его лечения в последние годы изменили структуру форм этого заболевания и направление терапии. Однако ни современная ранняя диагностика, ни современные малоинвазивные методы лечения, не избавляют больного от возможного повторного камнеобразования в мочевых путях. На этом фоне совершенно новое звучание приобретает терапия, направленная на самостоятельное отхождение мелких конкрементов и, терапия направленная на предупреждение повторного камнеобразования после освобождения мочевых путей от конкремента или его фрагментов – метафилактика мочекаменной болезни (МКБ) [9, 11, 14].

Многочисленные метаболические нарушения при МКБ требуют применения различных лекарственных препаратов. В то же время, несмотря на постоянное расширение ассортимента синтетических лекарственных средств, значительное место в лечении и профилактике данной патологии занимают препараты растительного происхождения [7].

На протяжении всей истории человечества растительный мир был источником ценных лекарственных средств. К середине 20-х годов XX века лекарства, изготовленные из растений, составляли 70-80% всех медикаментов. Даже сегодня треть препаратов добывают из растительного сырья. Значительное развитие фитотерапия приобрела в последние десятилетия. Врачи всех специальностей широко пользуются многими растениями и изготовленными из них фитопрепаратами [23].

Клинико-фармакологические аспекты лечебного действия фитопрепаратов [30] :

1. Биологически активные компоненты, входящие в состав препаратов растительного происхождения, относятся к самым разнообразным химическим классам органического и неорганического мира. Растения синтезируют различные безазотистые (крахмал, сахара, гликозиды, спирты, флавоноиды, альдегиды, кетоны, жиры, эфиры, эфирные масла, целлюлозу, органические кислоты и др.), и азотсодержащие вещества (алкалоиды, белки, нуклеиновые кислоты, ферменты, витамины, гормоны и др.). Компоненты по химической структуре подобны или даже идентичны физиологически активным веществам организма человека. Поэтому препараты растительного происхождения более физиологично включаются в биохимические процессы человеческого организма, чем химические, чужие для организма, синтетические лекарств.

2. Физиологически активные вещества фитопрепаратов проявляют разностороннюю фармакологическую активность, способствуя эффективному лечению многих заболеваний и почти не оказывая побочного действия на организм.



3. Фитопрепараты комбинируют с другими лекарственными средствами с целью усиления лечебного действия.

4. Фитопрепараты можно применять с синтетическими препаратами для уменьшения побочного действия последних.

5. Фитопрепараты реже вызывают осложнения, особенно аллергические реакции, в отличие от синтетических препаратов, поэтому их можно назначать для длительного применения.

6. Установив химическую структуру физиологически активных веществ из растений и изучив их фармакологические свойства, у ученых появляется возможность синтезировать лекарственный препарат. Это позволяет получать такие соединения в большом количестве.

Потребность в препаратах с нефропротекторной активностью особенно актуальна сегодня. В большинстве случаев для лечения заболеваний мочевыделительной системы используется комбинация нескольких синтетических лекарственных средств. Эффективность такой терапии несомненна, однако с увеличением количества одновременно принимаемых препаратов их побочные эффекты могут также добавляться. Среди синтетических лекарственных средств нет ни одного препарата, который бы восстанавливал уродинамику, не создавая метаболической нагрузки на паренхиматозные органы, в частности печень.

Анализ литературы позволил установить, что лекарственные средства растительного происхождения оказывают разностороннее комплексное воздействие на течение патологического процесса в почках, что имеет несомненные преимущества. А именно, непосредственное влияние на процесс камнеобразования, стабилизацию ионной силы мочи и ингибиторов камнеобразования, ускорения отхождения камней, их фрагментов и песка после успешного разрушения методом дистанционной литотрипсии, возможность длительного применения без выраженных побочных эффектов [27]. Их эффективность применения подтверждена как временем, так и с помощью научно обоснованных методов. Пополнение ассортимента лекарственных средств, которые в своем составе содержали бы высоко биологические соединения растительного происхождения, является актуальной проблемой, поскольку спрос на них стремительно растет. Для лечения и метафилактики МКБ на фармацевтическом рынке Украины присутствуют комбинированные лекарственные препараты растительного происхождения, действие которых обусловлено биологически активными веществами, которые входят в их состав и обладают спазмолитическим, антисептическим, противовоспалительным, мочегонным действием, а также способствуют выведению камней и их растворению (табл. 1) [4, 5, 28].

Таблица 1

Сравнительная характеристика комбинированных фитопрепаратов для лечения и профилактики мочекаменной болезни

Лекарственный препарат	Состав препарата	Влияние на pH мочи	Фармакодинамические особенности
1	2	3	4
Фитолит	горец птичий зверобой продырявленный хвощ полевой	ощелачивание	спазмолитическое диуретическое противовоспалительное анальгетическое антисептическое антимикробное
Фитолизин	петрушка огородная пырей ползучий хвощ полевой береза повислая горец птичий любисток лекарственный лук репчатый пажитник сенный золотарник обыкновенный эфирные масла	не влияет	спазмолитическое диуретическое противовоспалительное анальгетическое литолитическое бактериостатическое
Флавия TM	амми зубная крапива собачья ромашка аптекарская эфирные масла (сосны обыкновенной, мяты перечной, можжевельника)	оптимизация	спазмолитическое противовоспалительное диуретическое антимикробное желчегонное детоксикационное седативное



Продолжение табл. 1

1	2	3	4
Канефрон [®] Н	золототысячник обыкновенный любисток лекарственный розмарин лекарственный	ощелачивание	спазмолитическое вазодилатационное диуретическое противовоспалительное антимикробное литолитическое нефропротекторное антиоксидантное
Тринефрон – Здоровье	золототысячник обыкновенный любисток лекарственный розмарин лекарственный	ощелачивание	спазмолитическое вазодилатационное диуретическое противовоспалительное антимикробное литолитическое нефропротекторное антиоксидантное
Урохолум	морковь дикая горец птичий ортосифон тычиночный кукурузные рыльца бузина черная хвощ полевой хмель обыкновенный береза повислая зверобой продырявленный мята перечная	не влияет	спазмолитическое диуретическое противовоспалительное антисептическое антимикробное гипоазотемическое желчегонное
Уролесан	морковь дикая хмель обыкновенный душица обыкновенная	подкисление	спазмолитическое диуретическое противовоспалительное антибактериальное желчегонное
Марелин	марена красильная хвощ полевой золотарник обыкновенный	подкисление	спазмолитическое диуретическое противовоспалительное анальгетическое литолитическое
Цистон	дидимокарпус стебельный камнеломка язычковая марена сердцелистная соломоцвет шероховатый сыпь пленчатая оносма многолистная вернония пепельная	не влияет	диуретическое спазмолитическое антисептическое антимикробное противовоспалительное литолитическое

В целом комбинированные растительные препараты для лечения и метафилактики МКБ оказывают положительное действие на отдельные звенья патогенеза камнеобразования, что способствует отхождению конкрементов, уменьшению воспалительного процесса в почках [3, 8, 15, 26].

Среди них особого внимания заслуживают препараты, содержащие полифенолы (флавоноиды, антоцианы, фенолкарбоновые кислоты, метаболиты кофейной кислоты – розмариновая и литоспермовая кислоты, дубильные вещества, кумарины и др.). Эти соединения широко распространены в растительном мире, хорошо изучены в химическом и фармакологическом отношении но, несмотря на это, продолжают интенсивные исследования по созданию новых поколений лекарственных средств на их основе. Наряду с ранее известными и широко применяемыми препаратами для лечения уролитиаза – ависан, марена красильная, цистон, фитолизин, уролесан, цистенал в последние годы появились новые, эффективность в лечении и профилактике повторного камнеобразования подтверждена результатами клинических исследований [16, 17].

Одним из комбинированных фитопрепаратов комплексного действия для лечения МКБ и воспалительных заболеваний мочевыводящих путей является канефрон н. В состав препарата входят золототысячник, любисток и розмарин, активные вещества которых (горечи, фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, фталейны, розмариновая кислота, флавоноиды) обуславливают противовоспалительное, диуретическое, спазмолитическое, антимикробное, сосудорасширяющее, нефропротек-



торное и антиоксидантное действие. Экскреция органических фенолкарбоновых кислот, их глюкуро-нидных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению реакции мочи и, как следствие, к усилению выведения солей мочевой кислоты. При этом действие препарата частично связано и с его диуретической активностью. Значение рН мочи в слабощелочных интервалах (рН 6,2-6,8) обеспечивает коллоидное состояние мочи, что препятствует накоплению в мочевых путях кристаллов мочевой кислоты, формированию и росту конкрементов. Также ученые урологической клиники ММА им. И.М. Сеченова и Московской академии тонкой химической технологии в проведенном эксперименте *in vitro* отметили положительное воздействие канефрон на фосфатные (масса камня уменьшается на 63%) и на оксалатные конкременты. При этом растворимость оксалатного камня возрастает с увеличением в его составе веделита (кальций-оксалат-дигидрат) и, соответственно, снижается с увеличением в его составе вевелита (кальций-оксалат-моногидрат) [2, 6].

В лечении уролитиаза давно применяется фитотерапия эфирными маслами. Одним из препаратов, основу которого составляет комбинация, в состав которой входят терпены из хвойных пород древесины, является роватинекс. В 2010 году в Венгрии на базе Department of Urology, Semmelweis University (Будапешт) в проведенном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании применения препарата на основе композиции из терпенов при МКБ было установлено, что у 67,9% пациентов отошли камни. В 2009-2010 гг. в НИИ урологии (Москва) в исследовании результатов применения препарата роватинекс у пациентов с МКБ, были изучены следующие клинические свойства препарата: литокинетичный эффект, спазмолитическое действие и снижение болевого синдрома при почечных коликах, обусловленных камнями почек и мочеточников, а также противовоспалительное и противомикробное действия. Указанные свойства препарата позволяют использовать его для комплексного лечения пациентов с уролитиазом, осложненным хроническим пиелонефритом, у пациентов с почечной коликой, а также у пациентов перенесших дистанционную литотрипсию камней почек и мочеточников. Роватинекс зарегистрирован в России в виде кишечнорастворимых желатиновых капсул в качестве литолитического, спазмолитического и диуретического средства [25].

В настоящее время поиск и разработка новых лекарственных препаратов относится к числу наиболее сложных научных исследований и практически они неотделимы от химии, биологии, физики и многих других смежных отраслей науки. Особое значение для создания нового лекарственного препарата в совместной работе химика и фармаколога после первичного скрининга ряда биологически активных веществ, предоставляется отбору из спектра изученных соединений наиболее перспективного образца. В исследованиях по разработке нового лекарственного препарата особое значение имеет адекватная дальнейшая оценка химической стабильности, безопасности и фармакологической активности выбранного соединения. Одним из альтернативных путей улучшения фармакологических свойств отобранного соединения является создание комбинированного препарата, заново синтезированного продукта с уже известными биологически активными соединениями, что требует детальных исследований относительно химической и фармакологической совместимости этих компонентов. Научные знания, полученные в результате исследований новых биологически активных соединений, комплексных лекарственных препаратов, расширяют представление о влиянии химической структуры на живой организм и стимулируют научный поиск новых, более эффективных биологически активных веществ.

Научными сотрудниками ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» разработан новый оригинальный комбинированный лекарственный препарат фларосукцин в виде сиропа для лечения и метафилактики МКБ, который в своем составе содержит суммарный растительный экстракт листьев березы, цветков липы, травы астрагала серпоплодного и буферный сукцинатный комплекс [12, 13].

Биологически активные вещества лекарственных растений, входящих в состав препарата фларосукцин известны и спектр их фармакологической активности всесторонне изучается учеными. Так химический состав листьев березы бородавчатой (*Betula verrucosa*), содержит флавоноидов и полифенолов до 3%, в том числе гликозидов кверцетина и мирицитина до 1,2%, до 4% проантоцианидинов, стерины, до 0,5% эфирного масла, каротин [29]. Особое внимание уделяли фармакологическим свойствам березы, что связано с присутствием в ее составе значительного количества тритерпеноидов дамаранового ряда. Для подобных соединений, которые также получены из корней и листьев женьшеня (*Panax ginseng*), характерна адаптогенная активность (Дардымов, 1976; Брехман, 1980; Легостева, 1989; Pann, 1991; Шабанов, 2002). Различные препараты и извлечения из листьев березы проявляют противовоспалительные свойства при карагениновой и формалиновой модели воспаления, антиульцерогенную активность при деструкции слизистой желудка вызванной острым стрессом, а также оказывают желчегонное и противоязвенное действие (Гончарова, 1975; Pann, 1993). При адреналиновой модели экспериментальной гипергликемии и алоксановой модели сахарного диабета было изучено гипогликемическая, противодиабетическая активность отвара листьев березы, что обусловлено способностью фитопрепарата снижать инсулинрезистентность периферических тканей

(Молоковский, 2002, 2005). Нефропротекторное действие густого экстракта из листьев березы изучалась учеными Национального фармацевтического университета, исследованиями доказали положительное влияние экстракта на функцию почек при экспериментальной нефропатии (Черная Н.С. и др., 2012) [19].

В цветках липы (*Tilia cordata*), найдено значительное количество флавоноидных соединений, в частности флавоны, флавонолы и флавононы, дубильные вещества, каротин, сапонины, аскорбиновую кислоту, эфирное масло. Цветки липы обладают обволакивающим, противовоспалительным, потогонным, мочегонным, кровоостанавливающим действием [29].

В природе существует несколько видов астрагала (датский, даурский, солодколистный, шерстистоцветковый, серпоплодный). В траве астрагала кроме органических соединений содержатся флавоноиды (кверцетин, кемпферол), полисахариды (арабин, басорин), тритерпеновые сапонины, алкалоиды, витамины, органические кислоты, слизь, крахмал, соли органических соединений биометаллов (селена, железа, фосфора, кальция, магния, натрия, кремния, стронция, марганца, молибдена, ванадия). Такой уникальный состав физиологически активных веществ астрагала проявляет антиоксидантное, гипотензивное, седативное, противовоспалительное действие и оказывает регулирующее влияние на иммунную систему и процессы свертывания крови [30].

Отличие от других видов астрагала, астрагал серпоплодный (*Astragalus falcatus*) содержит основной флавоноидный компонент робинин до 85%, 3-О-β-D-галактопиранозил-(6→1)-О-α-L-рамнопиранозид-7-О-α-L-рамнопиранозид кемпферол, который проявляет диуретическое и гипоазотемическое действие, и предназначается для комплексной терапии хронической почечной недостаточности [19,24].

Наличие у растительных флавоноидов способности влиять на биохимические процессы, лежащие в основе регулирования сосудистой проницаемости и резистентности сосудистой стенки, позволяет использовать их для лечения и профилактики различных воспалительных, аллергических и геморрагических поражений. Положительное влияние полифенолов на сосудистую стенку обусловлено также их способностью устранять лимфovenозный стаз и улучшать функциональное состояние лимфатических узлов. При этом улучшаются пластические и репаративные процессы, о чем свидетельствуют данные, об увеличении в клетках лимфатических узлов количества свободных и прикрепленных рибосом, а также восстановление митохондрий. Стимуляция лимфодренажа происходит за счет повышения уровня норадреналина. Помимо стабилизации норадреналина в тканях, флавоноиды растений повышают чувствительность рецепторов к норадреналину, что улучшает гемодинамику венозных и лимфатических сосудов. Свойствами стимулировать адрено- и дофаминовые рецепторы объясняют кардиотонический эффект растений, а также способность улучшать кровообращение почек и органов брюшной полости [20].

Противовоспалительное действие растительных фенольных соединений связано с торможением экссудативных процессов воспаления, что объясняется способностью флавоноидов ограничивать тканевые эффекты цитокининов и провоспалительных простагландинов.

Противовоспалительное действие присуще различным группам фенолов, которые стимулируют синтез и выделение гормонов коры надпочечников, повышение резистентности и уменьшение проницаемости гистогематических барьеров [21, 22].

Природные компоненты лекарственных растений при попадании в организм в виде биологически доступных соединений легко усваиваются, позволяют восстановить нарушенные функции организма, улучшить состояние иммунной системы путем нормализации функций лимфатических узлов и кишечника, а также функциональное состояние печени, почек, устранить патологические нарушения за счет действия биологически активных веществ. Природные соединения более активны по сравнению с получаемыми синтетическим путем препаратами, так как в них содержится созданный самой природой целебный биологический комплекс, в котором один компонент корректирует и дополняет эффект другого [15, 16, 20].

Поэтому подробное изучение уже известных растений и внедрение в медицинскую практику новых оригинальных фитопрепаратов дает возможность эффективно лечить больных с различными недугами. Исходя из вышесказанного, можно утверждать, что совместное применение с фитоконпонентами буферных комплексов, ощелачивающих мочу, обуславливает возможность провести коррекцию рН мочи и создать условия для выделения избытка солей, которые принимают участие в формировании конкрементов, растворении мелких конкрементов и, в общем, провести метаболическую коррекцию.

Таким образом, новый оригинальный отечественный препарат фларосукцин уролитолитического действия, благодаря оригинальному составу лекарственной формы и комплексному воздействию на патогенез мочекаменной болезни, является перспективным средством в плане ее консервативного лечения, что обуславливает необходимость его всестороннего токсикологического и фармакологического исследования для применения с этой целью.



Литература

1. Антиоксидантная активность сухого экстракта подземных органов *Astragalus membranaceus* и его фракций / А.А. Тропова, Э.Т. Батоцыренова, Д.Н. Оленников и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 114, № 7. – С. 107-109.
2. Амосов А. В. Растительный лекарственный препарат канефрон н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни / А.В. Амосов, Ю.Г. Аляев, В.С. Саенко // Урология. – 2010. – № 5. – С. 65-71.
3. Біофлавоноїд кверцетин: досвід застосування у пацієнтів з хронічною хворобою нирок II-III / О.М. Лобода, І.О. Дудар, В.Ф. Крот та ін. // УЖНФ. – 2012. – № 1 (33), (додаток № 1). – С. 18-19.
4. Блюмберг Б.И. Оценка клинической эффективности урисана при уратном нефролитиазе / Б.И. Блюмберг, О.В. Основин, Р.Н. Фомкин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 27-30.
5. Борисов В.В. Пролит в лечении и профилактике нефролитиаза / В.В. Борисов, В.В. Коптев, С.К. Еналеева, Ю.А. Демерза // Здоровье мужчины. – 2009. – № 1. – С. 154-156.
6. Борисов В.В. Фитотерапия канефроном в нефрологической практике: настоящее и перспективы (клиническая лекция) / В.В. Борисов, Н.Б. Гордовская, Е.М. Шилов // Клиническая нефрология. – 2010. – № 6. – С. 39-42.
7. Борисов В.В. Фитотерпия уrolитиаза / В.В. Борисов, Е.М. Шилов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 23-31.
8. Влияние фитокомплексов клеточной культуры марены сердцелистной на развитие экспериментального нефролитиаза у крыс / О.В. Азарова, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев и др. // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 81-85.
9. Голованов С. А. Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уrolитиазе / С.А. Голованов, В.В. Дзеранов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – № 2. – С. 24-29.
10. Горошко О. М. Лікувальні властивості ліпофлавоноу і кверцетину при експериментальній гострій нирковій недостатності: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. фарм. наук: спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.М. Горошко. – Х., 2009. – 20 с.
11. Дзеранов Н. К. Мочекаменная болезнь: клинические рекомендации / Н.К. Дзеранов, Н.А. Лопаткин. – М.: «Оверлей», 2007. – 296 с.
12. Ермоленко Т.І. Експериментальні підходи до підбору оптимальної кількості рослинних компонентів у комбінованих уrolітичних засобах / Т.І. Ермоленко, Д.І. Зупанець, О.О. Андреева // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 34-37.
13. Ермоленко Т. І. Деякі аспекти безпеки та переносимості оригінального вітчизняного комбінованого уrolітика за результатами доклінічних та клінічних досліджень / Т.І. Ермоленко, Т.С. Жулай, І.А. Отрішко // Ліки України Плюс. – 2013. – № 1. – С. 39-41.
14. Каткова В.И. Матричная минерализация уrolитов / В.И. Каткова // Вестник. – 2011. – № 8. – С. 15-17.
15. Кумышева Л.А. Растительные нефропротекторы в коррекции побочного действия аминогликозидов / Л.А. Кумышева, С.А. Коростелев, С.Д. Марченко // Фармация. – 2009. – № 2. – С. 36-38.
16. Макарова М. Н. Биодоступность и метаболизм флавоноидов / М. Н. Макарова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 6. – С. 33 – 40.
17. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации / Я.Ф. Зверев, А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, В.В. Лампатов // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 29-49.
18. Нефропротекторна дія густого екстракту з листя берези бородавчастої на тлі розвитку експериментальної діабетичної нефропатії у щурів / Н.С. Чорна, Ю.Б. Лар'яновська, О.М. Горбань та ін // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 60-65.
19. Пида С. В. Накопичення пігментів у листках видів роду *Astragalus* L. / С.В. Пида, О.І. Михайлова, І.М. Габрик // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 80-83.
20. Попов А. М. Механизмы протективной фармакологической активности флавоноидов / А.М. Попов, О.Н. Кривошапка, А.А. Артюкова // Биофармацевтический журнал. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 27-41.
21. Роль антиоксидантной терапии в фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза / А.Ю. Жариков, О.С. Талалаева, Я.Ф. Зверев и др. // Нефрология. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 53-58.
22. Роль диетического питания и фитотерапии в профилактике и лечении мочекаменной болезни / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, И.Я. Лопух, А.И. Бойко // Почка. – 2013. – № 2(4). – С. 51-58.
23. Самылина И. А. Лекарственные растительные сборы / И.А. Самылина, А.А. Сорокина, Н.В. Пятигорская // Фарматека. – 2010. – № 10. – С. 80-82.
24. Середа О.В. Якісний та кількісний аналіз флавоноїдів у траві культивованого астрагалу серпоплідного / О. В. Середа, Л. О. Середа, Г. В. Куцик // Медична хімія. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 39-42.
25. Сиваков А.В. Применение фитопрепаратов на основе терпенов при мочекаменной болезни / А.В. Сиваков, Е.В. Черепанов, В.А. Шадркина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 1. – С. 69-72.
26. Сычев Д.А. Применение препаратов клюквы в урологической практике: взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев // Урология. – 2011. – № 6. – С. 97-103.
27. Ткачук В.Н. Опыт применения фитотерапии у больных нефролитиазом после дистанционной ударно-волновой литотрипсии / В.Н. Ткачук, С.Х. Аль-Шукри, Аммо Ризан // Урология. – 2011. – № 5. – С. 8-10.
28. Товчига О.В. Препарати з нефропротекторною дією: огляд фармацевтичного ринку України / О.В. Товчига, С.М. Ролік, С.Ю. Штриголь // Український біофармацевтичний журнал. – 2011. – № 2 (13). – С. 29-35.



29. Фармацевтична енциклопедія / за ред. В.П. Черних, І.М. Перцева. – 2-ге вид., доп. – Київ. Моріон, 2010. – 1631 с.
30. Чекман І.С. Фітотерапія: експериментально-клінічний аспект / І.С. Чекман // Експериментальна і клінічна медицина. – 2007. – № 1. – С. 11-14.

THE PERSPECTIVES OF USE BY PHYTODRUGS IN THE TREATMENT OF UROLITHIASIS

T.I. ERMOLENKO

*National University of Pharmacy,
Kharkov, Ukraine*

e-mail: ermolenko_tamara@mail.ru

The article describes the pharmacological characteristics of medicinal plants. Biologically active components which have a multivalent effects on the pathogenesis of urolithiasis. Characterized clinical and pharmacological aspects of the therapeutic action by phytodrugs. The comparative analysis of pharmacodynamic properties of combined phytodrugs which used by the treatment and metaphylaxis of urolithiasis.

Keywords: urolithiasis, phytodrugs, biologically active components, medicinal plants.

АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

М.Ю. КИНЕВ
О.А. МЕЛЬНИКОВА
А.Ю. ПЕТРОВ

*Уральский государственный
медицинский университет*

e-mail: mkinev2009@yandex.ru

В статье изложены данные анкетного опроса работников аптечных организаций Свердловской области. Проведен анализ структуры ассортимента противовирусных лекарственных препаратов, используемых для профилактики гриппа и ОРВИ, представленных в товарных отчетах аптечных учреждений. Данное исследование проводилось с целью определения приоритетов при создании новых противовирусных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: анкетный опрос, товарные отчеты, грипп, противовирусные лекарственные препараты.

Введение. Любое заболевание лучше предотвратить, чем допустить его возникновение. Данная аксиома известна всем с детства. Острую актуальность данное выражение принимает в период возникновения заболеваний, вызванных вирусом гриппа. Грипп является одним из наиболее распространенных и опасных вирусных заболеваний для человека. Чтобы уберечься от данной вирусной инфекции люди приобретают лекарственные препараты за не малые деньги. Часто они задаются вопросом, какие лекарства надо принимать, представлены ли они на рынке, ведутся ли разработки по созданию новых лекарственных препаратов? Современный фармацевтический рынок представляет собой сложный механизм с огромным количеством лекарственных препаратов.

Цель исследования – проанализировать ассортимент противовирусных препаратов в аптечных учреждениях, определить приоритеты в создании новых лекарственных препаратов.

АНКЕТА ДЛЯ РАБОТНИКОВ РОЗНИЧНОГО СЕКТОРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

Уважаемые коллеги! Кафедра фармации ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России проводит исследование по анализу рынка противовирусных лекарственных средств для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ с целью дальнейшего выведения на фармацевтический рынок нового противовирусного препарата - Триазавирин-. Пожалуйста, заполните данную анкету. Спасибо за участие в анкетировании!!!

1. ФИО респондента (например, Иванов И.И.)

2. Занимаемая Вами должность в аптеке

3. В каком городе находится аптека в которой Вы работаете?

4. Образование

5. Возраст

6. Стаж работы по данной специальности

7. Квалификационная категория

8. Какие из приведенных противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ имеются у Вас в аптеке?

Интернет-ссылка анкеты: <https://docs.google.com/forms/d/1E7NqejDOJWWa6GNlBpFzPfyMxw1GcYApUuBj8mO70zk/viewform>

Рис 1. Фрагмент анкеты для работников аптечной организации

Материалы и методы. Для изучения рынка противовирусных лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и профилактики гриппа в Свердловской области были проанализиро-

ваны объемы их продаж, полученные с помощью товарных отчетов аптечных организаций по аптечной сети Свердловской области за период с 1 января 2012 по 31 декабря 2012 г., а также с помощью анкетирования работников аптек. Для определения покупательского спроса и предпочтения потребителей нами было проведено анкетирование 72 аптечных работников. Данное анкетирование проводилось в период с ноября 2013 года по июнь 2014 года. Опрос проводился с помощью онлайн – анкеты с использованием опросной формы Google (<https://docs.google.com>). Рассылка анкет проводилась по электронной почте. На рис. 1 приведен фрагмент анкеты.

Результаты и их обсуждение. Нами было установлено, что для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в большинстве аптек лекарственные препараты представлены следующими торговыми наименованиями (ТН): «Римантадин», «Арбидол», «Кагоцел», «Оксолиновая мазь», «Анаферон», «Амиксин», «Лавомакс», «Ингавирин», «Тамифлю», «Реленза». Удельный вес ТН противовирусных лекарственных препаратов по аптечным организациям по Свердловской области представлен на рис. 2.

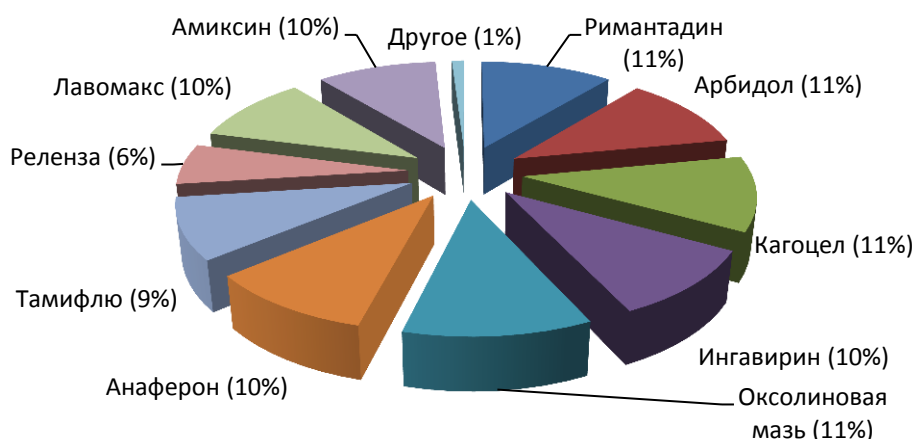


Рис 2. Удельный вес ТН противовирусных лекарственных препаратов по аптечным организациям по Свердловской области (в %)

Лидерами продаж среди торговых наименований (ТН) противовирусных препаратов для лечения и профилактики гриппа в денежном выражении являлись: «Кагоцел», «Арбидол», «Ингавирин», «Анаферон» (рисунок 3), а в натуральном выражении (т.е. по количеству продаваемых упаковок): «Кагоцел», «Анаферон», «Арбидол», «Ингавирин» и «Оксолиновая мазь» (рис. 4).

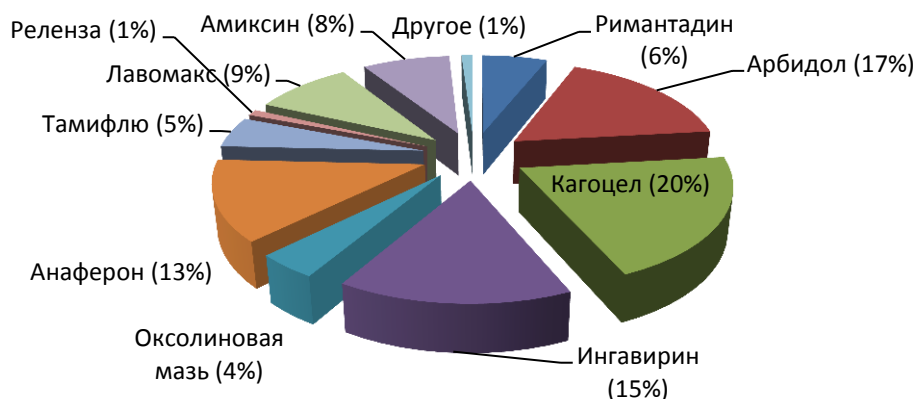


Рис. 3. Удельный вес лидеров продаж противовирусных ЛП в денежном выражении (в %) по АО Свердловской области

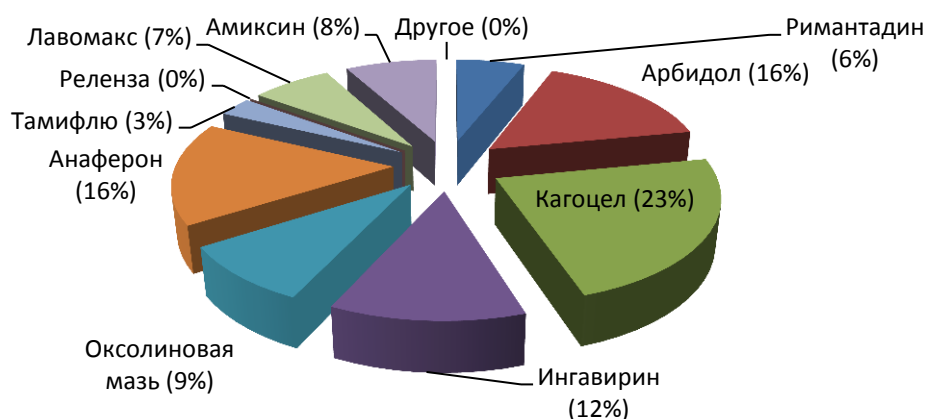


Рис. 4. Удельный вес лидеров продаж противовирусных ЛП в натуральном выражении (в %) по АО Свердловской области

Лекарственный препарат (ЛП) «Римантадин» в большинстве аптек представлен следующими фирмами производителями (ФП): Ирбитский ХФЗ ОАО (Россия) (24%), Дальхимфарм ОАО (Россия) (19%), Оболенское ЗАО (Россия) (14%), Биосинтез ОАО (Россия) (23%) (рис. 5).

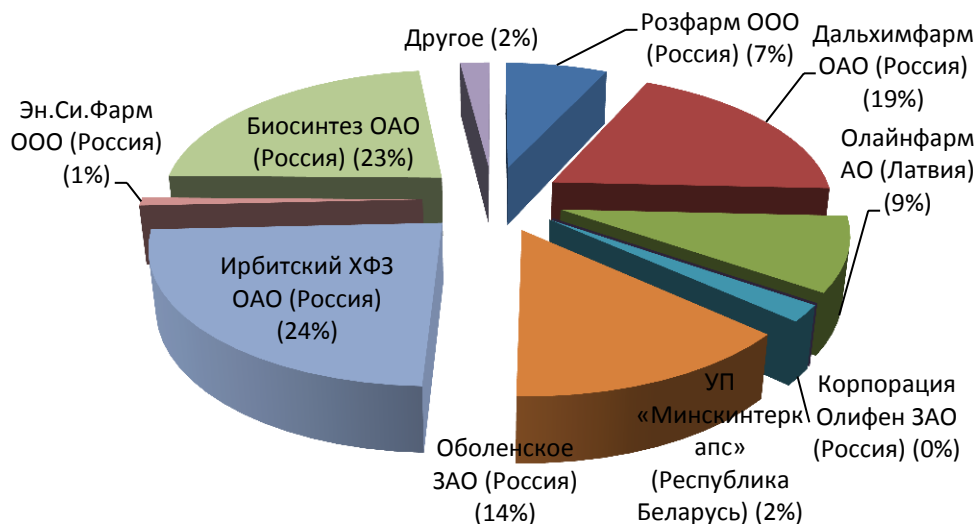


Рис. 5. Удельный вес фирм производителей ТН ЛП «Римантадин» (в %) по АО Свердловской области

ЛП «Арбидол» представлен: Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия) (40%) и Фармстандарт – Лексредства ОАО (Россия) (60%). ЛП «Кагоцел» представлен ФП Ниармедик Плюс ООО (Россия) (100,00%). ЛП «Ингавирин» представлен ФП Ниармедик Плюс ООО (Россия) (83%). ЛП «Амиксин» представлен ФП: Дальхимфарм ОАО (Россия) (28%) и Фармстандарт-Томскхимфарм ОАО (Россия) (72%). ЛП «Лавомакс» представлен Нижфарм ОАО (Россия) (100,00%). ЛП «Тамифлю» представлен Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд (Швейцария) (100,00%).

Среди поставщиков противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ наибольший удельный вес занимают: Протек (29%), Катрен (25%), Аптека Холдинг (17%), а наименьший удельный вес – Новая больница (13%), ГУП СО Фармация (13%) и другие фирмы поставщики (3%) (рис. 6).

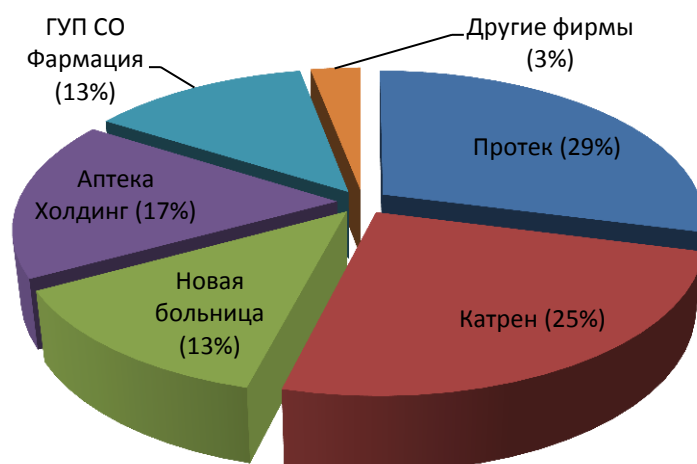


Рис. 6. Удельный вес поставщиков противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (в %)

Удельный вес противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в денежном выражении от всего товарооборота в большинстве аптек составляет от 10 до 20% (рис. 7), а в натуральном выражении от 20 до 30% (рис. 8).

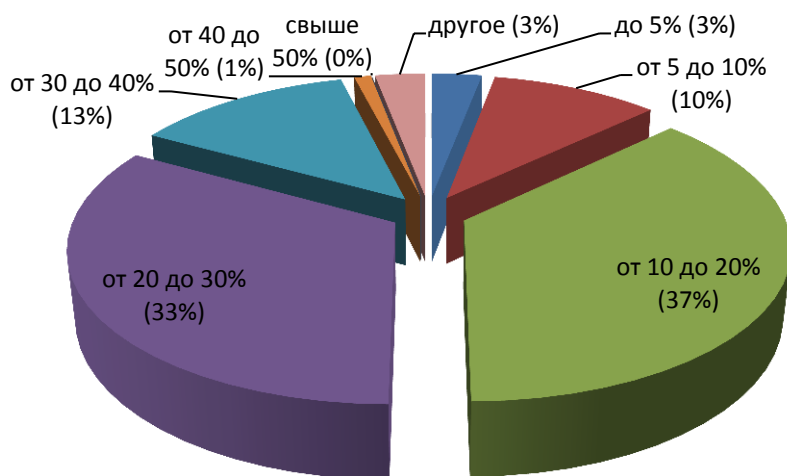


Рис. 7. Удельный вес противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в денежном выражении от всего товарооборота (в %)

Следующим этапом исследований был анализ покупательского спроса и предпочтения потребителей. С этой целью нами было проведено анкетирование аптечных работников. Данное анкетирование проводилось в период с ноября 2013 года по июнь 2014 года. Опрос проводился с использованием специально разработанной анкеты с помощью программы gmail.com. Рассылка анкет проводилась по электронной почте.

В анкетировании приняли участие 72 работника аптечных организаций (в т.ч. 9 зав.аптекой (9/72 или 12,50%), 4 зам.зав.аптекой (4/72 или 5,55%), 11 провизоров (11/72 или 15,28%), 38 фармацевтов (38/72 или 52,78%), 5 консультантов (5/72 или 6,94%) и занимающих в аптеке другие должности 5 человек (5/72 или 6,94%)).

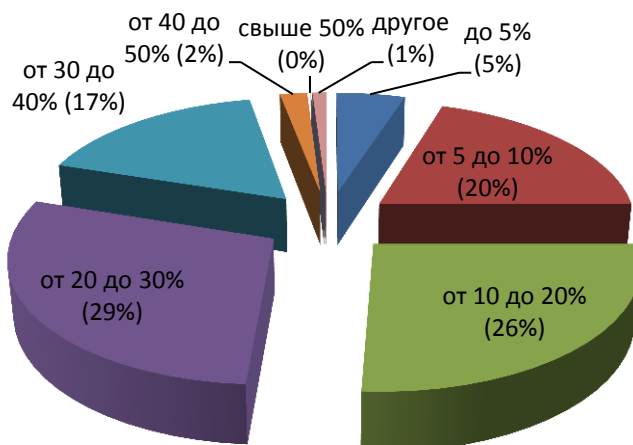


Рис. 8. Удельный вес противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в натуральном выражении от всего товарооборота (в %)

Большинство опрошиваемых работников аптек относились к возрастной категории от 20 до 30 лет (55/72 или 77%) и от 30 до 40 лет (14/72 или 19%) (рис. 9).

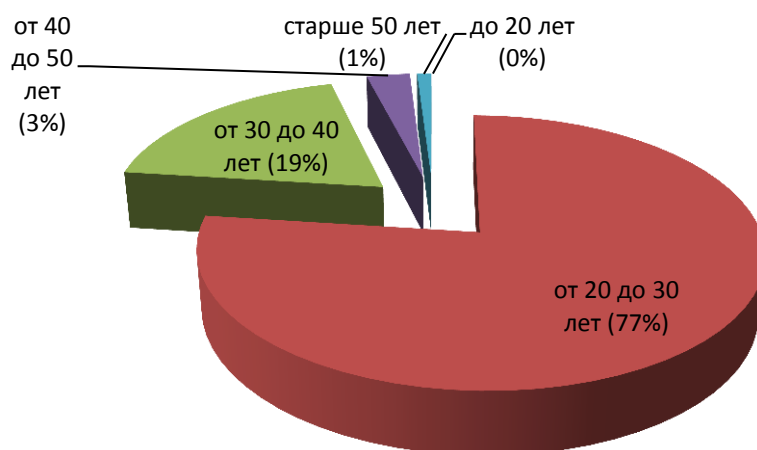


Рис. 9. Возраст работников аптечных организаций

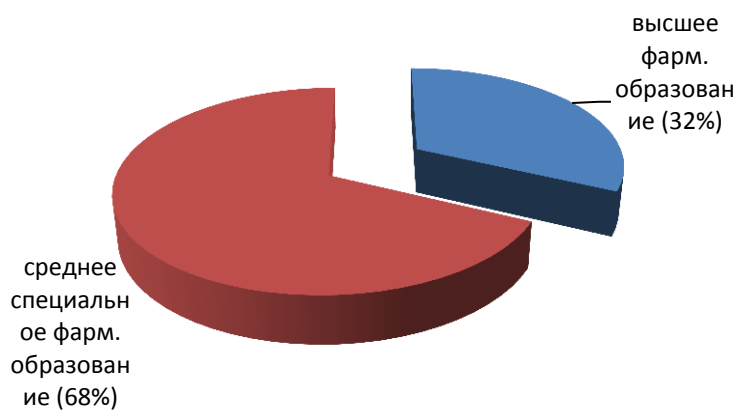


Рис. 10. Образование работников аптечных организаций

Наибольшее число опрошиваемых работников имели среднее специальное фармацевтическое образование (49/72 или 68%) (рис. 10). С категорией были только 11,1% (8/72) опрошенных респондентов.

Стаж работы по специальности у большинства работников составлял до 2 лет (24/72 или 33%) и от 2 до 5 лет (25/72 или 34%) (рис. 11).

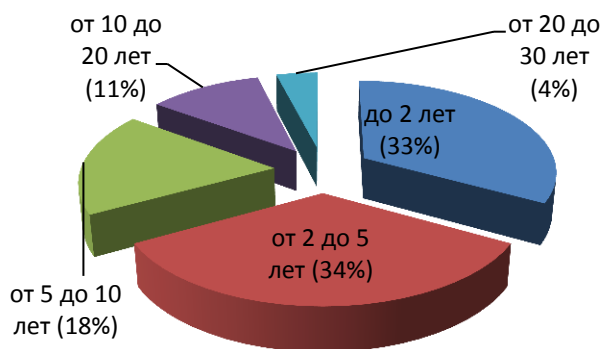


Рис. 11. Стаж работы по специальности работников аптек

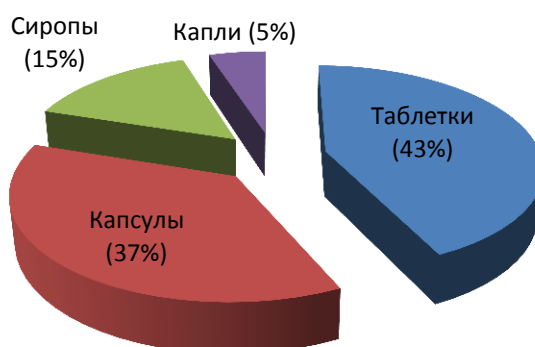


Рис. 12. Удельный вес ЛФ противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (в %), покупаемых в АО Свердловской области

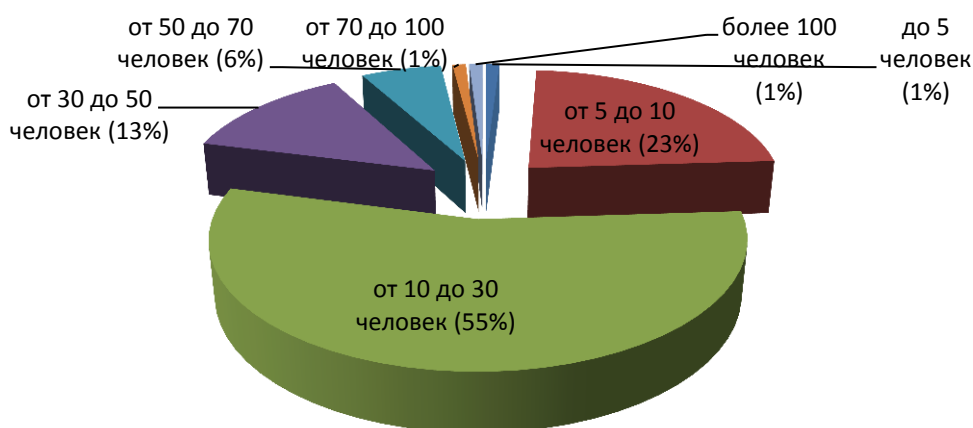


Рис. 13. Удельный вес количества покупателей противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в несезонный период (в %)

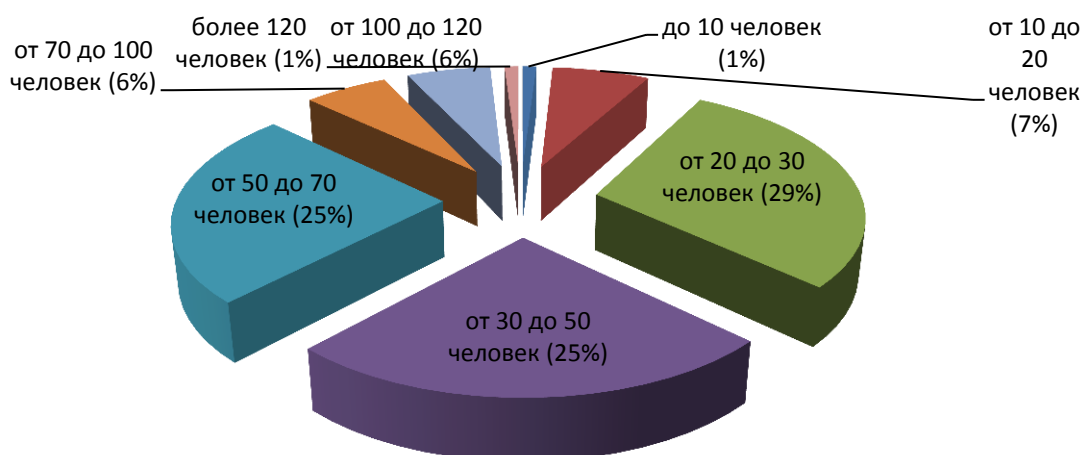


Рис. 14. Удельный вес количества покупателей противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ в период эпидемии (в %)

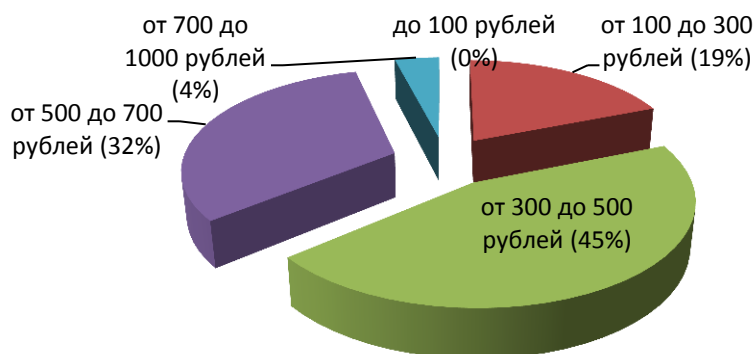


Рис. 15. Затраты покупателей на противовирусные ЛП при единоразовом обращении в АО в Свердловской области (в %)

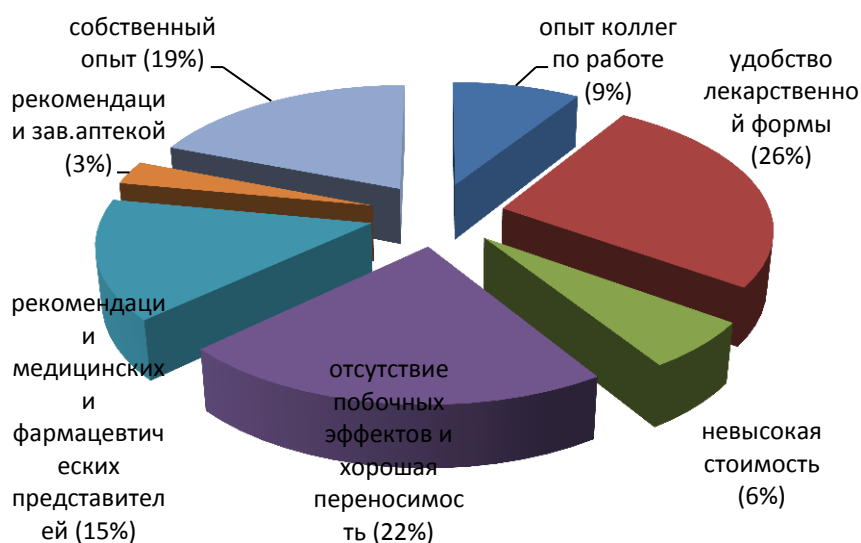


Рис. 16. Факторы, которыми руководствуется работник аптеки, консультируя покупателя, при выборе того или иного безрецептурного противовирусного препарата для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (в %)

Также было установлено, что 55% (40/72) опрошенных работников работают в городе Екатеринбурге, 36% (26/72) в других городах Свердловской области и 8% (6/72) в других городах России. Среди городов Свердловской области в основном преобладали: г.Березовский (8%), г.Богданович (3%), г.Новоуральск (3%), г.Ревда (3%), г.Верхняя Пышма (3%).

Анкетный опрос показал, что в аптеках наиболее часто покупают противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ представленные следующими лекарственными формами (ЛФ): таблетки (43%) и капсулы (37%) (рис. 12).

Обычно в день в большинстве аптек покупают противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ от 10 до 30 человек (55%) (рис. 13), а в период эпидемии от 20 до 30 человек (29%) (рис. 14).

Большинство покупателей при единоразовом обращении в аптеку тратят на противовирусные препараты от 300 до 500 рублей (45%) (рис. 15).

Консультируя покупателя, при выборе того или иного безрецептурного противовирусного препарата для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ, работник аптеки руководствуется в большинстве случаев удобством лекарственной формы (26%), отсутствием побочных эффектов и хорошей переносимостью препарата (22%), а также собственным опытом (19%) (рис. 16).

По мнению работников аптек, основными источниками информации о новых противовирусных лекарственных препаратах являются: специализированные медицинские и фармацевтические журналы (17%), медицинские и фармацевтические представители (17%), интернет (13%) (рис. 17).

При выборе противовирусного лекарственного препарата покупателя в большинстве случаев интересует: стоимость лекарственного препарата (33%), терапевтическая эффективность (31%), а также длительность курса лечения (25%) (рис. 18).

По мнению работников аптек, современный комплексный лекарственный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ должен обладать следующими эффектами: противовирусный (25%), иммуномодулирующий (22%), противовоспалительный (17%) (рис. 19).

Кроме того современный противовирусный лекарственный препарат должен обладать следующими характеристиками: высокая скорость наступления эффекта (15%), удобство применения (14%), высокая эффективность (14%) и хорошая переносимость (14%) (рис. 20).

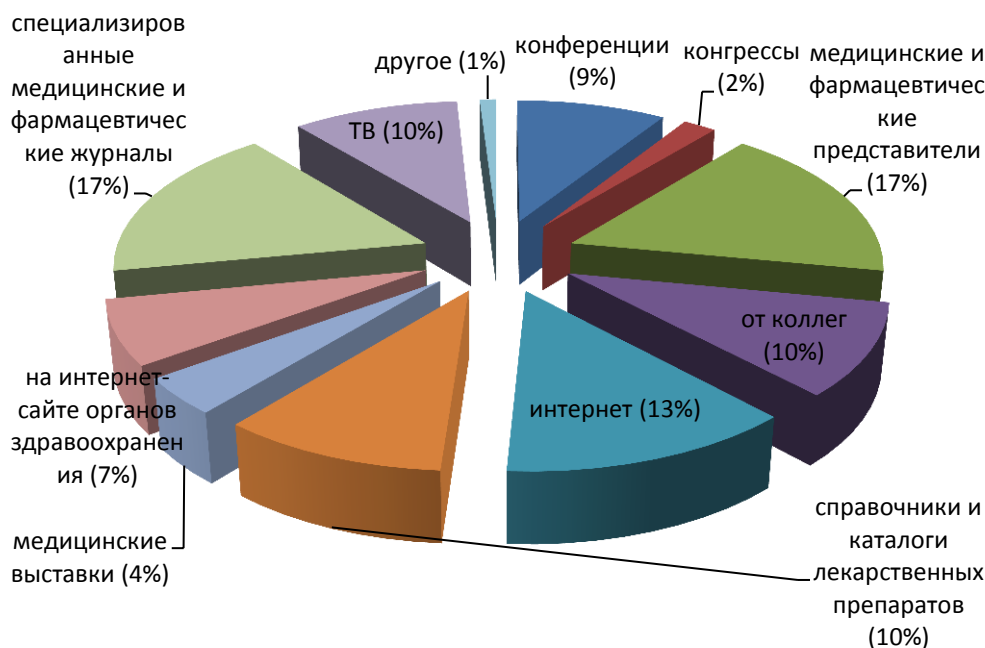


Рис. 17. Источники информации о новых противовирусных лекарственных препаратах (в %).

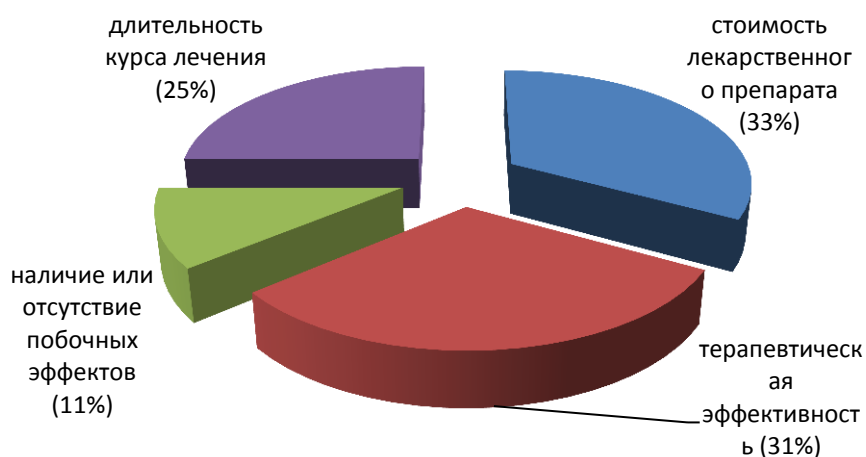


Рис. 18. Факторы, интересующие покупателя при выборе противовирусного лекарственного препарата (в %)

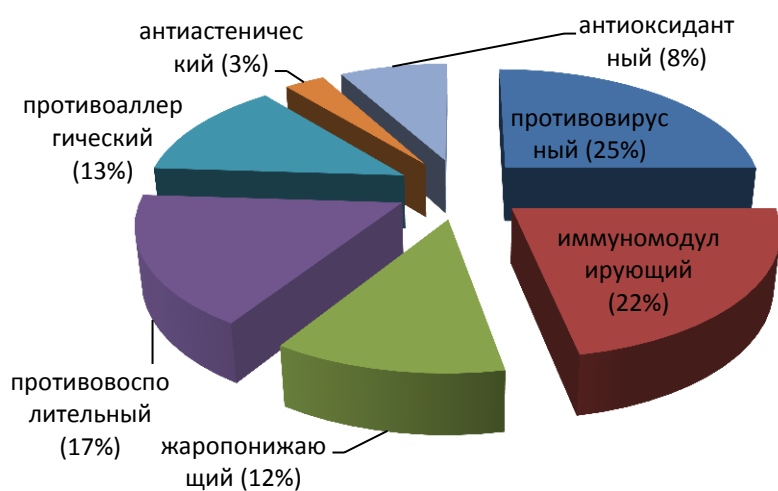


Рис. 19. Эффекты, которыми должен обладать современный комплексный лекарственный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ (в %).

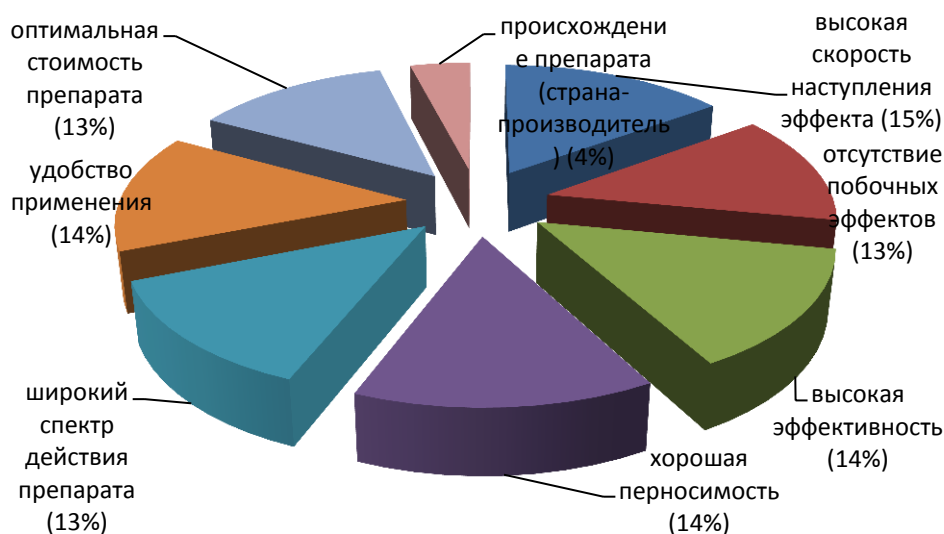


Рис. 20. Характеристики современного противовирусного лекарственного препарата (в %)

Выводы. Таким образом, в результате проведенной работы можно сделать вывод, что несмотря на большой ассортимент противовирусных лекарственных препаратов, противовирусные ле-



карственные препараты профилактического действия представлены недостаточно, что обуславливает необходимость создания новых лекарственных форм. К таким лекарственным формам можно будет отнести назальные спреи, аэрозольные лекарственные формы для ингаляционного применения, назальные мази и гели, содержащие в своем составе противовирусный компонент и другие вспомогательные вещества.

THE ANALYSIS OF ASSORTMENT OF ANTIVIRALS FOR PROPHYLAXIS OF VIRAL INFECTION IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF THE SVERDLOVSK REGION

**M.Y. KINEV
O.A. MELNIKOVA
A.Y. PETROV**

Ural State Medical University

e-mail: mkinev2009@yandex.ru

The article presents the questionnaire of workers drugstore organizations. The analysis of structure of an assortment of antiviral drugs used for the prevention of influenza and acute respiratory infections, presented in commodity reports of drugstores. This study aimed to determine priorities in the creation of new antiviral drugs.

Keywords: questionnaire, stock reports, flu, antiviral drugs.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДСОРБЦИОННЫХ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ ГЛИН

Е.Т. ЖИЛЯКОВА
А.В. БОНДАРЕВ
М.Ю. НОВИКОВА

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: alexbond936@yandex.ru

В статье представлены результаты исследований адсорбционных и микробиологических характеристик медицинских глин. Полученные данные внесены в проект фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию медицинской монтмориллонитовой глины.

Ключевые слова: глина, адсорбция, поры, микроорганизм.

Введение. Интоксикация является серьезной проблемой современности не только при острых отравлениях, но и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. По данным Всемирной организации здравоохранения, Национального центра по отравлениям США частота различных интоксикаций в мире по сравнению с 2000 годом возросла в два раза. Острые кишечные инфекции занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии всех возрастных групп. По данным ВОЗ (2010 г.) в мире ежегодно болеют острыми желудочно-кишечными инфекционными болезнями более 1 млрд человек, из которых 65-70% составляют дети в возрасте до 5 лет.

Область применения энтеросорбентов в медицине далеко не ограничивается пищевыми отравлениями и включает в себя: гастроэнтерологию, токсикологию, инфекционные болезни, аллергологию, дерматологию, хирургию, онкологию, наркологию, гепатологию и нефрологию.

В настоящее время широко обсуждается возможность применения глин для лечения и профилактики различных интоксикаций. Столь высокий и стабильный интерес обусловлен наличием у данной группы широкого спектра прямых и опосредованных лечебно-профилактических эффектов, которые достигаются за счет физико-химических свойств сорбирующего вещества, способного связывать и выводить из организма токсические продукты [1].

Для возможности использования глин в медицинской практике, по данным литературных источников [3, 4], необходима информация о параметрах пористой структуры (удельная поверхность, удельный объем пор, средний размер пор, распределение пор и частиц по размерам) и информация о возможности адсорбции различных микроорганизмов.

Цели исследования. Изучение и анализ адсорбционных и микробиологических характеристик медицинских глин.

Задачи исследования:

1. изучение параметров пористой структуры исследуемых образцов;
2. изучение чувствительности микроорганизмов *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* по отношению к исследуемым образцам.

Материалы исследования. Монтмориллонитовая глина (МГ) Белгородского месторождения с содержанием монтмориллонита 40-45 масс. %, каолиновая глина Еленского месторождения (ГОСТ 19608-84), смектит диоктаэдрический (ПУ ПН 015155/01), страна производитель – Франция. Для исследования особенностей взаимодействия глин и микроорганизмов были использованы музейные культуры *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*.

Методы исследования. Определение удельной площади поверхности и пористости на анализаторе TriStar II 3020*, определение чувствительности микроорганизмов по отношению к исследуемым образцам микробиологическим методом секторальных посевов** [2].

Результаты исследования. Измерение удельной площади поверхности и пористости образцов медицинских глин проводили на автоматическом газо-адсорбционном анализаторе TriStar II 3020. Адсорбционные характеристики представлены в табл. 1.

На рис. 3-5 представлены зависимость диаметра пор от суммарного объема пор в исследуемых образцах. Ось абсцисс отражает диаметр пор в ангстремах ($10 \text{ \AA} = 1 \text{ нм}$), ось ординат отражает объем пор в $\text{см}^3/\text{г} \cdot \text{ \AA}$.

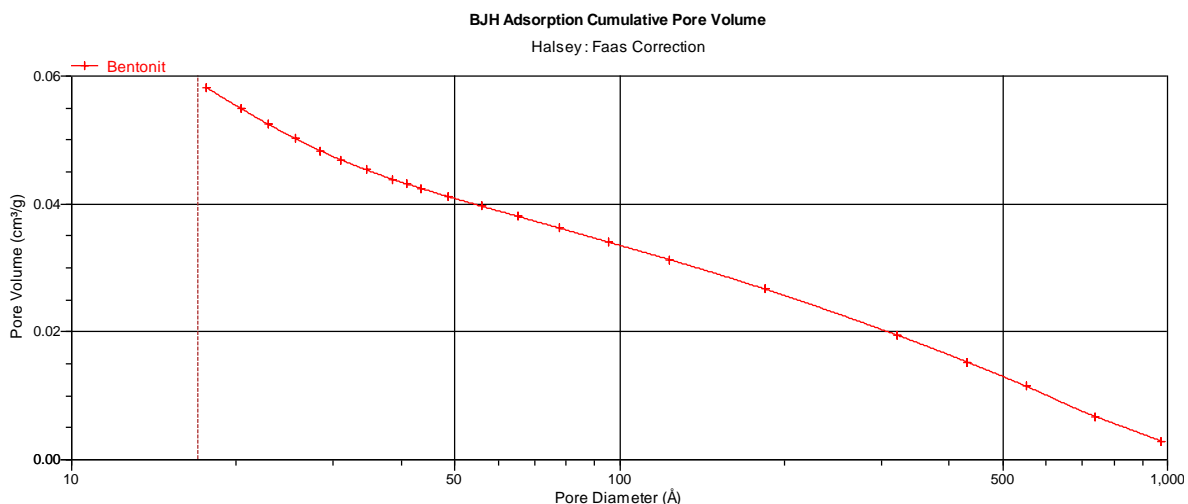


Рис. 1. Зависимость диаметра пор от суммарного объема пор в образце МГ Белгородского месторождения (по оси X-диаметр пор (Å), по оси Y – объем пор (см³/г))

Как видно из рис. 1, МГ Белгородского месторождения имеет макро-, мезо- и микропоры.

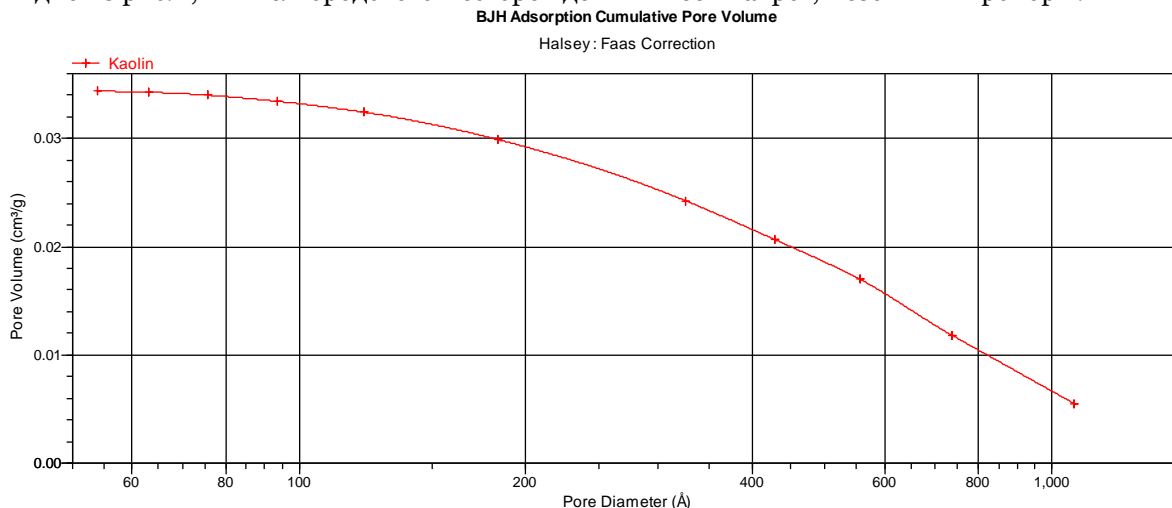


Рис. 2. Зависимость диаметра пор от суммарного объема пор в образце каолина Еленского месторождения (по оси X-диаметр пор (Å), по оси Y – объем пор (см³/г))

Как видно из рис. 2, каолиновая глина Еленского месторождения имеет макро- и мезопоры.

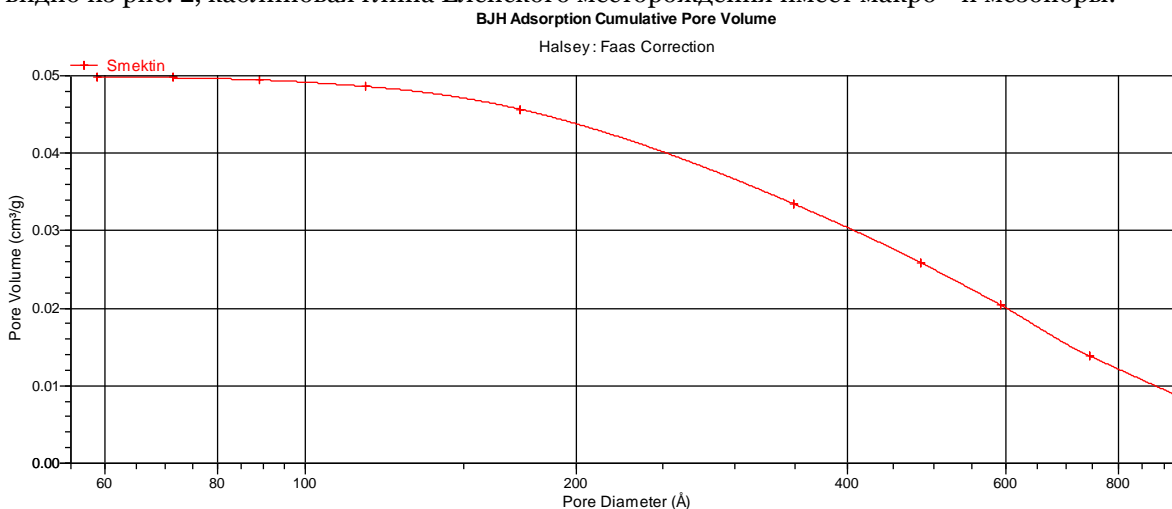


Рис. 3. Зависимость диаметра пор от суммарного объема пор в образце смектита диоктаэдрического (по оси X-диаметр пор (Å), по оси Y – объем пор (см³/г))

Как видно из рис. 3, смектит диоктаэдрический имеет макро- и мезопоры. В таблице 1 показана анализ адсорбционных характеристик исследуемых образцов.

Таблица 1

Адсорбционные характеристики

Наименование глин	Удельная поверхность, м ² /г	Объем пор, см ³ /г	Средний размер пор, нм
МГ Белгородского месторождения	53,4591	0,064901	4,8
Каолиновая глина Еленского месторождения	5,4086	0,029896	22
Смектит диоктаэдрический, Франция	5,7774	0,042747	29

Как видно из табл. 1, большую удельную поверхность и объем пор имеет МГ глина Белгородского месторождения. Так как удельная поверхность является усреднённой характеристикой размеров внутренних пор пористого тела, высокие показатели данной характеристики взаимосвязаны с малым средним размером пор, который у МГ глины составляет 4,8 нм.

На основании зависимости диаметра пор от суммарного объема пор в исследуемых образцах была составлена диаграмма распределения пор в процентном соотношении (рис. 4):

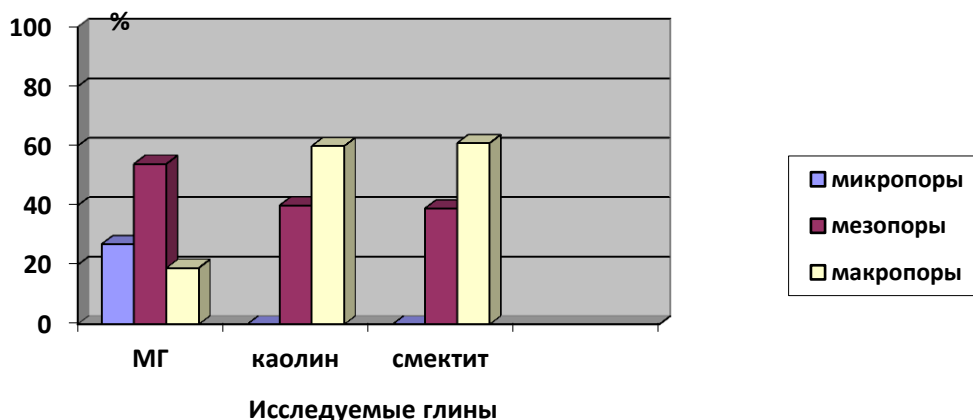


Рис.4. Зависимость вида пор от общего количества пор

Как видно из рис. 4, МГ Белгородского месторождения является адсорбентом со смешанной пористостью, каолиновая глина Еленского месторождения и смектит диоктаэдрический, Франция – комбинированными мезомакропористыми адсорбентами. У МГ глины Белгородского месторождения первичная пористость представлена микропорами, образованными межпакетным пространством минерала монтмориллонита, вторичная пористость – мезо- и макропорами, образованными зазорами между контактирующими частицами глины.

Для исследования адсорбционного взаимодействия глин и бактерий были использованы штаммы наиболее встречающихся условно-патогенных и патогенных микроорганизмов:

1. *Escherichia coli* – граммотрицательная условно-патогенная палочковидная бактерия размером 0,4-0,6 мкм – 2-3 мкм. Может вызывать инфекции мочевых путей, а также энтериты у детей до 2 лет.
2. *Shigella sonnei* – граммотрицательная палочковидная патогенная бактерия с закругленными концами размером 2-3 мкм – 0,5-7 мкм. Может вызывать дизентерию.
3. *Klebsiella pneumoniae* – прямая граммотрицательная палочковидная условно-патогенная бактерия размером 0,5-0,8 мкм – 1-2 мкм. Может вызывать пневмонию.
4. *Staphylococcus aureus* – шаровидная грамположительная условно-патогенная бактерия диаметром 0,6-1 мкм. Может вызывать инфекции кожных покровов, мочевых путей, дыхательных путей, пищевой токсикоз и токсический шок.

Методика исследования включает следующие этапы: предварительно исследуемые образцы глин автоклавировали при давлении 0,5 атмосфер в течение 30 минут. Навеску глины разводили в 0,9 % растворе натрия хлорида до получения 10 % суспензии. В пробирку помещали 1 мл 10 % суспензии глины, добавляли музейную культуру микроорганизма с концентрацией 10⁵ КОЕ (колониеобразующая единица). Одну пробирку использовали как контрольную без добавления микроорганизма. Пробирки инкубировали при 37° С 24 часа. Платиновой петлей, диаметром 2 мм, емкостью 0,005 мл,



производят посев 10 % суспензии глины (30-40 штрихов) на сектор А чашки Петри с простым питательным агаром. После этого петлю прожигают и производят 4 штриховых посева из сектора А в сектор I и аналогичным образом – из сектора I во II и из II в III. Чашки Петри инкубировали при 37° С 24 часа, после чего подсчитывали число колоний, выросших в разных секторах. Определяли количество выделенных колоний. С этой целью применяли количественные методы исследования, основанные на определении числа микробных клеток в 1 мл 10% суспензии глины. Для сходимости результатов исследования проводили три раза.

Полученные результаты по изучению микробиологических свойств исследуемых глин при концентрации 100 мг глины на 1 мл простого питательного агара представлены в таблице 2.

Таблица 2

Анализ микробиологических свойств исследуемых глин

№ п/п	Наименование Микроорганизм, размер	Контроль, кое	Мг Белгородского месторождения, кое	Каолиновая глина еленского месторождения, кое	Смектит диоктаэдрический, франциякое
1	Escherichia coli, 0,4-3 мкм	10 ⁵	10 ⁵	10 ⁴	10 ⁴
2	Shigella sonnei, 2-7 мкм	10 ⁵	5*10 ⁶	5*10 ⁴	5*10 ⁵
3	Klebsiella pneumoniae, 0,5-2 мкм	10 ⁵	10 ⁸	5*10 ⁵	5*10 ⁶
4	Staphylococcus aureus, диаметром 1 мкм	более 10 ⁸	10 ⁷	10 ⁸	10 ⁸

Как видно из таблицы 2, результаты микробиологического исследования влияния медицинских глин на рост микроорганизмов представлены следующим образом: выявлено подавление роста Escherichia coli каолиновой глиной Еленского месторождения и смектитом диоктаэдрическим в 10 раз, выявлено замедление роста Escherichia coli МГ глиной Белгородского месторождения, выявлено подавление роста Shigella sonnei каолиновой глиной Еленского месторождения – в 5 раз, выявлено подавление роста Staphylococcus aureus МГ глиной Белгородского месторождения – в 10 раз. В отношении Klebsiella pneumoniae не отмечено уменьшения роста колоний микроорганизмов.

Заключение:

1. Проведены исследования изучения параметров пористой структуры образцов монтмориллонитовой глины Белгородского месторождения, каолиновой глины Еленского месторождения и смектита диоктаэдрического. Установлено, что по показателям удельная поверхность и объем пор МГ Белгородского месторождения превосходит стандартизированные субстанции каолина и смектита. МГ Белгородского месторождения является адсорбентом со смешанной пористостью, каолиновая глина Еленского месторождения и смектит диоктаэдрический, страна производитель – Франция – комбинированными мезомакропористыми адсорбентами.

2. Результаты микробиологического исследования позволяют сделать вывод о наличии адсорбционных свойств у каолиновой глины Еленского месторождения и смектита диоктаэдрического по отношению к Escherichia coli, у каолиновой глины Еленского месторождения по отношению к Shigella sonnei, у МГ глины Белгородского месторождения по отношению к Staphylococcus aureus и Escherichia coli.

3. МГ можно рекомендовать для дальнейшего изучения как адсорбент, способный адсорбировать токсические вещества размером 1,5 нм до 100 нм, а также микроорганизмы вида Staphylococcus aureus и Escherichia coli, которые являются одними из причин острых отравлений.

* Исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования БелГУ «Диагностика структуры и свойства наноматериалов».

** Исследования выполнены с использованием оборудования Контрольно-диагностической лаборатории Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Шебекинская центральная районная больница».



Литература

1. И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев. Аспекты клинического применения энтеросорбента Неосмектин // РМЖ «Болезни органов пищеварения». – 2008. – № 2.
2. Приказ МЗ СССР от 22.04.1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».
3. Е.Т. Жилиякова, О.О. Новиков, А.В. Бондарев, Г.В. Фролов. Опередделение технологических и адсорбционных показателей медицинских глин // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – № 18. – С. 229-234.
4. О.М. Хребтова, Е.М. Моисеева. Микробиологические исследования глауконита Пальменикенского месторождения для потенциального применения в медицинской практике // Актуальные проблемы современной науки. 2012. – Т. 1, № 3.

DETERMINATION OF THE ADSORPTION AND MICROBIOLOGICAL INDICES OF MEDICAL CLAYS

E.T. ZHILYAKOVA

A.V. BONDAREV

M.Y. NOVIKOVA

Belgorod National Research University

e-mail: alexbond936@yandex.ru

The article presents the results of investigations of adsorption and microbiological characteristics of medical clay. The obtained data made to the project pharmacopoeial article for the drug substance medical montmorillonite clay.

Keywords: clay, adsorption, pores, microorganism.

УДК 615.21

МЕДИЦИНСКОЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРАВО: ОБЗОР ПОДХОДОВ И МЕТОДОВ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ В РАМКАХ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ УКРАИНЫ И РОССИИ

В.В. ШАПОВАЛОВ (МЛ.)¹**А.Г. МОВСИСЯН¹****О.А. РЫЩЕНКО¹****В.А. ШАПОВАЛОВА¹****В.В. ШАПОВАЛОВ²**

¹*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

²*Департамент здравоохранения Харьковской областной государственной администрации, Украина*

e-mail: krisa83@bk.ru

В статье представлены результаты обзора подходов и методов оказания неотложной помощи при острых отравлениях в рамках формулярной системы Украины и России на принципах медицинского и фармацевтического права. Установлено, что подходы к оказанию помощи при отравлениях в России и Украине не отличаются. Однако методы, которые используются в рамках формулярной системы России и Украины для оказания неотложной помощи при острых отравлениях существенно отличаются.

Ключевые слова: медицинское и фармацевтическое право, формулярная система, неотложная помощь, отравления.

Оказание неотложной помощи при острых отравлениях различными токсическими веществами (в т.ч. и лекарственными средствами) направлено на восстановление и поддержание жизненно важных функций организма, что позволяет провести активную детоксикацию, т.е. форсированное выведение токсических веществ из организма человека. Это достигается путем использования различных подходов к детоксикации с применением методов, благоприятно изменяющих биотрансформацию токсических веществ. Пациенты с острым отравлением подлежат обязательной госпитализации и нуждаются в обеспечении доступной, эффективной и экономически обоснованной фармакотерапии, которая может быть обеспечена только в рамках формулярной системы [2, 5, 9]. С этой целью в формулярах лекарственных средств первого уровня Государственный формуляр лекарственных средств (5 выпуск) Украины и Федеративное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации создан отдельный раздел, содержащий основные подходы и методы оказания неотложной помощи при острых отравлениях [1, 3, 6, 12].

Цель исследования: провести обзор подходов и методов оказания неотложной помощи при острых отравлениях различными лекарственными средствами и веществами в рамках формулярной системы России и Украины на принципах медицинского и фармацевтического права.

Материалы и методы: материалы исследования: раздел "Неотложная помощь при острых отравлениях" Федеративного руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система) Российской Федерации и Государственного формуляра лекарственных средств (5 выпуск) Украины. Методы исследования: документальный, сравнительный и табличный анализ [1, 6, 7].

Результаты и обсуждение. В результате исследования установлено, что основные подходы к оказанию неотложной помощи при острых отравлениях в рамках формулярной системы России и Украины принципиально не отличаются (рис. 1).

Оказание неотложной помощи при острых отравлениях в рамках формулярной системы России и Украины включает в себя: оценку состояния жизненно-важных функций, с применением мер, направленных на поддержание и восстановление: адекватной функции внешнего дыхания; функции сердечно-сосудистой системы и ЦНС (противосудорожная терапия) с использованием веществ, которые используются для поддержания эффективного уровня артериального давления для обеспечения адекватного кровообращения и противосудорожные средства, а также направления терапии острых отравлений с применением различных методов фармакотерапии [1, 6].

Однако методы оказания неотложной помощи при острых отравлениях в рамках формулярной системы России и Украины имеют существенные различия (рис. 2).



Рис. 1. Основные подходы к оказанию неотложной помощи при острых отравлениях в рамках формулярной системы России и Украины



Рис. 2. Основные методы, которые используются для оказания неотложной помощи при острых отравлениях в рамках формулярной системы России и Украины

Среди основных методов оказания неотложной помощи при острых отравлениях в рамках формулярной системы России следует выделить методы активной детоксикации, специфической и симптоматической терапии [6].

В отличие от Государственного формуляра лекарственных средств (5 выпуск) Украины в формулярном руководстве России выделено в отдельную главу симптоматическую и неотложную помощь при наиболее распространенных отравлениях, а также особенности терапии острых отравлений у детей, что значительно облегчает работу врача в экстренных ситуациях при оказании неотложной помощи пациентам [1, 6].



Существенно отличаются методы оказания неотложной помощи при острых отравлениях в рамках формулярной системы России и Украины. Так, в качестве консервативного метода лечения острых отравлений в рамках формулярной системы Украины представлен метод водной нагрузки с форсированным диурезом, а также коррекция дизэлектролитемии [1]. В то время как форсированный диурез является лишь одним из методов выбора при оказании помощи при проведении мер активной детоксикации при острых отравлениях в рамках формулярной системы России (табл. 1). Следует отметить, что методы активной детоксикации, используемые для оказания неотложной помощи при острых отравлениях (алкогольная, наркотическая и другие виды аддиктивной интоксикации) в рамках формулярной системы России направлены на усиление естественных процессов детоксикации и искусственную детоксикацию [6, 4, 8, 10, 11].

Таблица 1

Методы, используемые для проведения активной детоксикации при острых отравлениях в рамках формулярной системы России

№ п/п	Направление детоксикации	Название метода
1	Усиление естественных процессов детоксикации	Промывание желудка
		Кишечный лаваж
		Форсированный диурез
		Электрохимическая детоксикация – применение натрия гипохлорида
		Мероприятия, проводимые для замедления или прекращения поступления токсических веществ в организм при других путях поступления
2	Методы искусственной детоксикации	Гемодиализ
		Перитонеальный диализ
		Методы физиотерапии
		Детоксикационная гемосорбция
		Операция замещения реципиента крови реципиента кровью донора

Однако, в Государственном формуляре лекарственных средств (5 выпуск) Украины выделены перечни токсических веществ, при отравлении которыми показано использование форсированного диуреза в рамках формулярной системы (табл. 2) [1].

Таблица 2

Фрагмент перечня отравляющих веществ, при отравлении которыми показано использование форсированного диуреза в рамках формулярной системы Украины

№ п/п	Немедленное использование форсированного диуреза	Применение форсированного диуреза при наличии клинических признаков
1	Алкоголь	Аминогликозиды
2	Антифриз	Амфетамин
3	Метанол	Камфора
4	Фтивазид	Ингибиторы МАО
5	Этиленгликоль	Хлорамфеникол



Кроме форсированного диуреза в рамках формулярной системы Украины среди консервативных методов детоксикации представлен метод коррекции дизэлектролитемии с использованием лекарственных средств из группы электролитов, классификация которых представлена в табл. 3 [1].

Таблица 3

Классификация лекарственных средств из группы электролитов

№ п/п	Признаки электролитов	Примеры лекарственных средств и лекарственных форм
1	По лекарственной форме и физическим свойствам	таблетки: гемосфер гранулы: энтеросорб порошки: энтеросгель пасты, гели, коллоиды:
2	По химической структуре	активированный уголь силикагели цеолиты алюмогель алюмосиликаты окислительные и другие неорганические сорбенты пищевые волокна
3	По механизму сорбции	адсорбенты абсорбенты ионообменные материалы сорбенты со смешанными механизмами взаимодействия
4	По селективности	неселективные моно-, би-, полиселективные

Следует отметить, что данный метод не используется в рамках формулярной системы России.

Кроме консервативных методов детоксикации острых отравлений в рамках формулярной системы Украины возможно использование экстракорпоральной детоксикации, которая включает в себя методы диализной, отдельной, фильтрационной и сорбционной терапии (табл. 4) [1].

Таблица 4

Методы экстракорпоральной детоксикационной терапии, которые используются в рамках формулярной системы Украины

№ п/п	Метод экстракорпоральной детоксикационной терапии	Виды метода
1	Диализная	Гемодиализ, перитонеальный диализ
2	Раздельная	Плазмаферез
3	Фильтрационная	Гемодиафильтрация, гемофильтрация
4	Сорбционная	Гемосорбция, плазмасорбция

Специфическая терапия при острых отравлениях, предусмотренная формулярными системами России и Украины включает в себя: изменение физико-химического состояния токсических веществ в желудочно-кишечном тракте; образование специфических комплексов с токсическими веществами в гуморальной среде организма; направленное изменение биотрансформации токсических веществ с помощью «антиметаболитов»; использование фармакологических антидотов, отменяющих или снижающих вызванные токсическими веществами эффекты; использование антитоксических сывороток, нейтрализующих действие токсинов микробного и животного происхождения (иммунологические антидоты) [1, 6].

В отличие от Государственного формуляра лекарственных средств (5 выпуск) Украины формулярная система России метод симптоматической терапии острых отравлений выделен в отдельный подраздел и . Этот раздел включает в себя описание порядка оказания неотложной помощи при состояниях, представленных в табл. 5, а также меры проведения детоксикационной терапии при отравлении наиболее распространенными токсическими веществами [6].



Таблица 5

Перечень состояний, при которых проводится симптоматическая терапия острых отравлений в рамках формулярной системы России

№ п/п	Название состояния
1	Дыхательная недостаточность
2	Токсический отек
3	Сердечно-сосудистая недостаточность
4	Психоневрологические расстройства
5	Поражение почек (токсическая нефропатия)
6	Поражение печени (токсическая гепатопатия)
7	Эндотоксикоз

В качестве наиболее распространенных токсических веществ, при которых оказывается неотложная помощь в рамках формулярной системы России представлены как лекарственные средства (табл. 6) так и другие токсические вещества (табл.8) [6].

Таблица 6

Перечень лекарственных средств, при отравлении которыми проводится неотложная помощь в рамках формулярной системы России

№ п/п	Лекарственные средства	Действие
1	Хлорпромазин (аминазин) и др. фенотиазины	Психотропное (антипсихологическое и седативное), ганглиоблокирующее и ад-реноблокирующее
2	Амитриптилин, имипрамин	Психотропное, антихолинергическое, антигистаминное и кардиотоксическое
3	Атропин	Антихолинергическое, психотическое
4	Барбитураты (фенобарбитал и др.)	Снотворное, наркотическое
5	БД (элениум, диазепам, нитразепам)	Седативно-снотворное, наркотическое
6	Дихлоретан	Наркотическое, гепато-, нефротоксическое
7	Клонидин (клофелин)	Гипотензивное, кардиотоксическое, седативное
8	Ксилометазолин (галазолин), нафазолин (нафтизин, санорин) и др. альфа-адреномиметики	Кардиотоксическое, психотропное
9	Морфин и др. фенентреновые препараты группы опиия (опий, омнопон, героин, дионин, кодеин, тебаин)	Психотропное, наркотическое
10	Фентанил	Наркотическое
11	Морфин и др. фенентреновые препараты группы опиия (омнопон, кодеин, тебаин)	Психотропное, наркотическое
12	Ксилометазолин (галазолин), нафазолин (нафтизин, санорин) и др. альфа-адреномиметики	Кардиотоксическое, психотропное

Наиболее распространенные токсические вещества, при отравлении которыми проводят симптоматическую детоксикационную терапию в рамках формулярной системы России представлена в табл. 7 [6].



Таблица 7

Перечень токсических веществ, при отравлении которыми проводится неотложная помощь в рамках формулярной системы России

№ п\п	Название	Действие
1	Амфетамины и др. стимуляторы ЦНС (кокаин, экстази, мефедрон)	психостимулирующее
2	Белладонна, белена, дурман	антихолинергическое, психотическое
3	Бензин, керосин	наркотическое, гепато-, нефро-, и пневмотоксическое. Особенно опасен этилированный бензин, содержащий тетраэтилсвинец
4	Грибы ядовитые (поганка бледная, мухоморы, строчки, сморчки)	гепато-, нефротоксическое действие
5	Индийская конопля (гашиш, план, марихуана, анаша), синтетические агонисты каннабиноидных рецепторов (курительные смеси)	психотическое, наркотическое
6	Кислоты крепкие (азотная, серная, соляная, уксусная, щавелевая)	местное прижигающее (коагуляционный некроз), гемотоксическое (гемолитическое) и нефротоксическое для некоторых кислот (уксусная, щавелевая)
7	Морфин и др. фенентреновые препараты группы опия (опий, героин)	психотропное, наркотическое
8	Синильная кислота и ее соли	нейротоксическое, тканевая гипоксия
9	Спирт метиловый (метанол, древесный спирт, карбинол)	наркотическое, нейротоксическое (дистрофия зрительного нерва), нефротоксическое
10	Спирт этиловый (винный спирт, этанол, алкогольные напитки)	наркотическое
11	СО	нейротоксическое (гипоксическое), гематотоксическое (карбоксигемоглобинемия)
12	ФОС (хлорофос, карбофос, дихлофос, фоксим, фосфамид, ДДВФ)	психотропное, м- и н-холиномиметрическое (в т.ч. нервно-паралитическое)
13	Этиленгликоль (антифриз, тормозная жидкость)	психотическое

Следует отметить, что Федеративное руководство по использованию лекарственных средств содержит не только перечни токсических веществ, отравления которыми происходит наиболее часто и симптомы при их отравлении (табл. 6-7), но и основные методы детоксикации при оказании неотложной помощи пациентам.

Выводы. Результаты обзора подходов и методов, используемых для оказания неотложной помощи при острых отравлениях в рамках формулярной системы России и Украины, указывают на тот факт, что в формулярах обеих стран представлены одинаковые подходы к лечению отравлений, но методы их реализации существенно отличаются. Так, подходы к оказанию неотложной помощи при острых отравлениях в рамках формулярной системы России и Украины направлены на восстановление и поддержание жизненно-важных функций организма, а также на удаление токсического вещества с места его поступления в организм. Среди используемых в рамках формулярной системы методов следует выделить специфическую терапию (применение антидотов), которая применяется как в России, так и в Украине.

В Украине методы, используемые при оказании помощи при острых отравлениях, в Государственном формуляре лекарственных средств (5 выпуск) Украины представлены в виде консервативной и экстракорпоральной терапии. А в Российской Федерации методы оказания помощи при острых отравлениях направлены на оказание симптоматической терапии и применение методов активной детоксикации.



Литература

1. Державний формуляр лікарських засобів // Вип. п'ятий. – К., 2013. – 1790 с.
2. Наказ МОЗ України від 22.07.2009 № 529 «Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я» Регіональний формуляр лікарських засобів Харківської області на засадах медичного і фармацевтичного права / Шурма І.М., Галацан О.В., Шаповалова В.О., Шаповалов В.В. (мол.), Шаповалов В.В., Рищенко О.О., Негрецький С.М., Малініна Н.Г., Васіна Ю.В., Ірза Л.М., Сіроштан Г.М., Хмелевський М.О., Супрун Е.В. – Вип. четвертий. – Х.: Фактор, 2012. – С. 395-404.
3. Приказ Минздрава Российской Федерации от 16.03.2000 г. № 97 "Об организации работ по внедрению федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств" [Электронный ресурс]. – Режим доступа к документу: www.gispro.ru/mods/norm_doc/mz97_2000.pdf.
4. Судова фармація: вивчення сучасних причин формування алкогольної залежності та її наслідків у жінок / В.О. Радіонова, В.В. Шаповалов, В.О. Шаповалова, А.О. Казяйчева // Український вісник психоневрології. – 2014. – Т. 22, вип. 1 (78). – С. 125-128.
5. Фармацевтичне законодавство: навч. посіб. з грифом МОН України (серія: Фармацевтичне право) / В.О. Шаповалова, В.В. Шаповалов, М.М. Халін, В.В. Шаповалов (мл.), В.В. Бондаренко, М.М. Ніконов, Ю.В. Васіна, В.О. Петренко. – [2-е вид.]. – Х., 2010. – 142 с.
6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина, В.В. Яснецовой // Вип. чотирнадцятий. – М.: «Эхо», 2013. – 996 с.
7. Шаповалов В.В. (мл.) Медицинское и фармацевтическое право: сравнительный анализ клинико-фармакологических групп лекарственных средств, используемых в психиатрии и наркологии, в рамках формулярной системы России и Украины / В.В. Шаповалов (мл.), В.В. Шаповалов, О.А. Рыщенко, В.А. Шаповалова, С.Н. Негрецкий // Научные ведомости Белгородского государственного университета (серия: Медицина и фармация). – 2014. – №4 (175), вып. 25. – с. 213 – 219.
8. Шаповалов В.В. (мл.) Судова та доказова фармація: моніторинг проблеми алкогольної залежності у західному регіоні країни / В.В. Шаповалов (мол.), О.В.Шувера // Наукові дослідження та їх практичне застосування. Сучасний стан та шляхи розвитку 2013 : зб.наук. праць SWorld міжнар.наук.-практ.конф., 3 – 15 жовт. 2013 р. – Іваново: Маркова А.Д., 2013. – ISSN 2224-0187. – Т. 48, вип. 3. – ЦИТ: 313-0432. – С. 3-5.
9. Шаповалов В.В. Судово-фармацевтичне визначення режиму контролю лікарських засобів, які увійшли до Державного формуляру четвертого випуску / Шаповалов В.В., Рищенко О.О., Шаповалова В.О. // Укр. вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20. – вип. 2 (71) додаток. – С. 33-35.
10. Шаповалов В.В. Впровадження заходів протидії алкогольній залежності (F10.2) регіонального рівня на засадах судової фармації // В.В. Шаповалов, О.В. Шувера / Український вісник психоневрології. – 2013. – Т. 21, вип. 4 (77). – С. 120-122.
11. Forensic and Pharmaceutical status determination of depending on cannabinoids (F12) / Shapovalov V.V. (Jr.), Shapovalova V.A., Shapovalov V.V., Negretsky S.N. // European Applied Sciences. – 2013. – ISSN 2195-2183. – Vol. 2, № 9. – P. 146-149.
12. Ryschenko O.O. Medical and pharmaceutical law: the formulary system in Ukraine [Electronic resource] / O.O. Ryschenko, V.O. Shapovalova, V.V. Schapovalov // E-Journal: Research Bulletin SWorld «Modern scientific research and the impractical application». – 2013. – Vol. 21306-016. – P. 96-101. – Access: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/E-Journal/the-content-of-journal/j213/20935-j21306>.

MEDICAL AND PHARMACEUTICAL LAW: REVIEW APPROACHES AND METHODS FOR EMERGENCY ASSISTANCE IN ACUTE POISONING WITHIN FORMULARY SYSTEM UKRAINE AND RUSSIA

V.V. SHAPOVALOV (Jr.)¹
A.G. MOVSISYAN¹
O.A. RYSCHENKO¹
V.A. SHAPOVALOVA¹
V.V. SHAPOVALOV²

¹⁾ *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education Kharkov, Ukraine*

²⁾ *Department of Health Kharkiv Regional State administration Kharkov, Ukraine*

e-mail: krisa83@bk.ru

The article presents the results of a survey of approaches and methods of providing emergency assistance in acute poisoning within the formulary system of Ukraine and Russia on the principles of medical and pharmaceutical law. Found that approaches to assist in case of poisoning in Russia and Ukraine do not differ. However, the methods that are used within the formulary system in Russia and Ukraine for emergency treatment of acute poisoning are quite different.

Keywords: medical and pharmaceutical law, formulary system, emergency care, poisoning.



УДК 615.225'454.2:615.015.4-021.633

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ВЫСВОБОЖДАЕМОСТЬ ДИЛТИАЗЕМА ИЗ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ

Г.К. КУЧИНА
В.В. ГЛАДЫШЕВ
И.Л. КЕЧИН
И.А. ПУХАЛЬСКАЯ

*Запорожский государственный
медицинский университет,
Украина*

e-mail: gladishevuv@gmail.com

Проведены исследования влияния вида основы-носителя и поверхностно-активных веществ на высвобождаемость дилтиазема из ректальных суппозиторий. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение дилтиазема из ректальных суппозиторий. Выявлено, что наибольшее влияние на высвобождение дилтиазема из суппозиторий ректальных оказывает вид поверхностно-активных веществ. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение дилтиазема из суппозиторий ректальных обеспечивает композиция заводской жировой основы и моноглицеридов дистиллированных.

Ключевые слова: дилтиазем, основаноситель, поверхностно-активные вещества, высвобождаемость.

Артериальная гипертензия является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, служащее причиной риска возникновения сердечных, мозговых и почечных осложнений, а также преждевременной смерти. Коррекция артериальной гипертензии – сложный процесс, предусматривающий раннее выявление патологии, ее адекватное лечение, проведение первичной и вторичной профилактики [1].

Фармакотерапевтический арсенал антигипертензивных средств довольно велик, но много лекарственных форм при продолжительном применении вызывают ряд нежелательных реакций со стороны организма пациентов. Не в последнюю очередь это связано с тем, что основным путем введения антигипертензивных средств является пероральный. Это не всегда безопасно, поскольку при наличии осложнений артериальной гипертензии (чаще всего в виде сердечной недостаточности) и необходимости их соответствующей медикаментозной терапии комбинированное назначение препаратов увеличивает риски возникновения явления несовместимости или повреждения слизистой оболочки желудка.

Применение для лечения артериальной гипертензии ректального пути введения препаратов, приводящих к уменьшению артериального давления, позволяет за счет специфики всасывания лекарственных веществ в прямой кишке снизить дозу приема и, соответственно, избежать возникновения нежелательных побочных реакций, а также повысить биологическую доступность антигипертензивных средств [2, 3].

Антагонисты кальция – группа препаратов, основным свойством которых является способность тормозить переход кальция внутрь гладкомышечных клеток через специальные каналы, называемые “медленными кальциевыми каналами”, в силу чего эти препараты именуются также блокаторами кальциевого входа (calcium entry blockers). Антагонисты кальция очень широко используются в кардиологии при лечении различных заболеваний и их создание является одним из значительных достижений фармакологии конца XX столетия [4].

Дилтиазем является одним из наиболее широко используемых в клинической практике антигипертензивных препаратов. Результатом его действия является снижение потребности миокарда в кислороде, улучшение коронарного кровотока и снижение системного артериального давления [5].

Дилтиазем показан при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. В настоящее время дилтиазем можно считать единственным средством фармакотерапии инфаркта миокарда без зубца Q с доказанной эффективностью в отношении вторичной профилактики распространения зоны инфаркта в ранние сроки и возникновения повторного инфаркта в поздние сроки [6].

На фармацевтическом рынке Украины дилтиазем представлен в форме пероральных таблеток и ретард-таблеток как местного так и импортного производства, содержащие от 60 до 180 мг лекарственного вещества. Также в мировой кардиологической практике используют капсулы дилтиазема пролонгированного действия (90 – 300 мг действующего вещества) и лиофилизированный порошок

25 мг «Дильцем» (Германия) для терапии неотложных состояний, который после растворения вводят внутривенно. В Украине и странах Таможенного Союза эти препараты не зарегистрированы [7, 8].

Известно, что при пероральном введении значительное количество фармакотерапевтических средств инактивируются ферментами желудочно-кишечного тракта, даже при использовании липосом. Также сохраняется проблема химической модификации лекарственных веществ при прохождении через печень [9].

Инъекционное введение дилтиазема требует наличия специально обученного персонала и в связи с возможностью возникновения осложнений после его введения делает невозможным амбулаторное применения данной лекарственной формы [10].

Альтернативным путем применения антигипертензивных лекарственных веществ является их трансмукозное ректальное введение в соответствующих аппликационных лекарственных формах, которые могут быть изготовлены экстенпорально, их использование не требует специальных приспособлений, а по скорости наступления фармакологического действия эффект от них приравнивается к внутримышечным инъекциям [11].

Разработка ректальной лекарственной формы дилтиазема позволит расширить возможности и увеличить эффективность его применения в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, обогатить номенклатуру современных кардиологических препаратов.

Свойства, стабильность, биологическая доступность и фармакотерапевтическая эффективность наиболее часто используемой в медицинской практике ректальной лекарственной формы – суппозитория зависят от вида основы, природы других вспомогательных веществ, использованной технологии [12].

Целью настоящей работы является изучения влияния вспомогательных веществ, используемых в технологии изготовления суппозитория (основ-носителей и поверхностно-активных веществ) на биофармацевтические свойства ректальной лекарственной формы каптоприла.

Материалы и методы исследования. В качестве носителей для ректальной лекарственной формы каптоприла исследовали суппозиторные основы и поверхностно-активные вещества, широко применяющиеся в промышленном и аптечном производстве мягких лекарственных форм и описанные в литературе [12]. Суппозитории готовили методом выливания с использованием форм от полуавтомата Франко-Креспи. Концентрация ПАВ во всех опытах – 2% от массы суппозитория, содержание дилтиазема – 0,1 г в каждом суппозитории. При изготовлении суппозитория дилтиазем в основу вводили по типу суспензии, тщательно измельчая лекарственное вещество с частью основы и дальнейшим добавлением полученной смеси ко всей расплавленной основе. Исследование проводили по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями [13].

В качестве параметра оптимизации избрали высвобождение дилтиазема из суппозитория как первый этап определения биологической доступности. Высвобождение дилтиазема из суппозитория изучали методом равновесного диализа по Кривчинскому [14] при температуре $37 \pm 0,5$ °С через целлофановую полупроницаемую мембрану – пленку «Купрофан» в станции с диффузионными ячейками Франца (производитель PermeGear, Inc., США.). Диализной средой с учетом растворимости каптоприла была выбрана вода очищенная. Концентрацию высвободившегося через 15 минут каптоприла устанавливали спектрофотометрически [15].

Результаты и их обсуждение. Матрица планирования эксперимента и результаты определения концентрации дилтиазема в диализатах, высвободившегося из суппозитория ректальных через 30 мин., представлены в табл. 1.

В табл. 2 представлен дисперсионный анализ полученных результатов.

Как следует из представленных данных, фактор А (вид основы) и фактор В (вид ПАВ) статистически значимо влияют на высвобождаемость дилтиазема из суппозитория. При этом влияние вида ПАВ более значительно, чем вида основы-носителя. Взаимодействие между этими фармацевтическими факторами статистически незначимо.

Проверка различия средних результатов значимых факторов при помощи множественного рангового критерия Дункана [18] позволила построить следующие ряды предпочтительности:

- по фактору А (вид основы-носителя) a_3 ЗЖО > a_2 масло какао > a_4 ПЭО основа > a_1 твердый жир;
- по фактору В (вид поверхностно-активных веществ) v_2 МГД > v_1 Эмульгатор №1 > v_3 Твин 80 > v_4 без ПАВ.

Таким образом, наиболее быстрое высвобождение дилтиазема из суппозитория ректальных обеспечивает носитель на заводской жировой основе в композиции с моноглицеридами дистиллированными.



Таблица 1

**Матрица планирования и результаты определения концентрации (%)
высвободившегося каптоприла из суппозиторных композиций
(интервал 15 минут)**

Фактор А (основа)	Фактор В (ПАВ)				Сумма
	В ₁	В ₂	В ₃	В ₄	
а ₁	1) 23,5	2) 28,2	3) 14,1	4) 9,4	225,6
	23,5	28,2	18,8	9,4	
	<u>23,5</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	<u>9,4</u>	
	70,5	79,9	47,0	28,2	
а ₂	5) 32,9	6) 37,7	7) 23,5	8) 18,8	329,3
	28,2	37,7	28,2	14,1	
	<u>32,9</u>	<u>37,7</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	
	94,0	113,1	75,2	47,0	
а ₃	9) 32,9	10) 37,7	11) 28,2	12) 18,8	348,2
	37,7	42,4	23,5	18,8	
	<u>32,9</u>	<u>37,7</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	
	103,5	117,8	75,2	51,7	
а ₄	13) 23,5	14) 28,2	15) 18,8	16) 9,4	235,0
	23,5	28,2	18,8	14,1	
	<u>23,5</u>	<u>23,5</u>	<u>14,1</u>	<u>9,4</u>	
	70,5	79,9	51,7	32,9	
Сумма	338,5	390,7	249,1	159,8	1138,1

Примечание: обозначения изучаемых факторов:

А – суппозиторные основы: а₁ – твердый жир; а₂ – масло какао; а₃ – заводская жировая основа ЗЖО (сало растительное (жир гидрогенизированный) – 60%; парафин – 10%; масло какао – 30%); а₄ – смесь полиэтиленоксидов с молекулярной массой 1500 и 400 в соотношении 9:1.

В – ПАВ; в₁ – эмульгатор N1; в₂ – моноглицериды дистиллированные; в₃ – твин-80; в₄ – без эмульгатора.

Таблица 2

**Дисперсионный анализ результатов экспериментальных данных по определению
высвобождения дилтиазема из суппозиторных основ (интервал 30 минут)**

Источник изменчивости	Сумма квадратов SS	Число степеней свободы f	Средний квадрат MS	F _{эмп}	F _{табл}
Фактор А	998,68	3	332,9	60,1	2,9
Фактор В	2583,14	3	861,1	155,4	2,9
АВ-взаимодействие	58,93	9	6,56	1,18	2,23
Ошибка	177,35	32	5,54	-	
Общая сумма	30802,93	47	-	-	

Выводы:

1. Установлено, что вид основы-носителя и вид поверхностно-активных веществ оказывают значимое влияние на высвобождение дилтиазема из ректальных суппозиториев.
2. Выявлено, что наибольшее влияние на высвобождение дилтиазема из суппозиториев ректальных оказывает вид поверхностной основы-носителя.
3. Дисперсионный анализ результатов исследований показал, что оптимальное высвобождение дилтиазема из суппозиториев ректальных обеспечивает композиция заводской жировой основы и моноглицеридов дистиллированных.

Литература

1. Дядык А.И. Артериальные гипертензии в современной клинической практике / А.И. Дядык, А.Э.Багрий. – Донецк: Норд-Пресс, 2006 – 322 с.
2. Лисянська Г.П. Про перспективність ректального застосування еналаприлу мале ату в терапії артеріальної гіпертензії / Г.П. Лисянська, В.В. Гладисhev, І.Л. Кечин // Запорозький мед. журнал. – 2009. – № 4, Т. 11. – С. 89-90.
3. Влияние вспомогательных веществ на высвобождаемость нимодипина из ректальных суппозиториях / И.О. Рогачев, В.В. Гладышев, Б.С. Бурлака, И.Л. Кечин // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011.-Вип. ХХІУ, № 3. – С.74-77.
4. Косарев В.В. Антагонисты кальция: клинико-фармакологические подходы к применению при артериальной гипертензии / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 10. – С.652-657.
5. Кукес В.Г. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии / В.Г. Кукес, О.Д. Остроумова, А.К. Стародубцев // Consilium medicum. – Фарматека. – 2006 – Т.8, № 11. – С. 21-27.
6. Boden W.E. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / W.E. Boden, H. van Gilst, R.G. Scheldewaert // Eur Heart Jour. – 2007. – Vol. 28. – P. 1598-1609.
7. Тимошик Ю.В. Маркетингові дослідження ринку серцево-судинних засобів на прикладі блокаторів кальцієвих каналів / Ю.В. Тимошик, В.В. Петренко // Фарм. журн. – 2010. – №1. – С. 15-18.
8. Видаль 2012. Лекарственные препараты в России. Справочник / М.: АстраФармСервис. – 1664 с.
9. Гилман А.Г. Клиническая фармакология / А.Г.Гилман. – М.:Практика,2006. – 434с.
10. Кириченко А.А. Антигипертензивная и антиангинальная эффективность дилтиазема / А.А. Кириченко, З.М. Танкиева // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 2. – С.106-110.
11. Кечин І.Л. Вплив еналаприлу в ректальній лікарській формі на діастолічну дисфункцію й безбольову ішемію міокарду у хворих на артеріальну гіпертензію з неускладненими кардіальними гіпертензивними кризами / І.Л.Кечин, В.А.Візір, Г.П. Лисянська // Запорозький медичинський журнал. – 2008. – № 6. – С. 16-19.
12. Головкин В.А. Лекарственные средства для ректального применения в педиатрии / В.А. Головкин, В.В. Головкин, Ю.П. Ткаченко. – Запорожье : „Просвіта”, 2006. – 140 с.
13. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / [Т.А.Грошовий, В.П.Марценюк, Л.І.Кучеренко та ін.] – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
14. Головкин В.А. Вагинальные лекарственные средства: Особенности разработки, исследования и применения / В.А. Головкин, В.В. Головкин, А.В. Головкин. – Запорожье : РИП «Видавець», 2000. – 271 с.
15. Кількісне визначення ділтіазему в субстанції спектрофотометричним методом / Ю.В. Монайкіна, О.О. Тарханова, С.О. Васюк [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2(9). – С. 56-58.

INFLUENCE OF EXCIPIENTS ON RELEASING OF DILTIAZEM FROM RECTAL SUPPOSITORIES

G.K. KUCHINA
V.V. GLADYSHEV
I.L. KECHIN
I.A. PUCHALSKAYA

*Zaporozhye State
Medical University*

e-mail: gladishevuv@gmail.com

Investigations of influence of base and surface-active substances on releasing of diltiazem from rectal suppositories were carried out. It was ascertained that type of base and surface-active substances influences significant on releasing of diltiazem from rectal suppositories. Type of base and surface-active substance influences on on releasing of diltiazem from rectal suppositories the most. Dispersion analysis of results presented that composition of manufacturing fatty base and distilled mono-glycerides provides with the optimal releasing of diltiazem from rectal suppositories.

Keywords: diltiazem, base, surface-active substances, releasing.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616.12-007.61

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ МОСТИК, КАК СЛУЧАЙНАЯ НАХОДКА У БОЛЬНОЙ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

О.А. ЕФРЕМОВА¹
С.К. КУРБАНОВ¹
А.А. МАГОМЕДОВ²
И.Ю. БОБЫЛЕВА¹

¹⁾ *Белгородский государственный
Национальный исследовательский
университет*

²⁾ *Республиканская клиническая
больница, г. Махачкала*

e-mail: kurbanov_said_93@mail.ru

Миокардиальный мостик является одной из недооцененных патологий коронарных артерий, вызывающих ишемическую болезнь сердца (ИБС). Это врожденная аномалия коронарных артерий обычно расположена в средней части передней межжелудочковой ветви. В статье изложены краткие сведения о понятии миокардиального мостика, современных возможностях диагностики данной патологии, представлен клинический случай больной с наличием интрамурального хода крупных ветвей коронарных артерий, подтвержденный диагностически с характерной клинической картиной. Этот случай доказывает актуальность данной проблемы и необходимость в более пристальном ее изучении.

Ключевые слова: миокардиальный мостик, коронароспазм, ишемическая болезнь сердца.

Введение. Обычно коронарные артерии и их главные ветви курсируют на поверхности сердца в субэпикардальной ткани. Феномен миокардиального мостика (ММ) встречается при прохождении сегмента коронарной артерии в толще миокарда (ныряющая артерия) и является достаточно распространенной патологией коронарных артерий. В 1922 году А. Grainicianu впервые обнаружил и описал явление мостика, в 1937 году Н.С. Рейман обозначил это термином «миокардиальный мостик», при этом артерию, проходящую в миокарде, – туннельной артерией. Однако интерес к данной патологии возрос лишь после обнаружения причинно-следственной связи между мостиками и ишемией миокарда. По данным ангиографии в 1961 году W. Portsmann описал ММ, спустя еще 16 лет J. Noble с коллегами назвал это явление «эффектом доения» – «milking effect».

Между тем, уже в XX веке были совершены попытки хирургического лечения данной патологии. В 1975 году J. Vinet провел впервые миотомию, в 1995 году R. Stables провел первое стентирование туннелированного сегмента [4, 7].

Важное значение в данной патологии имеет ассоциация ММ с атеросклерозом. Ученые M. Risse и G. Weiler доказали, что интима туннельной части значительно тоньше в сравнении с проксимальным сегментом артерии. Они объяснили это тем, что артерия адаптируется к значительным изменениям гемодинамики. Так, в структуре интимы сосудов внутри миокарда отсутствуют гладкие мышечные клетки, которые производят коллагеновые фибриллы в интимае при атеросклерозе. Они предположили, что количество этих клеток компенсаторно увеличивается в проксимальном и дистальном отделах. Таким образом, выраженность атеросклероза внутри ММ гораздо ниже, чем в его проксимальных и дистальных сегментах. Однако существуют и другие исследования, показывающие, что ММ ассоциируется с развитием атеросклероза в проксимальном и дистальном участках артерии [8, 9].

Вопросы о том, является ли данное явление патологией, решал в своих исследованиях А. Morgales в 1993 году. Он с сотрудниками изучил 39 сердец с ММ без других кардиальных патологий, в 22 из них они обнаружили микро- и макроскопические изменения (интерстициальный фиброз, некроз

мышечных пучков и др.), при этом ММ залегал глубоко. Из этих 22-х 13 человек погибли в результате внезапной смерти, причем 6 из них при выполнении физических нагрузок. Таким образом А. Morales показал, что ММ является патологией и исследование этого явления требует дальнейшего изучения [3, 6].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает занимать ведущие позиции среди заболеваний сердечно-сосудистой системы взрослого населения России – 46,9% [1]. В 2000 году общая заболеваемость ИБС в России составила 4880 человека на 100000 населения, в 2004 – уже 5525 человек [2]. В России на ИБС приходится примерно 1/3 всех смертей, что составляет более 1 миллиона в год [1]. При этом за последний год наблюдается неуклонный рост общей заболеваемости ИБС – в среднем на 3,6% [5]. Одной из причин ИБС может стать наличие ММ (рис. 1). Наличие миокардиальных мостиков ассоциировано со стенокардией, инфарктом миокарда, желудочковой тахикардией, а также с внезапной сердечной смертью, как правило, после физической нагрузки. Частота встречаемости ММ достигает 87% при аутопсии, до 5% из них гемодинамически значимы. При этом лишь 40% миокардиальных мостиков можно выявить при коронарографии с применением провокационных тестов [3, 6].

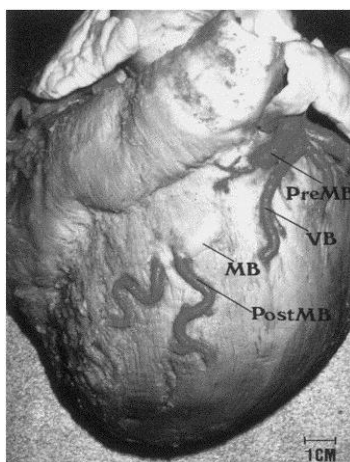


Рис. 1. Миокардиальный мостик. MB – собственно сегмент артерии под миокардом; PreMB – сегмент артерии до вхождения в миокард; PostMB – сегмент артерии после выхода из миокарда

Самым доступным методом диагностики ММ является коронарная ангиография (КАГ). При миокардиальных мостиках наблюдается milking effect – типичный эффект «доения» (рис. 2). Он характеризуется сужением артерии в систолу и полным или частичным расширением в диастолу. Эффект step up – step down – «ступеньки» – заключается в фазовом «пошаговом» заполнении контрастом туннелированной артерии. Нитратный эффект выявляется при пробе с нитроглицерином. Для выявления ММ пациентам, имеющим динамический стеноз, интракоронарно дополнительно вводят нитроглицерин 200 мкг. Обычно диаметр интрамиокардиального сегмента до введения нитроглицерина составляет около 1,5 мм, после введения – 1,1 мм. Диаметр проксимального сегмента увеличивается с 2,6 до 2,9 мм. Также после введения нитроглицерина повышается систолическое сужение с 45% до 55% и собственно длина внутримыокардиального сегмента с 20,9 мм до 22,7 мм [2, 4, 10].

Магнитно-скоростная компьютерная томография (МСКТ) – особый вид КТ, обеспечивающий малое время экспозиции и позволяющий проводить сканирование с очень высокой скоростью. Эта скорость достаточна для исследования движущегося сердца и сосудов: четко очерченные изображения могут быть получены без использования синхронизации с ЭКГ. На рис. 3 показано наблюдение миокардиального мостика на МСКТ. При этом эффект во многом схож с тем, что мы видим при коронарографии. Артерия, находящаяся под миокардом, во время систолы сужается, во время диастолы расправляется [3].

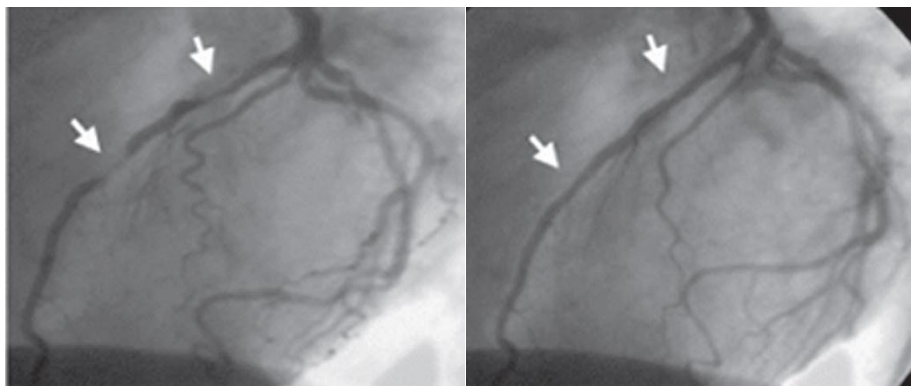


Рис. 2. Коронарная ангиограмма.

Сжатие артерии в момент систолы (слева), расслабление во время диастолы (справа)

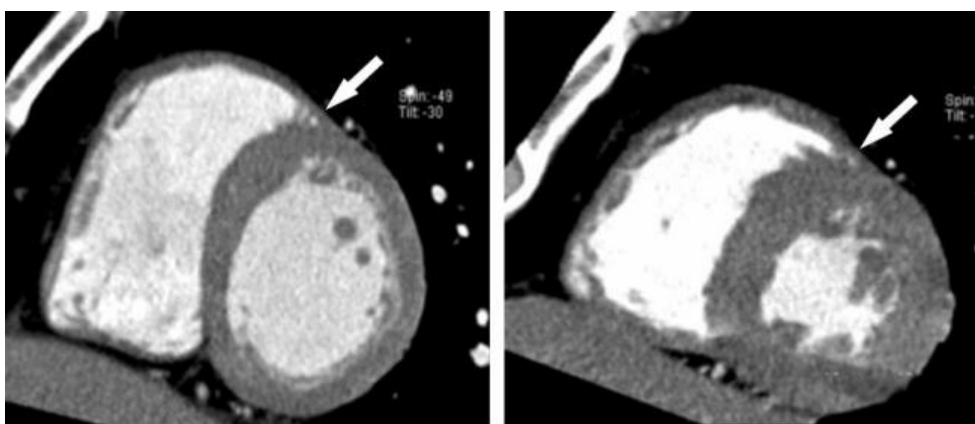


Рис. 3. МСКТ. Сжатие артерии во время систолы (слева) и расслабление во время диастолы (справа)

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование в сочетании с доплерофлуометрией (ВСУЗИ) коронарных артерий используется для уточнения состояния коронарного русла на диагностическом этапе и для оценки и оптимизации результатов операций эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. ВСУЗИ наблюдения при ММ:

– феномен «кончика пальца» – удлинение времени нарастания скорости диастолического кровотока [2];

– «полумесяц» туннелированного сегмента между эпикардальной тканью и коронарной артерией во время сердечного цикла (рис. 4).

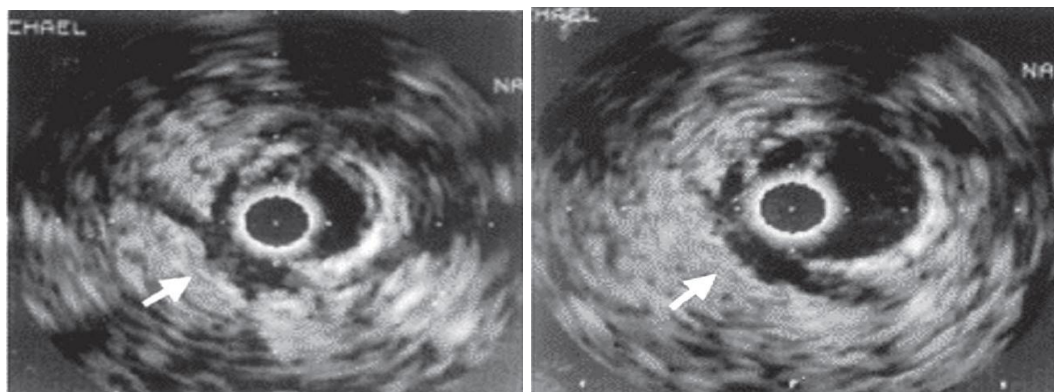


Рис. 4. ВСУЗИ. Феномен «полумесяца».

Сжатие сосуда во время систолы (слева) и расслабление во время диастолы (справа)

Таким образом, можно сказать, что этот метод является самым информативным из всех известных в настоящее время. Однако его дороговизна резко снижает доступность и широкое использование в клинике. Показанием для применения ВСУЗИ является наличие выраженной клинической картины при сомнительных ангиографических данных.

Оптическая когерентная томография (ОКТ), как метод неинвазивной визуализации тканей, основанный на измерении степени светооптического отражения биологических структур, при ММ позволяет увидеть эффект «доения» (рис. 5).

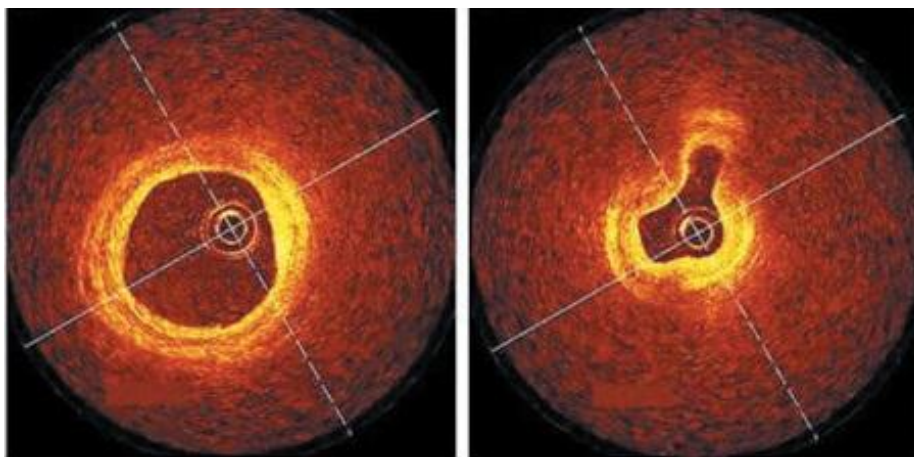


Рис. 5. ОКТ. Сжатие артерии в период систолы (справа), расслабление в период диастолы (слева)

Медикаментозное лечение – метод выбора у пациентов с ММ. При рефрактерности к медикаментозной терапии, наличии объективных критериев ишемии миокарда или инфаркта миокарда и систолической компрессии артерии более 75% метод выбора – стентирование или коронарное шунтирование, которые позволяют полностью предотвратить гемодинамические аномалии в туннельной артерии и улучшить симптоматику.

Клинический случай. Больная А., 53 лет поступила в отделение кардиохирургии в «Дагестанском центре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке (подъеме на 2 этаж), учащенное сердцебиение с ощущениями перебоев, чувство дискомфорта за грудиной, общую слабость, кашель со скудной мокротой слизистого характера.

Считает себя больной на протяжении 4 лет. Находилась под наблюдением врачей в поликлинике (со слов больной с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия), принимала препараты (сведения о них не обладает). Заболевание в динамике прогрессировало, усилилась одышка. Ухудшение состояния с лета 2012 года. Лечилась амбулаторно по месту жительства (конкор, дигоксин, фуросемид, нитросорбид) без выраженного эффекта. В ноябре 2012 года обратилась к кардиологу в республиканскую клиническую больницу. При обследовании (электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиографии, эхокардиография) выявлена гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного тракта. Консультирована кардиохирургом. Рекомендована госпитализация в кардиохирургическое отделение «Дагестанского центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии» для решения вопроса об оперативном лечении. Анамнез жизни не отягощен факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы сухие, чистые, незначительный цианоз губ. Телосложение нормостеническое. Шейные вены сидя не контурируются. Костно-мышечная система без деформаций. Грудная клетка цилиндрической формы, обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. Аускультативно – дыхание жесткое, единичные сухие хрипы в нижних отделах. Частота дыхательных движений – 18 в мин. Перкуторно притупления над легкими нет. Границы относительной тупости: левая – на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии в 5-м межреберье, правая – 1,0 см кнаружи от правого края грудины в 4-м межреберье, верхняя – во втором межреберье слева по окологрудеральной линии. Аускультативно: тоны приглушены, ритмичные. Выраженный систолический шум над всей областью сердца с эпицентром на верхушке и во втором межреберье справа от грудины с иррадиацией на сонные артерии. Пульс – 80 уд/мин. Артериальное давление – 110/60 мм рт ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, пальпаторно безболезненный. Печень у края реберной дуги, размеры по Курлову 10 – 9 – 7 см. Селезенка не пальпируется. Стул в норме. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Мочевыделение не нарушено.

Данные лабораторных и инструментальных данных: общий анализ крови: Hb – 124 г/л, СОЭ – 21 мм/ч., лейкоциты – $8,5 \times 10^9$ г/л, эритроциты – $4,32 \times 10^{12}$ г/л, общий анализ мочи: удельный вес – 1013, белок – нет, лейкоциты – 7-8 в п/зр., плоскоклеточный эпителий – 5-6 в п/зр. Кровь на ВИЧ, RW – отр. Электрокардиограмма: ритм правильный, частота сердечных сокращений – 74 уд/мин. Заключение: гипертрофия левого желудочка, ишемия переднебоковых отделов сердца (рис. 6).

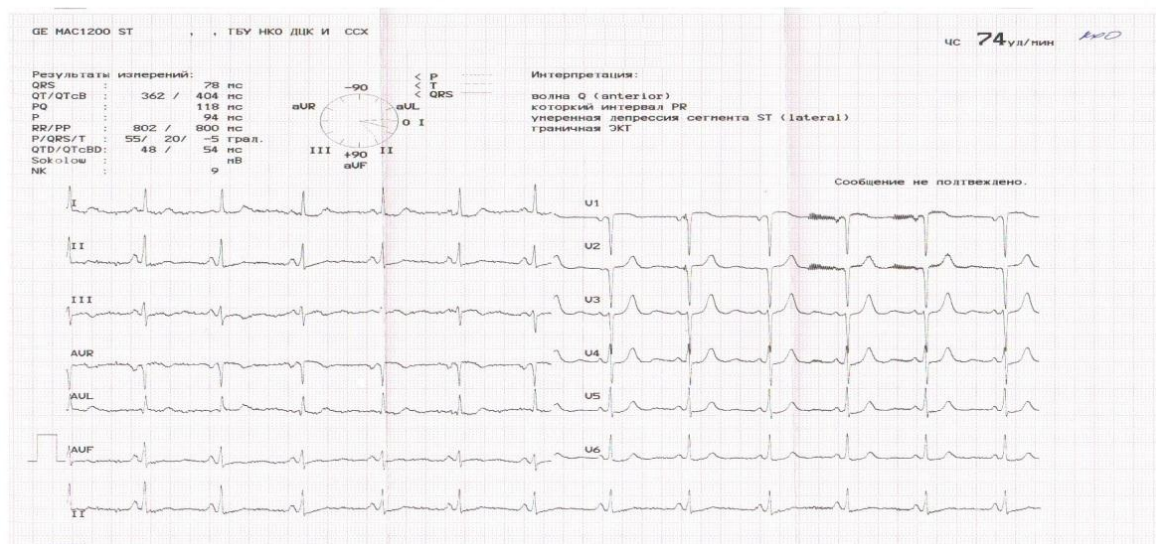


Рис. 6. Электрокардиограмма

Эхокардиография. Заключение: ассиметричная гипертрофия левого желудочка, в большей степени межжелудочковой перегородки, с признаками выраженной обструкции выходного тракта левого желудочка (градиент давления выходного тракта левого желудочка – 117 мм рт ст). Незначительная гипертрофия передней стенки правого желудочка. Недостаточность митрального клапана – 1-2 ст. Аорта уплотнена, не расширена, недостаточность аортального клапана – 1 ст. Сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная. Зон нарушений локальной сократимости не выявлено. Признаков легочной гипертензии нет. Небольшое количество жидкости в полости перикарда (180 мл).

Холтеровское мониторирование электрокардиографии. Заключение: синусовый ритм. Средняя частота сердечных сокращений 85 ударов в минуту. Минимальная частота сердечных сокращений 56 ударов в минуту. Максимальная 144 уд/мин. Зарегистрированы одиночные – 46, по типу бигеминии – 1 желудочковые экстрасистолы; одиночные – 67, парные – 2, групповые – 2 наджелудочковые экстрасистолы; 1 пароксизм наджелудочковой тахикардии. На фоне исходных изменений электрокардиографии (очаговые) выявлено 2 эпизода депрессии сегмента ST до 1 мм в переднебоковых отделах, продолжительностью до 4 мин., связанные с физической нагрузкой, сопровождающиеся одышкой.



Рис. 7. Коронарная ангиография.
Ветвь тупого края во время систолы (слева) и во время диастолы (справа)



Коронарная ангиография представлена на рис. 7. Передняя межжелудочковая ветвь: в средней трети пролонгированный «миокардиальный мостик», стенозирующий артерию до 50%. Огибающая ветвь развита, интактна. Ветвь тупого края крупного диаметра, в средней трети короткий «миокардиальный мостик», стенозирующий артерию до 90%. Правая коронарная артерия: развита, интактна. Задняя межжелудочковая ветвь: развита, интактна.

Получала консервативную терапию: милдронат внутривенно, фуросемид внутривенно, мексикор внутривенно, триампур, бинелол, тромбо АСС, предуктал МВ. На фоне лечения отмечена положительная динамика: одышка, сердцебиение, слабость уменьшилась. АД 100/70 мм рт ст., ЧСС – 70 уд/мин. Выписана с улучшением общего состояния.

Таким образом, у пациентки с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией, имеющей стенокардию без традиционных факторов риска и признаков ишемии, впервые был диагностирован клинически выраженный ММ. Проводимая консервативная терапия, включающая использование бета-адреноблокаторов привела к улучшению самочувствия.

Литература

1. Мазур Н.А. Факторы риска внезапной коронарной смерти у больных молодого возраста и меры по профилактике // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11. – № 19. – С. 1077-1079.
2. Тетвадзе И.В. / Автореферат «Миокардиальные мышечные мостики (анатомия, диагностика, лечение)». – 2011 год, Москва.
3. Basso C, Thiene G, Mackey-Bojack S, et al. / Myocardial bridging, a frequent component of the hypertrophic cardiomyopathy phenotype, lacks systematic association with sudden cardiac death. // Eur Heart J. – 2009. – V. 30. – P. 1627.
4. Bose D., Philipp S. High-Resolution Imaging of Myocardial Bridging / New England Journal of Medicine. – 2008. – V. 4. – P. 358-392.
5. Hwang JH, Ko SM, Roh HG, et al. Myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery: depiction rate and morphologic features by dual-source CT coronary angiography // Korean J Radiol. – 2010 – V. 11 – P. 514.
6. Mohlenkamp S., Hort W., Ge J., Erbel R. / Update on Myocardial Bridging. // Circulation – 2002. – V. 106 – P. 2616-2622.
7. The anatomy of the coronary sinus and its tributaries / J. R. Ortale, E. A. Gabriel, C. Lost. et. al. // Surg. Radiol. Anat. – 2001 – V. 23 – P. 15-21.
8. Tang K, Wang L, Shi R, et al. The role of myocardial perfusion imaging in evaluating patients with myocardial bridging // J Nucl Cardiol. – 2011. – V. 18. – P. 117.
9. Tsujita K, Maehara A, Mintz GS, et al. Impact of myocardial bridge on clinical outcome after coronary stent placement // Am J Cardiol. – 2009. – V. 103. – P. 1344.
10. Togoyamagata M. D. Myocardial Bridging Increases the Risk of Coronary Spasm // Clin. Cardiol. – 2003. – V.26. – P. 377-383.

MEDICAL CASE AT THE CHILD WITH A FIBROUS DISPLASIA OF A FEMUR

O.A. EFREMOVA¹
S.K. KURBANOV¹
A.A. MAGOMEDOV²
I.YU. BOBYLEVA¹

¹⁾ *Belgorod National
Reserch University*

²⁾ *Republican Clinical Hospital,
Makhachkala*

e-mail: kurbanov_said_93@mail.ru

A myocardial bridge is one of the underrated pathologies of coronary arteries which causes coronary heart disease. It is a congenital anomaly, usually located over the mid part of the anterior interventricular branch. This article contains data about a basic conception of the myocardial bridging, diagnosis. There is a clinical case of a patient with the presence of intramural course of major branches of the coronary arteries. It was confirmed by angiography. The case proves an actuality of this problem and the need for a closer study.

Keywords: myocardial bridge, coronary spasm, coronary heart disease.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФИБРОЗНОЙ ДИСПЛАЗИИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У РЕБЕНКА

Т.А. КРЮЧКОВА¹
Т.Ю. ПЕТРОВСКАЯ²

¹⁾ *Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

²⁾ *Городская детская больница, г. Белгород*

e-mail: haraba.tanya@mail.ru

В статье представлен клинический случай фиброзной дисплазии бедренной кости у ребенка 8 лет. Основные работы, посвященные симптоматике фиброзной остеодисплазии, относятся к описанию отдельных случаев, наблюдавшихся у взрослых. В то же время имеется мало работ об особенностях клинического течения болезни в детском возрасте. Изучение собственного наблюдения и сопоставление с литературными данными показывают различия в особенностях клинического течения заболевания, присущих детскому возрасту.

Ключевые слова: фиброзная дисплазия, ребенок.

Ранняя диагностика и своевременное лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей и подростков вызывает неуклонный интерес у врачей разного профиля. Это объясняется широкой распространенностью данной патологии, многофакторной природой нарушения строения и метаболизма костной ткани. Исследования, проводимые в последние годы, указывают на рост в 1,5 раза костной патологии, по сравнению с прошлыми десятилетиями [11].

Согласно статистическим данным травмы и болезни костно-мышечной систем у детей занимают 3 место после заболеваний дыхательной и пищеварительной систем, а число детей-инвалидов вследствие травм и заболеваний костно-мышечной системы за последние годы продолжает возрастать [2]. Проблема ортопедической заболеваемости и детского травматизма актуальна не только в нашей стране, но и во всем мире [6, 7].

Изучение влияния различных факторов на состояние опорно-двигательного аппарата (ОДА) ребёнка является актуальным направлением отечественной и зарубежной медицины [8, 9, 12-16], что определяется не только масштабами ортопедической заболеваемости, но социально-экономическими потерями – снижением мобилизационного и трудового потенциала страны [1, 3]. Так, в структуре негодности при призыве в армию болезни костно-мышечной системы составляют около 18%, а в структуре возврата в первые 3 месяца – более 20%.

В настоящее время остается актуальной тема дифференциальной диагностики доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний с дистрофическими, эндокринными, воспалительными заболеваниями. Остается высоким процент ошибочной диагностики (50-70%) доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний, что связано со схожестью рентгенологической картины и общими клиническими признакам [10, 11].

Как известно, успех лечения и профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей во многом зависит от оценки морфофункционального состояния патологического процесса. Остеофиброзная дисплазия как отдельная нозологическая единица выделена в гистологической классификации ВОЗ в 1993 г. [10]. Впервые этот термин использован М. Самранасси [6, 12], который, анализируя собственные наблюдения и данные литературы, отметил признаки, отличающие ОФД от монооссальной формы фиброзной дисплазии. В дальнейшем это заболевание было представлено в ряде публикаций под следующими названиями: «оссифицирующая фиброма», «фиброзная кортикальная дисплазия», «вариант фиброзной дисплазии» [3-5, 8, 9, 11]. Некоторые авторы подчеркивают диспластический врожденный характер заболевания, имеющего сходство с бластоматозным процессом [6, 11, 13].

Фиброзная дисплазия костей (ФДК) по общей картине, симптоматологии, течению, лечению, прогнозу, по морфологической картине, биохимическим данным и в особенности по рентгенологическим проявлениям существенно отличается от всех других представителей группы фиброзных остеодистрофий, в связи с чем выделена в самостоятельную нозологическую единицу. ФДК – заболевание старшего детского возраста. Начинается незаметно, очень медленно прогрессирует и приостанавливает свое активное развитие после наступления половой зрелости. Различают монооссальную и полиоссальную формы [5]. При полиоссальной форме поражаются кости одной конечности (чаще нижней). В клинической картине в начале заболевания больные не испытывают болезненных ощущений. В дальнейшем кости утолщаются и деформируются, подвергаются искривлению. Часто болезнь выявляется только после травмы. Роль травмы в происхождении фиброзной остеодисплазии может

быть расценена как фактор, способствующий выявлению заболевания, а сама по себе травма, естественно, не является причиной развития болезни [4,5]. Повреждение может вызвать кровоизлияние в очаге поражения, способствовать появлению боли и явиться толчком к ускорению до того латентно протекавшего заболевания.

Клинические проявления фиброзной остеодисплазии у детей отличаются большим разнообразием и, как правило, характеризуются бедностью анамнестических данных. Заболевание нередко начинается незаметно, исподволь и в течение определенного времени может протекать при отсутствии субъективных симптомов и каких-либо объективных клинических признаков. Чаще всего наблюдается фиброзная дисплазия бедренной, большеберцовой, плечевой и лучевой костей, высокий процент поражения приходится и на долю ребер [5]. В длинных трубчатых костях очаг всегда развивается в метафизе и медленно переходит на середину диафиза, а эпифиз первично никогда не поражается и даже в далеко зашедших случаях остается интактным.

На рентгенограммах определяется ограниченный участок просветления костной ткани неправильной округлой или овальной формы самых различных размеров.

Дефект кости располагается эксцентрически или центрально в корковом веществе под надкостницей [17]. Остеопороза или атрофии не бывает. Надкостница в патологическом процессе, как правило, не участвует.

Очень важно, что при дисплазии костей лабораторные данные всегда в норме, отсутствуют биохимические изменения в сыворотке крови. ФДК дифференцируют с такими заболеваниями, как солитарная киста кости, монооссальная форма фиброзной дисплазии, изолированный абсцесс кости, остеосаркома и др. Болезнь имеет весьма благоприятное течение. Малигнизация фиброзной дисплазии наблюдается у 0,4-0,5% больных. Признаками малигнизации являются усиление болей и быстрое увеличение размеров опухоли, рентгенологически выявляются нарастание литической деструкции и прорыв кортикального слоя кости. При ограниченных формах фиброзной дисплазии оперативно удаляют очаги поражения.

В качестве примера собственного наблюдения клинического течения ФДК приводим клинический случай больного ребенка.

Ребенок Н, 8 лет находился на стационарном лечении в детской областной клинической больницы (ДОКБ) г. Белгорода с 19.08 по 31.08.2013 г. с диагнозом: фиброзная дисплазия левой бедренной кости. Ребенок поступил в отделение гнойной хирургии с направительным диагнозом: патологическое образование дистального метафиза левой бедренной кости. При поступлении пациент жаловался на периодическую болезненность и отечность левого коленного сустава.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности. Беременность протекала без патологических особенностей. Роды были в срок, стремительные. Вес при рождении 3040 г, рост 52 см. Ранний неонатальный период и период новорожденности протекали без осложнений. В 6,5 месяцев жизни перенес малую стафилококковую инфекцию, по поводу чего находился на госпитализации в отделении патологии раннего возраста в ГДБ г. Белгорода. В нервно-психическом и физическом развитии развивался соответственно возрасту. До 1 года находился на естественном вскармливании. Сроки прикормов и корригирующих добавок были введены в соответствующие возрастные периоды. Профилактические прививки проведены по календарю согласно возрасту, без общих и местных реакций. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственный анамнез спокоен. Из перенесенных заболеваний отмечает редкие ОРЗ (2-3 раза в год), ветрянку в возрасте 5,5 лет.

С февраля 2013 г. впервые появилась ноющая боль в области левого коленного сустава вследствие травмы. Боль сопровождалась повышением температуры тела до 40°C и усиливалась при ходьбе. На фоне проводимого лечения (антибиотики, антипиретики, нестероидные противовоспалительные средства) температурная реакция тела (до 37,5°C – 38,0°C) и суставной синдром сохранялись. После консультации ревматолога ДОКБ ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение № 2 больницы с диагнозом: реактивный артрит, где и находился на обследовании и лечении с 26 февраля по 7 марта 2013 г. Был выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: реактивный артрит левого коленного сустава. Фиброзная дисплазия левой бедренной кости с рекомендациями под наблюдением участкового педиатра и ортопеда по месту жительства. Однако через 2 дня после выписки из отделения вновь появилось повышение температуры тела до 39°C, ограничение подвижности в левом коленном суставе, выраженная боль при ходьбе. Ввиду того, что у пациента наблюдались стойкий суставной синдром, утренняя скованность в левом коленном суставе, нарушение походки, он был госпитализирован в отделение кардиоревматологии городской детской больницы (ГДБ) г. Белгорода для дальнейшего обследования и лечения, где и находился под наблюдением с 18.03.2013 г. по 12.04.2013 г. с диагнозом: ювенильный идеопатический олигоартрит, активность II, ФН I. Фиброзная дисплазия левой бедренной кости.

В отделении было проведено следующее обследование.

Общий анализ крови:

Дата	Эр. х10 ⁶ /мм ³	Hb, г/л	Тр. х10 ³ /мм ³	Л. х10 ³ /мм ³	б,%	э,%	п,%	с,%	л,%	м,%	СОЭ, мм/ч
19.03.2013г	4,3	116	244	5,7	0	2	0	50	41	7	33
12.04.2013г	3,8	104	222	7,3	1	0	0	59	30	10	15

Общий анализ мочи: без патологических изменений.

Биохимическое исследование крови от 19.03.2013 г.:

Общий белок	80 г/л	Щелочная фосфатаза	269 Ед	СРБ	24 мг/л
Альбумины	38 г/л	фосфор	1,2 ммоль/л	РФ	<8мЕ/мл
Общий билирубин	7 мкм/л	кальций	2,39 ммоль/л	АСЛ-О	<200 мЕ/мл
Креатинин	57 мкм/л	IgA	0,99 г/л	ANA	Отриц.
Сахар	5,0 ммоль/л	IgM, IgG	0,58 г/л, 8,97 г/л		

При проведении рентгенологического исследования левого коленного сустава определялся метафизарный корковый дефект: однокостная фиброзная дисплазия дистального метафиза левой бедренной кости (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенография коленных суставов от 25.03.13

Рентгенография органов грудной клетки: обогащение сосудистого рисунка.

УЗИ органов брюшной полости: перегородка желчного пузыря в области его тела.

Посев из зева на флору: выделен золотистый стафилококк, скудный рост.

Анализ крови на наличие антител к инфекциям (шигеллы, сальмонеллы, хламидии, иерсени, RW) отрицателен.

Консультация окулиста: нарушение аккомодации.

Консультация фтизиатра: диаскин-тест отрицательный.

В отделении ребенку проводилось следующее лечение: противовоспалительная терапия – мелоксикам, сульфасалазин в возрастной дозе из расчета 30 мг/кг веса в сутки, метипред; кальция-Д₃ никомед; антибактериальная терапия – амоксиклав; физиолечение, симптоматическая терапия. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра и ревматолога по месту жительства. Учитывая заключение рентгенологического исследования, больному ребенку была рекомендована повторная госпитализация в отделение кардиоревматологии ГДБ г. Белгорода через 3 месяца. На фоне приема сульфасалазина в течение последующего периода времени ребенок чувствовал себя неплохо. С 29.07. 2013 г. пациент поступил в отделение кардиоревматологии ГДБ на повторную госпитализацию. При поступлении он жаловался на отечность левого коленного сустава, незначительную боль при ходьбе. В отделении было проведено следующее дополнительное обследование.

Общий анализ крови:

Дата	Эр. х10 ⁶ /мм ³	Hb, г/л	Тр. х10 ³ /мм ³	Л. х10 ³ /мм ³	б,%	э,%	п,%	с,%	л,%	м,%	СОЭ, мм/ч
29.07.2013г.	4,4	121	218	5,4	0	1	0	44	49	6	3
09.08.2013г.	4,4	124	243	6,9	0	1	0	45	49	5	8

Общий анализ мочи – без патологии.

Биохимическое исследование крови от 30.07.2013 г.:

Общий белок	70 г/л	Щелочная фосфатаза	395 Ед	СРБ	< 6 мг/л
Альбумины	42 г/л	фосфор	1,95 ммоль/л	РФ	<8МЕ/мл
Общий билирубин	14 мкм/л	кальций	2,2 ммоль/л	АСЛ-О	<200 МЕ/мл
Креатинин	16 мкм/л	IgA	0,88 г/л	ANA	Отриц.
Сахар	4,8 ммоль/л	IgM, IgG	1,0 г/л, 7,2 г/л	сахар	5,09 ммоль/л

Посев из зева на флору и чувствительность к антибиотикам: выделен альфа-гемолитический стрептококк, обильный рост, чувствителен к ампициллину, цефазолину, азитромицину, цефтриаксону, хлорофиллипту.

Анализ крови на антитела к ВИЧ, HBsAg и ВГС, RW – отриц.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС – 91 ударов в мин., ЭОС вертикальная.

Рентгенография левого коленного сустава от 30.07.2013 г.: метафизарный корковый дефект левой бедренной кости стал больше в размере при сравнении с предыдущим исследованием (рис. 2, 3).

Учитывая отрицательную рентгенологическую динамику, было решено провести МРТ левого коленного сустава.

МРТ левого коленного сустава от 1.08. 2013 г.: объемное образование нижней трети диафиза левой бедренной кости (наиболее вероятно может соответствовать фиброзной дисплазии). Для уточнения диагноза необходимо проведение СКТ левой бедренной кости.

СКТ нижней трети левой бедренной кости от 7.08.2013 г.: КТ – признаки патологического образования дистального метафиза левой бедренной кости (характерны для остеолитической остеосаркомы), увеличение подколенного лимфоузла (D=3,6) – рис. 4.

Консультация онколога: фиброзная дисплазия. Рекомендована консультация ортопеда.

Консультация ортопеда: костно-фиброзная дисплазия нижней трети левого бедра. Рекомендована диагностическая биопсия в условиях ортопедического отделения ДОКБ в плановом порядке.



Рис. 2. Рентгенография коленных суставов от 30.07.13 г.

Консультация онколога: фиброзная дисплазия. Рекомендована консультация ортопеда.

Консультация ДОКБ ортопеда: костно-фиброзная дисплазия нижней трети левого бедра.

Консультация ЛОР-врача: хронический декомпенсированный тонзиллит.

Рекомендована диагностическая биопсия в условиях ортопедического отделения ДОКБ в плановом порядке.

В плане проведения открытой диагностической биопсии патологического образования в области нижней трети левой бедренной кости ребенок был направлен в ДОКБ г. Белгорода для дальнейшего обследования и лечения.



Рис. 3. Рентгенография левого коленного сустава



Рис. 4. СКТ нижней трети левой бедренной кости от 7.08.13

При поступлении в отделение № 2 ДОКБ 19.08.2013 г. общее состояние больного оценивалось как удовлетворительное. Самочувствие его было хорошим. Ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания. Сознание ясное. Походка не изменена. Пальпировались подмышечные, паховые и подчелюстные лимфоузлы 3 степени, безболезненны, не спаянные с окружающими тканями. Единичный левый подколенный лимфоузел пальпировался до 0,9-1,0 см в диаметре, безболезненный, плотно-эластической консистенции, не спаянный с окружающими тканями, подвижный. Кожные покровы чистые, эластичные, бледно-розовой окраски. Видимые слизистые бледные, чистые, влажные. ЧД – 20 в минуту, грудная клетка цилиндрической формы. Обе ее половины одинаково участвовали в акте дыхания. Перкуторно над легкими определялся ясный легочный звук. В легких дыхание везикулярное, хрипов не было. Область сердца при осмотре не изменена, границы относительной тупости сердца при перкуссии соответствовали возрастной норме. Пульс был одинаков на обеих руках, удовлетворительного наполнения и напряжения, дефицита пульса не было. Тоны сердца при аускультации были ясными, ритмичными. Отмечалась тахикардия: ЧСС 95 ударов в минуту. АД – 90/60 мм рт.ст. на обеих руках. Язык влажный, чистый. Живот активно участвовал в акте дыхания, безболезнен при пальпации. Патологические симптомы раздражения брюшины не определялись. Печень не выступала из-под края реберной дуги, перкуторные границы по Курлову соответствовали возрастной норме. Селезенка не выступала из-под края левой реберной дуги. Почки в положении лежа и стоя не пальпировались. Симптом поколачивания был отрицательным. Мочеиспускание не нарушено. Стул 1 раз в сутки, оформлен, без патологических примесей.

Status localis: обе нижние конечности симметричны. В области левого коленного сустава имеется незначительный отек, кожа над ним не изменена. Пальпация безболезненна.

20.08.2013 г. была проведена операция – биопсия левой бедренной кости под общим наркозом. Во время операции при ревизии кости в области метадиафиза по ее внутренней поверхности определялся очаг деструкции размером 1,0-1,5 см с содержимым серого цвета. Произведен кюретаж, содержимое и участок кортикального слоя были взяты на гистологическое исследование.

Анализ мочи и крови были без патологических изменений.

Цитологическое исследование от 21.08.2013 г.: фиброзная дисплазия.

Послеоперационный период протекал гладко. Операционная рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на 10 день после операции. Ребенок был выписан 31.08.2013 г. в удовлетворительном состоянии под наблюдение ортопеда по месту жительства с рекомендациями.

Таким образом, приведенный данный клинический случай у ребенка показывает, что ФДК на различных этапах течения и диагностики может иметь сходные черты как с опухолеподобными заболеваниями и опухолями, так и воспалительными процессами (специфическими и неспецифическими).

Поставить правильный диагноз позволило знание клиники и рентгеномиотики заболевания, а также правильно проведенное динамическое клинико-инструментальное наблюдение.

Литература

1. Альбицкий В.Ю., Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Заболеваемость детей и инвалидность // Российский педиатрический журнал, 2008. – № 1. – С. 32-35.
2. Андреева Т.М., Троценко В.В. Ортопедическая заболеваемость и организация специализированной помощи при патологии костно-мышечной системы // Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова Н.Н., 2006. – № 1. – С. 3-6.
3. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей (новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях) / руководство для врачей. – М., 2008. – 424 с.
4. Бергалиев Артур Нуралиевич. Значение полифазной остеосцинтиграфии в оценке состояния перфузионно-метаболических процессов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей: диссертация доктора медицинских наук: 14.00.19 / Бергалиев Артур Нуралиевич. – СПб., 2009. – 157 с.: ил.
5. Болезни опорно-двигательного аппарата. В кн.: "Патологическая анатомия. Национальное руководство". Под редакцией Пальцева М.А., Кактурского Л.В., Зайратьянца О.В. Издательская группа – М.: "Гэотар-Медиа", 2011. – С. 877-897.
6. Кешишян Р.А., Кириллов Д.В., Кондаков В.В. и др. Проблема дорожно-транспортного травматизма у детей // Дети в чрезвычайных ситуациях: Тезисы докладов Первого междунар. форума. – М., 2003. – С. 45-46.
7. Леонов С.А., Огрызко Е.В., Андреева Т.М. Динамика основных показателей автодорожного травматизма в Российской Федерации // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, 2009. – № 3. – С. 86-88.
8. Медик В.А., Котова Т.Е., Сеченева Л.В. Особенности состояния здоровья детей (по результатам Всероссийской диспансеризации) // Здоровье России Российской Федерации, 2004. – № 2. – С. 46-49.
9. Михалюк Н. С. Оценка влияния факторов окружающей среды различной природы на состояние здоровья детского населения: Автореф. дис. . канд. мед. наук. – М., 1995. – 22 с.
10. Шаповалов В.М., Грицанов А.И., Ерохов А.Н. Травматология и ортопедия. СПб.: Фолиант, 2004, С. 3-22.
11. Шолохова Наталья Александровна. Хирургическое лечение доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний внутри и околоуставной локализации у детей и подростков: диссертация кандидата медицинских наук: 14.00.22 / Шолохова Наталья Александровна. – М., 2010. – 86 с.: ил.
12. Campanacci M. // Ital. J. Orthop. Traumatol. – 1976. – Vol. 2, № 2. – P. 221-237.
13. Canavese F., Sussman M. D. Orthopaedic manifestations of congenital myotonic dystrophy during childhood and adolescence // J. Pediatr. Orthop, 2009. – № 29 (2). – P. 208-213.
14. Cassidy J. T., Petty R. T. Textbook of pediatric rheumatology. – New York-Edinburgh-Melbourne-Tokyo, 2001. – P. 196-205.
15. Olmsted E, Kaplan F, Shore E (2003) Bone morphogenetic protein-4 regulation in fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin. Orthop. 408: 331 – 43.
16. Sankar W. N., Weiss J., Skaggs D. L. Orthopaedic conditions in the newborn // J. Am. Acad. Orthop. Surg., 2009. – № 17 (2). – P. 112-122.
17. Smith N.M., Byard R.W., Foster B., Moriss L., Clark B., Bourne A.J. // Ped. Radiol. – 1991. – Vol. 21, № 6. – P. 449-451.



MEDICAL CASE AT THE CHILD WITH A FIBROUS DISPLASIA OF A FEMUR

T.A. KRYUCHKOVA¹
T.Y. PETROVSKAYA²

*¹⁾Belgorod National
Reserch University*

*²⁾Municipal childrens
hospital, Belgorod*

e-mail: haraba.tanya@mail.ru

The clinical case is presented in article at the child of 8 years with a fibrous displasia of a femur. The majority of works consecrate symptomatology of a fibrous osteodisplasia, treat the description of the separate cases observed at adults. But there are few articles about features of a clinical course of disease at childhood. Studying of own clinical observation and comparison to literature data show differences of a clinical course at children.

Keywords: fibrous displasia, child.

УДК 616.7-052.2-08-185-036.82/83

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКОЙ ДЕМИЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

А.В. РОГОВ¹
Т.Г. ДОРОШЕВА¹
Е.Ф. ЛЕВИЦКИЙ²
Е.И. НЕЧАЕВА²
В.К. ПАШКОВ²

¹⁾ *ОГКУ «Реабилитационный
Центр для детей и подростков с
ограниченными возможностями»
г. Северск*

²⁾ *Сибирский государственный
медицинский университет,
г. Томск*

e-mail: rogovdoctor@gmail.com

В статье изложен случай реабилитации больного с хронической демиелинизирующей энцефалопатией. Применяемый комплекс лечебно-восстановительных мероприятий позволил улучшить качество жизни больного.

Ключевые слова: реабилитация, неврологическая и ортопедическая патология

Реабилитация больных демиелинизирующими заболеваниями сложна, длительна и не всегда результативна. Поделится удачной реабилитацией клинически тяжёлого случая. Больной, К 18 лет, получал этапную реабилитационную терапию в Областном казённом государственном учреждении «Реабилитационный Центр для детей и подростков с ограниченными возможностями ЗАТО Северск»

Диагноз: Хроническая демиелинизирующая полинейропатия, смешанная форма (моторно-сенсорно-вегетативная). Дистальный парез с нарушением функции ходьбы, тазовыми нарушениями.

Жалобы: на слабость в ногах, нарушение походки, снижение чувствительности в стопах, учащённое мочеиспускание.

Из анамнеза: больным себя считает с лета 2010 года, когда появились боли в голеностопных суставах и ограничение опоры на пятки. Был выставлен диагноз «спинальная амиотрофия Шарко-Мари», который впоследствии не подтвердился. Далее лечился с диагнозом «хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия». В Реабилитационный Центр поступил на курс восстановительного лечения с целью адаптации к двигательному дефициту, повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, тоны сердца ясные, ритм правильный, АД 145/95 мм рт. ст., ЧСС 80 ударов в минуту. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка не увеличены.

Неврологический статус: сознание ясное, ориентирован, контактен. ЧМН – зрачки D=S, фото-реакции сохранены, лицо симметрично. Сухожильные рефлексы с рук D=S, живые, коленные D<S, ахилловы abs. В позе Ромберга устойчив. ПНП выполняет правильно. Патологических знаков нет. Походка – шаг с 2-х сторон.

При поступлении: угол сгибания тазобедренного сустава с согнутой правой, левой ногой 62°, 61° соответственно; угол сгибания тазобедренного сустава с прямой правой, левой ногой 43°, 45° соответственно; угол сгибания коленного правого, левого сустава 121°, 120°; угол тыльного сгибания правой, левой ноги 125°, 123°.

Результаты дополнительных исследований и заключения специалистов:

ЭКГ: Выраженная синусовая аритмия, 60-71 в мин., полная блокада правой ножки пучка Гисса.

УЗИ почек, мочевого пузыря простаты: эхоскопическая картина удвоения левой почки.

Уролог: гиперреактивный мочевой пузырь

Окулист: глазное дно – вены расширены, артерии значительно извиты, сужены.

Отношение юноши к физиотерапевтическим процедурам, массажу, лечебной гимнастике было настороженным. Период привыкания к лечебно – восстановительным мероприятиям был достаточно быстрым. Новые двигательные навыки формировались сложно вследствие ограничения движения и слабой чувствительности в голеностопных суставах.



За время посещения больной получил курсовое лечение:

- 1) Массаж общий, дифференцированный с индивидуальной композицией на основе масел Сибири и Дальнего Востока[1];
- 2) Индивидуальный комплекс лечебной гимнастики с использованием тренажерных комплексов[2, 3, 4]; в том числе и тренажера «Рогова» [5, 6].

При проведении процедур лечебной гимнастики учитывалась степень ограничения движений, применялся комплекс пассивно-активных упражнений. Интенсивность и продолжительность занятия определялась индивидуальными особенностями больного. При проведении процедур учитывались скрытые потенциальные возможности, соблюдались дидактические принципы: доступности, систематичности, от простого к сложному, от известного к неизвестному.

Для решения поставленных задач нами был применен метод стандартно-повторного упражнения. По мере того, как больной начинал уверенно выполнять осваиваемые двигательные действия, мы усложняли задачу методом переменного (вариативного) упражнения. В качестве средств воспитательного двигательного-координационного способностей нами были использованы пассивно-активные и активные физические упражнения, включая дыхательные, упражнения на координацию, упражнения на расслабление, на нормализацию поз и положений головы и конечностей. Особенно эффективным оказалось применение оригинальных тренажерных комплексов. С их помощью включали упражнения на сгибание и разгибание верхних и нижних конечностей.

Применялся общий дифференцированный массаж с преобладанием расслабляющих приемов. Обоснованием его служили данные академика И.П.Павлова: пассивное воспроизведение определенного движения посылает импульс в те кинестетические клетки коры, раздражение которых активно вызывает это движение. Раздражению определенных кинестетических клеток в коре соответствует определенное движение. Рационально проведенный массаж влиял на мышечный тонус ребенка, понижая его. Массаж проводился в помещении с $T=22$ градуса по Цельсию в одни и те же часы, через 60 минут после еды. Курс состоял из 15 процедур. План массажа: Исходное положение – лежа на животе с валиком под голеностопами – массаж спины, паравертебральных областей, задней поверхности ног. Исходное положение – лежа на спине с валиком под коленями – массаж передней поверхности ног, живота, груди, рук. Приемы массажа: поверхностное и глубокое поглаживание, пиление, пересекание, выжимание, сдвигание. Чередование приемов.

После проведенного курса лечения отмечается улучшение психо-эмоциональной сферы больного. Кроме того, отмечается положительная динамика двигательных навыков. Комплекс созданных и усовершенствованных тренажеров, которыми оснащен зал лечебной физкультуры, позволил больному продолжить этапную физическую реабилитацию на качественно новом уровне.

По завершению курса реабилитации: угол сгибания тазобедренного сустава с согнутой правой, левой ногой 74° , 77° соответственно; угол сгибания тазобедренного сустава с прямой правой, левой ногой 50° , 53° соответственно; угол сгибания коленного правого, левого сустава 135° , 138° ; угол тыльного сгибания правой, левой ноги 116° , 119° .

Наблюдение больного в динамике: через 6 месяцев состояние здоровья улучшилось. Увеличилась сила мышц, мышечный тонус снизился, увеличилось разведение бедер с согнутыми ногами на 11 см, колени стали выпрямляться, улучшилась манипулятивная функция рук. При поступлении: угол сгибания тазобедренного сустава с согнутой правой, левой ногой 74° , 73° соответственно; угол сгибания тазобедренного сустава с прямой правой, левой ногой 52° , 50° соответственно; угол сгибания коленного правого, левого сустава 136° , 137° ; угол тыльного сгибания стопы правой, левой ноги 106° , 108° .

Учитывая положительную динамику в состоянии здоровья больного, рекомендовано ежедневное посещение зала лечебной физкультуры и повторное ежеквартальное комплексное лечение с применением авторских тренажерных комплексов.

Литература

1. Пат. 2302854 Российская Федерация, МПК А 61 К8/92 Средство для массажа / А.В. Рогов. – № 2006103532/15; заявл. 06.02.2006; опубл. 20.07.2007, Бюл. № 20.
2. Пат. 48462 Российская Федерация, МПК А 47 D 13/04. Тренажер / А.В. Рогов, А.Ю. Власов, А.В. Поликарпов. – № 2005106584/22; заявл. 09.03.2005; опубл. 27.10.2005, Бюл. № 30.
3. Пат. 74809 Российская Федерация, МПК А 61 Р 15/00. Устройство для самомассажа / А.В. Рогов, А.Ю. Власов. – № 2007147292/22; заявл. 18.12.2007; опубл. 20.07.2008, Бюл. № 20
4. Пат. 49463 Российская Федерация, МПК А 47 D 13/04, А 63 D 23/04. Тренажер / А.В. Рогов, А.Ю. Власов, А.В. Поликарпов. – № 2005106585/22; заявл. 09.03.2005; опубл. 27.11.2005, Бюл. № 33.
5. Пат. 89402 Российская Федерация, МПК А 63 В 23/035 Тренажер Рогова / А.В. Рогов, А. Ю. Власов. – № 22009130204/22; заявл. 05.08.2009; опубл. 10.12.2009.27, Бюл. № 34.
6. Пат. 106546106546 Российская Федерация МПК: А 63 В Тренажер Рогова– Власова / / А.В. Рогов, А. Ю. Власов.– № 2010130710/22, опубл. 20.07.11



COMPLEX REABILITATION OF PATIENT WITH CHRONIC DEMILLENIZIRUESCHEY ENCEPHALOPATHY

A.V. ROGOV¹⁾

T. G. DOROSHEVA¹⁾

YE.I. NECHAYEVA²⁾

E.F. LEVICKII²⁾

V. K. PASHKOV²⁾

¹⁾The rehabilitation Center for children and teenagers with limited opportunities, Seversk

²⁾Siberian State Medical University

e-mail: rogovdoctor@gmail.com

The article describes the case of rehabilitation of patients with chronic encephalopathy demilenizirueschey. Used complex of rehabilitation measures have been improve the life quality of the patient.

Keywords: rehabilitation, neurological and orthopedic pathology.



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Акинъшин В.И.** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по оргметодработе ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»
- Андреев С.В.** – врач-уролог Областного клинического центра урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала, г. Харьков, Украина
- Ащеулова Т.В.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренней медицины №1 Харьковского национального медицинского университета
- Бендрик О.Е.** – ординатор кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Бобылева И.Ю.** – главный врач санатория-профилактория поликлиники НИУ «БелГУ»
- Бондарев А.В.** – аспирант кафедры фармацевтической технологии НИУ «БелГУ»
- Борзова Е.Ю.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Брыксина Е.Ю.** – кандидат медицинских наук, соискатель кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко, врач педиатр-неонатолог МБУЗ «Центральная районная больница» Неклиновского района Ростовской области
- Будрейко Е. А.** – доктор медицинских наук, заведующая отделением детской эндокринологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины»
- Бутов Д.А.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Харьковского национального медицинского университета
- Власюк Ю.Ю.** – аспирант кафедры госпитальной хирургии медицинского института НИУ «БелГУ»
- Гарагатый А.И.** – врач-уролог Областного клинического центра урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала, г. Харьков, Украина
- Гладышев В.В.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета
- Глуценко С.В.** – аспирант кафедры гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования
- Голивец Т.П.** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии факультета лечебного дела и педиатрии медицинского института НИУ «БелГУ»
- Гомзякова А.И.** – клинический ординатор факультета лечебного дела и педиатрии медицинского института НИУ «БелГУ»
- Гончаренко О.А.** – врач фтизиатр, заместитель главного врача по лечебной работе ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» г. Белгорода
- Гончарь М.А.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета
- Горелик С.Г.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии НИУ «БелГУ»
- Дворянский С.А.** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Кировской государственной медицинской академии
- Демин Ю.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии Харьковской медицинской академии последипломного образования
- Демихова Н.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины Сумского государственного университета
- Дорошева Т.Г.** – врач-невролог, заместитель директора по лечебной работе ОГКУ «Реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями ЗАТО Северск», Томская область, г. Северск
- Дрождина М.Б.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии Кировской государственной медицинской академии
- Егорова А.Т.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета
- Ермоленко Т.И.** – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина
- Ефимова А.С.** – студентка 2-го курса стоматологического факультета НИУ «БелГУ»
- Ефремова О.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института НИУ «БелГУ»
- Жилякова Е.Т.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии НИУ «БелГУ»
- Жуков В.И.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии Харьковского национального медицинского университета
- Звягинцева Т.Д.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования
- Земляной Я.В.** – аспирант кафедры внутренних болезней № 1 Запорожского государственного медицинского университета



- Иутинский Э.М.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Кировской государственной медицинской академии
- Казьмирук И.Л.** – ассистент кафедры офтальмологии Харьковской медицинской академии последипломного образования
- Камилова Н.М. кызы** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства-гинекологии № 1 Азербайджанского медицинского университета, г. Баку
- Карпачев А.А.** – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского института НИУ «БелГУ»
- Кечин И.Л.** – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1 Запорожского государственного медицинского университета
- Кинев М.Ю.** – старший преподаватель кафедры фармации Уральского государственного медицинского университета, г. Екатеринбург
- Клименко Т.М.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, член исполкома Федерации стран педиатров от стран СНГ, член научного комитета по неонатологии от Украины Федерации стран СНГ
- Клычева О.И.** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПО Курского государственного медицинского университета
- Ковалёва Н.В.** – врач-пульмонолог ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», г. Белгород
- Коваленко Б.С.** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской хирургии НИУ «БелГУ», заслуженный врач РФ
- Колесникова М.А.** – студентка медицинского института НИУ «БелГУ»
- Колпина Л.В.** – кандидат социологических наук, доцент, доцент кафедры социальных технологий НИУ «БелГУ»
- Копытов А.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской и ортопедической стоматологии НИУ «БелГУ»
- Кравчун П.Г.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Крючкова Т.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»
- Кузьмина Е.А.** – главный технолог ООО «ТехноДент», г. Белгород
- Куликовский В.Ф.** – доктор медицинских наук, профессор, директор медицинского института, заведующий кафедрой госпитальной хирургии НИУ «БелГУ»
- Курбанов С.К.** – студент VI курса факультета лечебного дела и педиатрии медицинского института НИУ «БелГУ»
- Кучина Л.К.** – соискатель кафедры технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета
- Лазарева Г.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПО Курского государственного медицинского университета
- Лазарева Е.Н.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии НИИ КИП Астраханской государственной медицинской академии
- Левицкий Е.Ф.** – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГУ курортологии и физиотерапии МЗ РФ, г. Томск
- Левченко Л.А.** – доктор медицинских наук, доцент кафедры неонатологии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького
- Лесовой В.Н.** – доктор медицинских наук, профессор, ректор Харьковского национального медицинского университета, директор областного клинического центра урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала
- Ломакина О.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Магомедов А. А.** – врач-рентгенохирург республиканской клинической больницы, г. Махачкала
- Маисеенко Д.А.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета
- Макаренко М.В.** – кандидат медицинских наук, главный врач Киевского родильного дома № 5, соискатель ученой степени доктора медицинских наук кафедры акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета
- Мальхина Т.И.** – кандидат медицинских наук, врач фтизиатр, главный врач ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер» г. Белгорода
- Мастиева Э.А. кызы** – врач акушер-гинеколог родильного дома № 1, г. Баку
- Мельникова О.А.** – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармации Уральского государственного медицинского университета, г. Екатеринбург
- Микитюк М.Р.** – кандидат медицинских наук, ведущий сотрудник отделения возрастной эндокринологии отдела клинической эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии Харьковской медицинской академии последипломного образования



- Мовсисян А.Г.** – диссертант кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последиplomного образования
- Мошкова Л.В.** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры технологии получения лекарств и организации фармацевтического дела ФПК МР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва
- Нечаева Е.И.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры восстановительной медицины, физиотерапии и курортологии ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск
- Начетова Т.А.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детской гинекологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины»
- Николаев С.Б.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского института НИУ «БелГУ»
- Новикова М.Ю.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии НИУ «БелГУ»
- Овод А.И.** – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации Курского государственного медицинского университета
- Оганисян К.В.** – аспирант кафедры дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Ольховский Д.В.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Паршков Е.М.** – доктор медицинских наук, профессор ФГБУ "Медицинский радиологический научный центр Минздрава", г. Обнинск
- Пашков В.К.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом физической реабилитации и спортивной медицины Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск
- Петров А.Ю.** – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармации Уральского государственного медицинского университета, г. Екатеринбург
- Петровская Т.Ю.** – врач-ординатор педиатрического отделения № 6 МБУЗ «Городская детская больница», г. Белгород
- Погорелов В.В.** – врач-нейрохирург Центральной клинической больницы Украинской железной дороги, г. Харьков
- Попова В.С.** – старший преподаватель кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»
- Почивалов А.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко
- Пухальская И. А.** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета
- Рейхтман Т.В.** – кандидат фармацевтических наук, соискатель Российского университета дружбы народов, г. Москва
- Реутов Е.В.** – кандидат социологических наук, доцент, доцент кафедры социальных технологий НИУ «БелГУ»
- Рогов А.В.** – врач-педиатр высшей категории ОГКУ «Реабилитационный Центр для детей и подростков с ограниченными возможностями ЗАТО Северск», Томская область, г. Северск
- Романова Т.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»
- Рубанова Л.Е.** – заместитель главного врача по лечебной работе, и.о. главного врача ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница», ассистент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ»
- Рындина Н.Г.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Рыначак П.И.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Рыщенко О.А.** – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последиplomного образования
- Рябокоть Е.Н.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии Харьковского национального медицинского университета
- Рязанцев В.В.** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института проблем криобиологии и криомедицины НАНУ, г. Харьков



- Сазыкина У.А.** – аспирант ФГБУ «НИИ по изучению лепры» Минздрава РФ, г. Астрахань
- Сарайкина О.С.** – студентка 2-го курса стоматологического факультета НИУ «БелГУ»
- Силина Л.В.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии Курского государственного медицинского университета
- Слинько Ю.А.** – магистр медицины, заочный аспирант, ассистент кафедры стоматологии детского возраста, детской челюстно-лицевой хирургии и имплантологии Харьковского национального медицинского университета
- Смеянов В.А.** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой социальной медицины, организации и экономики здравоохранения, и.о. директора медицинского института Сумского государственного университета
- Смеянова О.И.** – ассистент кафедры социальной медицины, организации и экономики здравоохранения Сумского государственного университета
- Соколова И.И.** – доктор медицинский наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии ФПО Харьковского национального медицинского университета
- Солошенко А.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского института НИУ «БелГУ»
- Степчук М.А.** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по статистике областного государственного казённого учреждения здравоохранения особого типа «Медицинский информационно-аналитический центр», г. Белгород
- Стрижак Н.В.** – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Сибирский клинический центр Федерального медико-биологического агентства" России, г.Красноярск
- Сыволап В.Д.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 Запорожского государственного медицинского университета
- Тарасенко С.В.** – кандидат экономических наук, старший преподаватель кафедры социальной медицины, организации и экономики здравоохранения Сумского государственного университета
- Титова А.Ю.** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Тихонова Т.М.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения возрастной эндокринологии Института проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины, г. Харьков, Украина
- Ткаченко А.С.** – ассистент кафедры биологической химии Харьковского национального медицинского университета
- Тучинская М.А.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Тучкина И.А.** – доктор медицинский наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета
- Фентисов В.В.** – аспирант кафедры госпитальной хирургии НИУ «БелГУ», врач-уролог ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород
- Францев С.П.** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии медицинского института НИУ «БелГУ»
- Хижняк О.О.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом клинической эндокринологии ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины»
- Ходош Э.М.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Харьковской медицинской академии постдипломного образования, член Европейского и председатель Харьковского респираторного сообществ, городской внештатный пульмонолог г. Харькова
- Хорошун Д.А.** – студент Харьковского национального медицинского университета
- Хоценко Ю.А.** – кандидат медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского института НИУ «БелГУ», врач-уролог урологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа
- Хурасева А.Б.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПО Курского государственного медицинского университета
- Шальнева Т.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней НИУ «БелГУ», врач-педиатр педиатрического отделения № 1 ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница»
- Шаповалов В.В.** – доктор фармацевтических наук, профессор, начальник отдела фармации Департамента здравоохранения Харьковской областной государственной администрации
- Шаповалов В.В. (мл.)** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования
- Шаповалова В.А.** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинского и фармацевтического права общей и клинической фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования



-
- Шушлятин О.И.** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, заведующий лабораторией кафедры внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета
- Шукин Д.В.** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, нефрологии и андрологии Харьковского национального медицинского университета, заведующий урологическим отделением № 1 Областного клинического центра урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала
- Ярош А.Л.** – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского института НИУ «БелГУ»



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

Продолжается прием статей для публикации в журнале «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ Белгородского государственного университета» серии «Медицина. Фармация», который входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Материалы необходимо высылать в двух экземплярах:

- по адресу: Белгородский государственный университет. Медицинский факультет. Редакция серии журнала «Медицина. Фармация», ул. Победы, 85, г. Белгород, Россия, 308015;
- по e-mail: efremova.bgu@gmail.com или doctor_ol@bk.ru (тема – журнал).

Материалы, присланные без соблюдения настоящих требований, редколлегией не рассматриваются.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «НАУЧНЫЕ ВЕДОМОСТИ БелГУ» СЕРИИ «МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

В материалы статьи включается следующая информация:

- 1) УДК научной статьи;
- 2) аннотация статьи (не более 1200 знаков);
- 3) ключевые слова;
- 4) сведения об авторах (Ф.И.О., должность с указанием места работы (без сокращений), ученая степень, ученое звание, почтовый адрес, адрес электронной почты (если имеется), контактные телефоны);
- 5) внешняя рецензия доктора наук;
- 6) текст статьи;
- 7) ссылки.

Технические требования к оформлению текста статьи

1. Текст набирается в Microsoft Word. Параметры страницы: лист А4, без переносов. Поля: правое – 2,0 см; левое – 3,0 см; нижнее – 2,0 см; верхнее – 2,0 см.
2. Шрифт: **Impact** (размер в УДК – 11 пт, в названии статьи – 13 пт, Ф.И.О авторов – 11 пт); текст – **Georgia** (размер в тексте – **10 пт**; в таблице – **9 пт**; в списке литературы – **9 пт**).
3. Абзац: отступ 1,25 мм, выравнивание – по ширине; межстрочный интервал – одинарный.
4. Ссылки: номер ссылки размещается в квадратных скобках перед знаком препинания (перед запятой, точкой); нумерация – автоматическая, сквозная; текст сноски внизу каждой страницы; размер шрифта – 10 пт.
5. Объем статей: до **8 страниц**.
6. Статья должна иметь визу руководителя кафедры или института (на втором экземпляре). К текстовому варианту статьи прилагается версия в формате Word. На титульном листе статьи делается запись: «Текст вычитан, термины проверены», заверенная подписями всех составителей. В конце статьи сообщаются фамилии, полные имена и отчества, места работы, должности, ученые степени, научные звания, контактные адреса и номера телефонов **всех** авторов.
7. При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется оформлять их по следующей схеме: введение, цель, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.
8. При наличии большого количества ошибок текст возвращается составителям на доработку. Повторно в редакцию представляется готовый исправленный материал на диске и на бумаге, распечатанный в одном экземпляре. Для иногородних авторов возможна пересылка статьи по электронной почте.



9. Представляемый материал должен являться оригинальным, не опубликованным ранее в других печатных изданиях.

10. Все буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть объяснены в тексте при первом использовании.

11. Указывать только международное название препаратов с маленькой буквы. Химические и математические формулы, дозировки, цитаты визируются автором. Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

12. При написании десятичных чисел для обозначения разрядов использовать только запятые (0,5 или 25,45 и т.д.). Писать без пропуска: «%»(10%), «больше»—«меньше» ($P>4$), «±» (0,3±7). Тире между цифрами использовать без пропуска (10–20%). Сокращения года давать как: 2001 г., 1998–2005 гг.

13. Изображение графического объекта не должно выходить за пределы полей страницы и не должно превышать одной страницы.

14. Рисунки, фотографии, рентгенограммы вставляются в текст после ссылки на них, но не далее следующей страницы. Графические файлы рекомендуется сохранять в режимах TIFF, PCX, JPG; если нет возможности обработать иллюстрацию самостоятельно, следует вложить ее в текстовый оригинал с указанием номера и места в работе; она должна иметь четкое, контрастное изображение (зернистость мешает обработке и не позволяет добиться хорошего результата); обязательна последовательная нумерация иллюстраций в соответствии с расположением в тексте; рентгенограммы должны хорошо читаться на просвет и не иметь значительных повреждений в рабочей зоне.

15. Все ссылки на исследования и работы других авторов приводятся в квадратных скобках, с нумерацией согласно соответствующему документу в списке литературы.

16. Библиографический список должен содержать работы за последние 7 лет. Лишь в случае необходимости допускаются ссылки на отдельные более ранние публикации. В оригинальных статьях цитируется не более 20, а в передовых статьях и обзорах литературы – не более 40 источников. В список литературы не включаются неопубликованные работы.

17. Список литературы к статье должен соответствовать стандарту библиографического описания ГОСТ 7.1-2003 "Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления". Литературные источники необходимо перечислять в алфавитном порядке или в порядке упоминания в статье.

18. Требования к оформлению статей, таблиц, рисунков приведены в прил. 1, 2, 3.

Условия публикации. В одном номере журнала каждым автором (авторским коллективом) может быть опубликовано не более двух статей.



Приложение 1. Оформление статьи

УДК 616.36

ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ

А.В. ИВАНОВ¹
Л.Н. ПЕТРОВ²

¹*Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

²*МУЗ «Городская больница № 2», г. Белгород*

e-mail: aybolit@bk.ru

В статье изложены данные о молекулярных нарушениях при стеатозе печени и неалкогольном стеатогепатите. Синтез жирных кислот в печени регулируется инсулином и глюкозой с помощью активации липогенеза связанными с мембраной медиаторами транскрипции – белка, связывающегося с регуляторным элементом стерола-1с и белка, который связывается с карбогидрат-ответственным элементом. Третьим фактором транскрипции, причастным к развитию стеатоза печени, признан рецептор, активирующийся пролифератором пероксисом. Совокупность таких факторов можно объединить в две большие категории: факторы, которые вызывают повышение окислительного стресса, и экспрессы провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, окислительный стресс, цитокины, жирные кислоты, факторы транскрипции.

Далее идет текст статьи:

Инсулинорезистентность (ИР), ожирение, диабет, дислиппротеидемия и неалкогольная жировая печень – компоненты метаболического синдрома, комплексной болезни, приобретающей широкую распространенность [1, 3, 6].

TRANSCRIPTION FACTORS AND MOLECULAR MEDIATORS OF HEPATIC STEATOSIS

A.V. IVANOV¹
L.N. PETROV²

¹*Belgorod National Research University*

²*Municipal hospital № 2, Belgorod*

e-mail: aybolit@bk.ru

In the review the data on molecular events contributing to hepatic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis have been presented. Synthesis of fatty acids in liver is regulated independently by insulin and glucose with activation of lipogenesis of transcriptionally mediated by the membrane-bound transcription factors – sterol regulatory element-binding protein-1 c and carbohydrate response element-binding protein. The third transcription factor that participates in the development hepatic steatosis is peroxisome proliferator-activated receptors. A large number of these factors can be grouped into two big categories: factors causing an increase in oxidative stress and factors promoting expression of pro-inflammatory cytokines

Key words: hepatic steatosis, steatohepatitis, oxidative stress, cytokines, fatty acids, transcription factors.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванов Александр Васильевич

– кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней НИУ «БелГУ»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ «БелГУ»
e-mail: aybolit@bk.ru, тел. 33-22-44



Приложение 2. Оформление таблиц

1. Каждая таблица должна быть пронумерована справа, иметь заголовок в полужирном наборе, расположенный по центру вверху.
2. Таблицы не должны выходить за границы полей страницы слева и справа.
3. Если таблица располагается на двух страницах, ее столбцы должны быть пронумерованы на каждой новой странице так же, как на первой.
4. Большие горизонтальные таблицы необходимо набирать в этом же файле, выбрав альбомный параметр страницы.

Таблица 1

Рейтинговая оценка ЦФО за 1999-2004 гг., баллы

Регионы	1999 г.	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	В среднем за	
							1999-2001 гг.	2002-2004 гг.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
РФ	1,3222	1,5091	1,3470	1,4661	1,5940	1,6954	1,3928	1,5852
ЦФО	1,5028	1,9389	1,7210	1,6149	1,6888	1,6930	1,7209	1,6656

Таблица, расположенная на первой странице.

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Белгородская область	1,2620	0,4169	2,2612	1,0176	1,2012	0,6413	1,3134	0,9534
Брянская область	0,9726	0,4817	0,5612	1,8653	0,9064	1,6898	0,6718	1,4872

Таблица, расположенная на следующей странице.

Приложение 3. Оформление графических объектов

1. Изображение каждого графического объекта должно иметь номер и заголовок, расположенные по центру рисунка внизу.

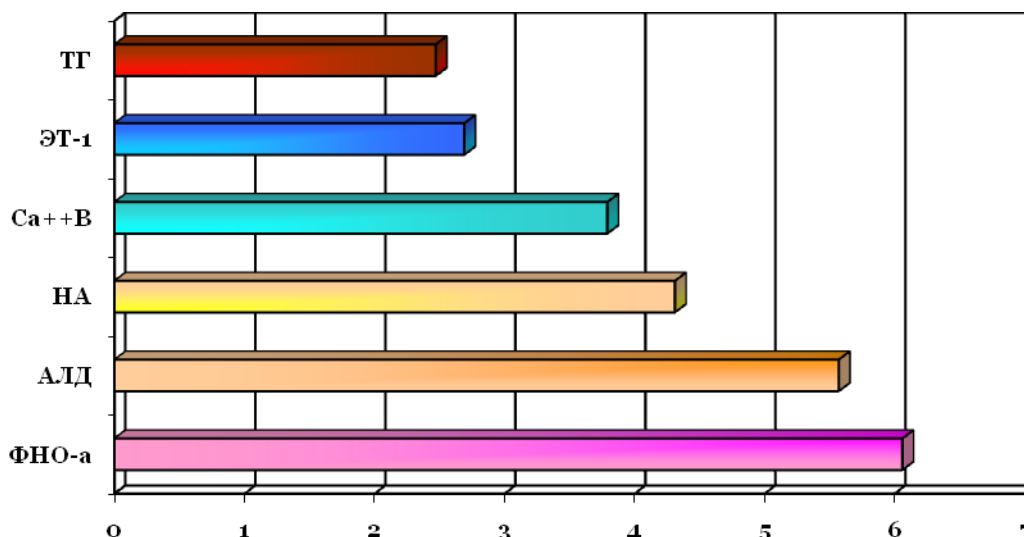


Рис. 1. Степень разницы значений гуморальных показателей между группами больных эксцентрической и концентрической ГЛЖ

2. Изображение графического объекта должно быть в виде рисунка или сгруппированных объектов.

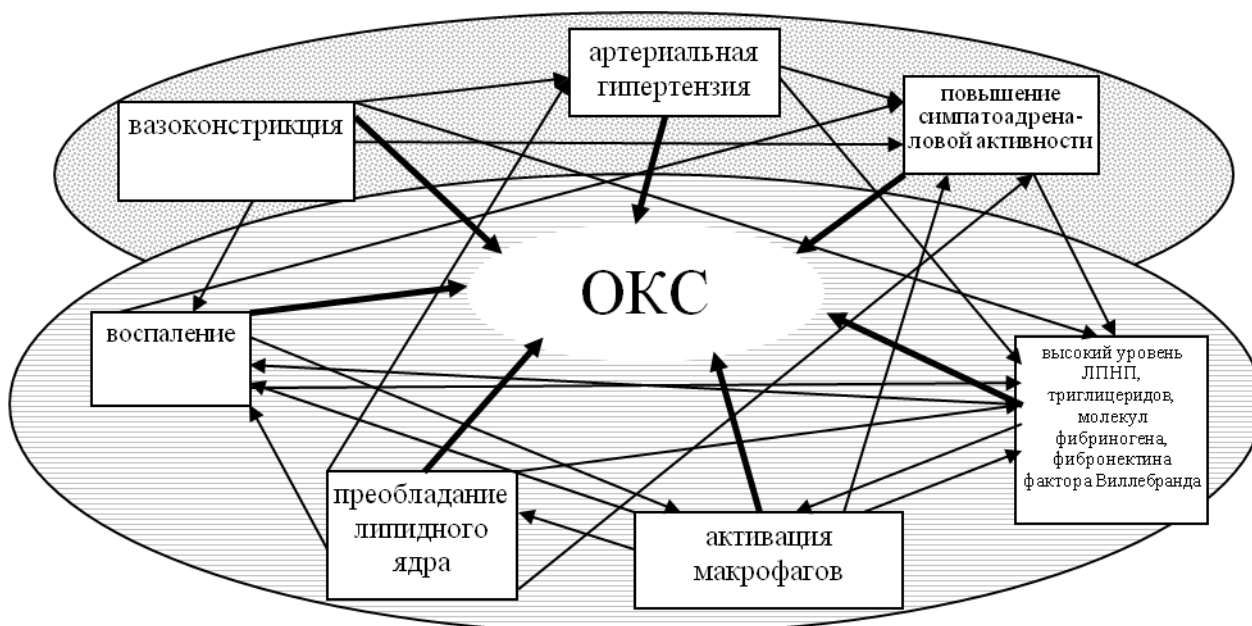


Рис. 2. Факторы, способствующие развитию ОКС

Редакция оставляет за собой право сокращения и исправления присланных статей. Статьи, отосланные авторам для доработки, должны снова поступить в редакцию не позднее, чем через 10 дней после получения. Возвращение статьи в более поздние сроки соответственно меняет и дату ее поступления в редакцию.

